

INFORMATION KOMPAKT

Prozedurenspezifische postoperative Schmerztherapie



Freigabe durch den Vorstand der ÖGARI am 25.1.2019

AUTOREN

Ao. Univ. Prof. Dr. Anna Spacek

anna.spacek@meduniwien.ac.at

INSTITUTION

Universitätsklinik für Anästhesie, Allgemeine
Intensivmedizin und Schmerztherapie, Wien
Abteilung für Allgemeine Anästhesie und
Intensivmedizin
Währinger Gürtel 18-20
1090 Wien

GUTACHTER:

Prof. Stephan Schug, Perth

Dr. med. dipl. SozW. Reinhard Sittl, Erlangen

GÜLTIGKEIT:

Die suffiziente postoperative Schmerztherapie ist ein unverzichtbarer Bestandteil der perioperativen Betreuung von Patienten die sich einem operativen Eingriff unterziehen müssen.

Trotz adäquater Behandlungsmöglichkeiten leiden nach wie vor zu viele Patienten an postoperativen Schmerzen (1). Obwohl fast überall die Leitlinien für die Behandlung der postoperativen Schmerzen eingeführt wurden, mangelt es offensichtlich an der Umsetzung (2).

Das perioperative Schmerzmanagement soll entsprechend der publizierten Leitlinien zur Behandlung von akuten Schmerzen durchgeführt werden, wobei heutzutage ein multimodales balanciertes Analgesiekonzept empfohlen wird (3, 4).

Und trotzdem zeigen neue Umfragen, dass postoperative Schmerzen nicht besser behandelt werden als vor 15 Jahren (5). Die Umsetzung der Leitlinien funktioniert leider nicht immer und überall, auch aufgrund der Variabilität lokaler Faktoren, Verfügbarkeit spezifischer Verfahren beziehungsweise Medikamenten.

Allerdings zeigt es sich, dass die generellen Leitlinien für die Behandlung postoperativen Schmerzen nicht immer gleich erfolgreich bei allen chirurgischen Eingriffen anwendbar sind (6, 7).

Bei der Suche nach den Ursachen ist die Studie vom Gerbershagen (2013), die die Schmerzstärke von verschiedenen Operationen am ersten postoperativen Tag ermitteln lies, interessant. Der finale Vergleich von 50.532 Patienten in 179 Operationsgruppen zeigte, dass von den 40 schmerzhaftesten Operationen 22 Eingriffe an Extremitäten waren. Hohe Schmerzwerte fanden sich auch bei „kleineren“ Eingriffen wie AE, CHE, TE. Einige Operationen wie Laparoskopien (die prinzipiell als weniger schmerzhaft eingestuft werden als Laparatomien) resultierten in unerwartet hohen Schmerzwerten. Es wurde daher eine Aufforderung zur besseren Monitoring und Behandlung dieser Schmerzen gestellt (8).

Es gibt auch wachsende Evidenz, dass die Wirksamkeit der Analgetika bei verschiedenen Operationen unterschiedlich ist. Die Informationen über die Wirksamkeit von Analgetika, die postoperativ verwendet werden, stammen aus den kontinuierlich auf den neuesten Stand gebrachten Oxford League Tabellen (9). Es handelt sich hierbei um NNT (number needed to treat) - Anzahl der Patienten die behandelt werden müssen, damit ein Patient eine zumindest 50% Schmerzreduktion erreichen kann, im Vergleich zu Placebo. Diese Informationen stammen aus gepoolten Daten von verschiedenen (meistens schlecht definierten) chirurgischen Eingriffen oder von Studien, die in Zahnchirurgie durchgeführt wurden (10).

Es wurde festgestellt, dass das gleiche Analgetikum verschiedene Wirkungsstärke im Abhängigkeit davon hat, ob es z B bei einem orthopädischen oder zahntechnischen Eingriff verwendet wurde (beispielsweise zweimal stärkere Wirkung vom Paracetamol in der Zahnchirurgie als in der Orthopädie) (11). Zusätzlich zeigte es sich, dass die Differenz in der analgetischen Wirkung zwischen NSARs und Paracetamol von der Größenordnung des chirurgischen Eingriffs abhängt. Schlussendlich, 50% Schmerzreduktion hat unterschiedliche klinische Relevanz,

abhängig davon ob der Schmerz von 4 auf 2 oder 8 auf 4 auf der VAS Skala (0-10) reduziert wurde. Deswegen sind die Informationen von den Oxford League Tabellen nicht hilfreich bei allen Arten chirurgischer Eingriffe, obwohl sie einfach zu befolgen sind. Daher wurde verstärkt der Ruf nach prozedurspezifischen Informationen laut. Optimale postoperative Schmerzlinderung erlaubt frühe Aktivität, was notwendig ist für die schnelle postoperative Erholung im Sinne einer fast-track surgery (12). Daher brauchen Anästhesisten prozedurspezifische Informationen, um die Auswahl der Anästhesie/Analgesie zu optimieren.

Zusätzliches Argument für Notwendigkeit prozedurspezifischen Informationen ist der Fakt, dass die Intensität des Schmerzes sowie deren Effekt auf Organfunktionen prozedurabhängig ist. Im Allgemeinen korreliert die Schmerzstärke mit der Größenordnung der chirurgischen Verletzung, was aber nicht immer zutrifft. Beispielsweise sind Zahnschmerzen, die nach einem kleinen Eingriff entstehen, relativ stärker im Vergleich zu dem Schmerz nach Thorakotomie, wo größere Gewebeverletzungen vorliegen. Auch die Konsequenzen einer Gewebeverletzung sind ganz unterschiedlich: die Thorakotomie kann zur pulmonalen Dysfunktion und Morbidität führen, was bei dem Zahneingriff nicht zutrifft, obwohl bei diesem die Schmerzen stärker sind.

Deswegen werden Anästhesisten eher die invasiveren Schmerztechniken bei Operationen anwenden, bei denen die Stressreduktion und Schmerzlinderung am besten zur Prävention von Organdysfunktion und daher zur Verbesserung des Outcomes beitragen können. So verbessert die zusätzliche Verwendung der kontinuierlichen epiduralen Analgesie für große abdominale und Thorakaleeingriffe die Pulmonalfunktion, vermindert das Risiko eines Ileus und Katabolismus im Vergleich mit nur systemischen Analgesie (13).

Zusätzliches Argument für prozedurspezifische Analgesie ist der Fakt, dass die Bedeutung der Nebenwirkungen verschiedener Analgetika auch vom chirurgischen Vorgehen abhängig sein kann. Beispielsweise kann die Hemmung der Thrombozytenaggregation und dadurch das Risiko einer Blutung, die mit Gabe von NSAID verbunden ist, bei Operationen relevant sein, bei denen das Potenzial für Blutungskomplikationen größer ist (wie z. B. Tonsillektomie, Gelenkersatz-Operationen im Vergleich zur einer CHE). Deswegen sind die Analgetika, die die

Thrombozytenfunktion nicht beeinträchtigen, bei solchen Operationen zu bevorzugen, wo die Blutung signifikante Konsequenzen mit sich bringen kann (14). In den letzten Jahren wird der Fokus auf die opioidsparende Wirkung der Nichtopioidanalgetika und damit einhergehend eine signifikante Reduktion einiger opioidassoziierter Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen, Sedierung gelegt (15). Opioidassoziierte Nebenwirkungen können bei einigen Operationen häufiger auftreten, als bei anderen (z. B. Übelkeit und Erbrechen treten häufiger bei Kopf-, Ohr- oder gynäkologischen Operationen auf). Man kann daher erwarten, dass die Reduktion des Opioidverbrauchs und daher opioidassozierten Nebenwirkungen durch die Zugabe der Nichtopioide, bei diesen Operationen einen größeren Nutzen bringen wird.

Schlussendlich können einige der analgetischen Techniken - wie intraartikuläre Behandlung, periphere Nervenblockaden – nur bei ausgewählten chirurgischen Eingriffen eingesetzt werden können, was auch für den prozedurspezifischen Zugang spricht.

Obwohl man schnell die Informationen über Analgetika von den Leitlinien bzw. League Tabellen bekommen und verwenden kann, gibt es gute Argumente für die Verfügbarkeit der prozedurspezifischen analgetischen Leitlinien die auf der Evidenz von randomisierten kontrollierten Studien basieren für das jeweilige chirurgische Vorgehen.

Daher wurde im Editorial von Anesthesiology 2013 die Prüfung der prozedurspezifischen Outcomes gefordert um die postoperativen Schmerzmanagementprotokolle zu optimieren (16).

Die prozedurspezifischen Leitlinien werden seit 2003 für verschiedene operative Verfahren durch die PROSPECT Initiative erstellt und für alle Anwender frei auf der Webseite www.postoppain.org aufrufbar. Somit liefert die PROSPECT Initiative web-basierte Programme zur Unterstützung klinischer Entscheidungen im perioperativen Schmerzmanagement, um die Limitationen der generalisierten Leitlinien zu überwinden (17).

Die PROSPECT (**PRO**cedure-**SPEC**ific Postoperative Pain Management) Arbeitsgruppe besteht aus Anästhesisten und Chirurgen aus mehreren Ländern. Sie

führt systematische Literaturreviews im Zusammenhang mit dem akuten postoperativen Schmerz bei verschiedenen spezifischen chirurgischen Verfahren durch.

Ziel ist es, systematische Übersichten randomisierter, kontrollierter Studien (RCTs) zur Verfügung zu stellen, die die Effektivität analgetischer Substanzen und Therapiemethoden bei Erwachsenen im Hinblick auf spezifische chirurgische Eingriffe vergleichen.

Diese systematischen Übersichten liefern Basis für umfassende Empfehlungen - abgeleitet vom Konsens der PROSPECT Arbeitsgruppe - für die klinische Praxis des eingriffsbezogenen Schmerzmanagements.

Bei fehlenden Studien zu spezifischen chirurgischen Eingriffen, kann zusätzliches - übertragenes - Wissen verwendet werden, d.h. Ergebnisse von RCTs oder systematischen Reviews zu vergleichbaren chirurgischen Verfahren in dem gleichen anatomischen Gebiet z.B. Extremitäten oder Abdomen.

Das Wissen über prozedurspezifische Therapiekonzepte wird zusätzlich durch Informationen über die Balance zwischen Nutzen und Risiken jeder analgetischen Technik im Kontext der aktuellen klinischen Praxis ergänzt. Berücksichtigt werden Faktoren wie Nebenwirkungen, ethische Zwänge, Gültigkeit der Effektivitätsbewertung, Praktikabilität der analgetischen Techniken und Patientengruppen (18).

PROSPECT Methodik

Für jeden PROSPECT Beitrag wird ein systematisches Review der wissenschaftlichen Literatur durchgeführt, entsprechend den Richtlinien der Cochrane Collaboration (19). PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses) Richtlinien werden genutzt um Literatursuche durchzuführen und die Qualität sowie den Grad der Evidenz der inkludierten Studien zu beurteilen.

Die PROSPECT Arbeitsgruppe definiert Suchbegriffe sowie Studieneinschlusskriterien und Studienoutcomes, die beurteilt werden. Suche in mehreren elektronischen Datenbanken (u.a. MEDLINE und Embase) identifiziert relevante RCTs für postoperative Analgesie für ein spezifisches

chirurgisches Verfahren. Nur die RCTs und systematische Reviews von perioperativen analgetischen, anästhesiologischen und chirurgischen Interventionen im Bezug auf Schmerzmanagement bei einem spezifischen chirurgischen Eingriff werden eingeschlossen. Die Resultate der Schmerzbeurteilung auf der VAS Skala oder verbalen bzw. numerischen Schmerzskala sind Voraussetzung zum Einschluss der Studien. Prä-, intra- und postoperative Schmerzmanagementkonzepte sind inkludiert. Ausgeschlossene Studien und Gründe dafür sind gelistet. Auch die Qualität der RCTs wird beurteilt. Jede Studie, die für einen systematischen Review ausgewählt wird, wird auf methodologische Qualität untersucht und dem Evidenzgrad entsprechend zugewiesen.

Die PROSPECT Methodik wurde 2006 und zuletzt 2016 aktualisiert und geändert für alle Verfahren ab diesen Zeitpunkt (20). Dies geschah aufgrund von aktuellen Veränderungen in der perioperativen Pflege und der steigenden Implementierung von "fast-track" und/oder "enhanced recovery" Programmen die derzeit in vielen Krankenhäusern als Standard gelten. Diese Aktualisierung bewirkt verbesserte Möglichkeit der kritischen Analyse der Studiendesigns im Hinblick auf ihre Relevanz für die aktuelle Praxis. Die früher etablierten Prozesse der Formulierung der Empfehlungen wurden verfeinert um zu berücksichtigen nicht nur die Qualität (lt. den Protokollen der Cochrane Collaboration) aber auch die kritische Interpretation des Studiendesigns durch die Experten.

Die zusammenfassende Information für jede Studie wird in Tabellen verfasst. Die Information beinhaltet die verglichenen Interventionen, Größe der Patientengruppen, Analgesie für alle Patienten, qualitatives Outcome für Schmerzscores, zusätzlichen Analgetikaverbrauch, Zeit bis zur ersten zusätzlichen Analgetikaanforderung, andere qualitative Outcomes (z B. McGill questionnaire scores), postoperative Übelkeit und Erbrechen sowie andere Erholungsauscomes.

Studien werden entsprechend dem Verabreichungsmodus der Analgetika (lokal, systemisch, neuroaxial) und dem Typ der Substanz stratifiziert.

Quantitative Beurteilung der analgetischen Effektivität wird mittels Metaanalysen der gewichteten (durch Größe der Studie und SD) Mean differences in Schmerzscores oder anderen Outcomes durchgeführt, unter Benutzung der Review Manager Software, welche für systematische Reviews der Cochrane Collaboration entwickelt wurde.

Wenn Metaanalysen nicht durchgeführt werden konnten, wird die Konsistenz der Effektivität und Homogenität der Daten .

Die neue Methodik beurteilt auch die Anwendbarkeit der Metaanalysen und der Netzwerk Metanalysen für die klinische Praxis. Mehrere RCTs, die ein ähnliches Thema untersuchen, werden oft zusammen gelegt um Metanalysen durchzuführen , die dann den evidenzbasierten Empfehlungen der PROSPECT Initiative zugrunde liegen.

Die bis 2016 bestehende Möglichkeit, bei limitierten prozedurspezifischen Evidenz für eine analgetische Technik, zusätzliche Erkenntnisse, übertragen von anderen Eingriffen im gleichen anatomischen Gebiet zu verwenden, wird nicht mehr benutzt. Die detaillierte Beschreibung der aktualisierten Methodik ist auf der Webseite von PROSPECT abrufbar.

Der Prozess der Formulierung der Empfehlungen für ein spezifisches chirurgisches Verfahren basiert auf etablierten Methoden zum Erreichen von Gruppenkonsens, um eventuelle Bias in Richtung der Sicht von einem Mitglied der PROSPECT Arbeitsgruppe zu minimieren. Erstens, 2-3 Mitglieder erarbeiten einen Entwurf der prozedurspezifischen Empfehlungen für jede einzelne perioperative Intervention basierend auf der Erkenntnis von systematischen Reviews. Zweitens, jedes Mitglied der Arbeitsgruppe liefert Kommentare für den Review und den Entwurf der Empfehlungen. Diese Kommentare werden gesammelt und von der PROSPECT Arbeitsgruppe unter der Nutzung der Delphi Methode diskutiert, bis der Konsens erreicht wird. Diese Empfehlungen werden auf der Webseite präsentiert.

Die Empfehlungen für oder gegen ein gewisses analgetisches Vorgehen werden auch geliefert für ein Vorgehen mit schlechter oder wenig Evidenz mit klarer Feststellung der Limitierung dieser Empfehlungen.

Die Empfehlungen werden entsprechend der zugrunde liegenden Quellen (Reviews, RCTs, Kohortenstudien oder klinische Expertenmeinung) in Grad A bis D sowie der Grad der Evidenz von 1 bis 4 zugeteilt. Die entsprechende Tabelle ist auf der Webseite zugänglich.

Das erlaubt den Lesern, die Stärke und Gültigkeit einer Empfehlungen einzuschätzen.

PROSPECT Empfehlungen werden als einfach zugängliche Webseite präsentiert und sind in einer Baumstruktur mit gekennzeichneten Ordnern organisiert, um den Leser zu prä-, intra- und postoperativen Interventionsmöglichkeiten zu führen. Jeder von diesen Ordnern beinhaltet Details von analgetischen, anästhesiologischen und chirurgischen Interventionen, wenn die entsprechende Evidenz vorhanden ist. Farblich markierte Symbole helfen, prozedurspezifische Evidenz, aktuelle klinische Praxis-Informationen und PROSPECT Empfehlungen zu identifizieren. Jede Evidenz ist als ein Argument für oder gegen eine analgetische, anästhesiologische oder chirurgische Intervention dargestellt.

Auf der PROSPECT-Webseite führen Links zu Vollabstrakten und Metaanalysen, die die Hintergrundinformation vervollständigen. Für jeden spezifischen Eingriff sind alle Empfehlungen für jede Phase der perioperativen Periode in einer Tabelle oder in einem Algorithmus zusammengefasst.

Beispiele des PROSPECT prozedurspezifischen Zuganges zu postoperativen Schmerzmanagement zeigten klar, dass ähnliche analgetische Techniken oder Medikamente nicht immer mit der gleichen Balance zwischen der Effektivität und Risiko in verschiedenen Operationen vergesellschaftet sind.

Trotz der Strenge von systematischen Reviews und Konsensprozesses, gibt es weiterhin einige Limitationen der PROSPECT Initiative. Die systematischen Reviews beinhalten nur Artikel, die in englischer Sprache publiziert wurden, somit ist es möglich, dass einige Studien nicht berücksichtigt wurden, weil sie nicht in den verwendeten Datenbanken erfasst wurden. Zusätzlich, vertrauen die systematischen Reviews stark auf qualitative Analysen, weil die für Metaanalysen geeigneten Outcomedaten häufig begrenzt in publizierten Studien verfügbar sind.

Die PROSPECT Webseite ist nicht ein Ersatz für publizierte, generelle Leitlinien und zwingt keine Standards für postoperative analgetische Behandlungen auf. Es ist ein Instrument zur Unterstützung rationaler klinischer Entscheidungsfindung bei dem postoperativen Schmerzmanagement.

Der primäre Vorteil ist, dass die PROSPECT-Empfehlungen besondere Charakteristika von verschiedenen operativen Verfahren in Betracht ziehen. Auch wenn die PROSPECT Empfehlungen genutzt werden, müssen die Kliniker weiterhin

klinische Umstände, lokale Verordnungen und lokale Verschreibungsinformationen in jedem klinischen Fall berücksichtigen, bevor die finale Entscheidung getroffen wird.

Die derzeit verfügbaren Empfehlungen sind in Überarbeitung, den Zeitrahmen bis zur Veröffentlichung aktualisierter Empfehlungen ist beim jeweiligen Eingriff ersichtlich:

Eingriff	Update
Abdominelle HE	Ende 2018
Sectio	Ende 2020
Colonresektion	?
Hämorrhoiden-OP	Ende 2018
Hernie	Ende 2018
Lasko-CHE	Ende 2018
(Nicht kosmetische) Mamma-OP	Ende 2020
Radikale Prostatektomie	Ende 2020
Thorakotomie	Sommer 2018
H-TEP	Ende 2019
K-TEP	Ende 2020

Zusammenfassung

Die Wichtigkeit der effektiven Schmerzkontrolle und Minimalisierung der schädlichen Effekte der chirurgisch induzierten Stressantwort sowie Verbesserung des Outcomes nach jedem Eingriff ist wohl anerkannt. Mit der steigenden Komplexität der Chirurgie und Anästhesie, häufig herausfordernden Co-Morbiditäten in Patientenpopulationen, verwirrenden Anzahl von medikamentösen Regimen und Abgabesystemen für postoperative Analgesie, brauchen die Anästhesisten leicht verfügbare Ratschläge, aufgrund dessen sie Entscheidungen über postoperatives Schmerzmanagement machen können. Webbasierte Empfehlungen wie PROSPECT offerieren schnellen Zugang zu praktischen Ratschlägen für postoperative Schmerztherapie.

Um klinisch relevante, evidenzbasierte Empfehlungen für postoperatives Schmerzmanagement zu erstellen, bewertet PROSPECT innerhalb der Grenzen vom streng definierten methodischen Prozess nicht nur prozedurspezifische Evidenz aber berücksichtigt auch die aktuell akzeptierte klinische Praxis.

PROSPECT bietet eine Anzahl an alternativen, evidenzbasierten Empfehlungen für jedes chirurgisches Verfahren, welche informieren und unterstützen den klinischen Entscheidungsprozess auf mehreren Stufen in der Behandlung des postoperativen

Schmerzes. Die PROSPECT webbasierte Empfehlungen bleiben gültig (da sie kontinuierlich aktualisiert werden, s. Webseite) und klinisch relevant auch in der Zukunft.

Durch die suffiziente prozedurspezifische Schmerztherapie erhöht sich die Lebensqualität der Patienten, der Heilungsverlauf und die Behandlungsdauer können verkürzt werden.

KERNAUSSAGEN:

1. Die suffiziente postoperative Schmerztherapie ist ein unverzichtbarer Bestandteil der perioperativen Betreuung von Patienten die sich einem operativen Eingriff unterziehen müssen. (Evidenz A, Empfehlung Grad 1)
2. Trotz adäquater Behandlungsmöglichkeiten leiden nach wie vor zu viele Patienten an postoperativen Schmerzen (Evidenz A)
3. Das perioperative Schmerzmanagement soll entsprechend der publizierten Leitlinien zur Behandlung von akuten Schmerzen durchgeführt werden, wobei heutzutage ein multimodales balanciertes Analgesiekonzept verfolgt wird (Empfehlung Grad 1)
4. Nach Verfügbarkeit soll man die Empfehlungen der Leitlinien für prozedurspezifisches postoperatives Schmerzmanagement verwenden (Empfehlung Grad 1)
5. Die Wirksamkeit und die Bedeutung den Nebenwirkungen der Analgetika sind unterschiedlich bei verschiedenen Operationen (Evidenz A)
6. Optimale Schmerzlinderung der postoperativen Schmerzen erlaubt frühe Aktivität, was notwendig ist für die schnelle postoperative Erholung im Sinne einer fast-track surgery (Evidenz A)

LITERATUR:

1. Dolin SJ, Cashman JN, Bland JM. Effectiveness of acute postoperative pain management: I. Evidence from published data. *Br J Anaesth* 2002; 89:409-23
2. Gan TJ, Habib AS, Miller TE et al. Incidence, patient satisfaction and perception of postsurgical pain. Results from a US national survey. *Curr Med Res Opin* 2014; 30(1):140-160
3. Chou R, Gordon D, de Leon-Casada O et al. Management of postoperative pain: a clinical practice guidelines from the American Pain Society. *J Pain* 2016; 17(2): 131-157

4. Likar R, Jaksch W, Aigmüller T et al. Interdisziplinäres Positionspapier „Perioperatives Schmerzmanagement“. *Schmerz* 2017; 31: 463-482
5. Correll DJ, Vlassakov KV, Kissin I. No evidence of real progress in treatment of acute pain, 1993–2012: scientometric analysis. *J Pain Res* 2014; 7: 199–210
6. Breivik H, Stubhaug A. Management of acute postoperative pain: Still a long way to go! *Pain* 2008; 137: 233-4
7. White PF, Kehlet H. Improving postoperative pain management: What are the unresolved issues? *Anesthesiology* 2010; 112:220-5
8. Gerbershagen HJ et al. Pain intensity on the first day after surgery: a prospective cohort study comparing 179 surgical procedures. *Anesthesiology* 2013; 118(4):934-44
9. Richards D. The Oxford Pain Group League table of analgesic efficacy. *Evidence-Based Dentistry* 2004; 5: 22-23
10. Gray A, Kehlet H, Bonnet F et al. Predicting postoperative analgesia outcomes: NNT league tables or procedure-specific evidence? *Br J Anaesth* 2005; 94 (6): 710-714
11. Hyllested M, Jones S, Pedersen JL et al. Comparative effect of paracetamol, NSAIDs or their combination in postoperative pain management: a qualitative review. *Br J Anaesth* 2002; 88: 199-214
12. Chiu C, Aleshi P, Esserman LJ et al. Improved analgesia and reduced post-operative nausea and vomiting after implementation of an enhanced recovery after surgery (ERAS) pathway for total mastectomy. *BMC Anesthesiol* 2018; 16;18(1):41. doi: 10.1186/s12871-018-0505-9
13. Kehlet H, Dahl JB. Anaesthesia, surgery, and challenges in postoperative recovery. *Lancet* 2003, 362: 1921-1928
14. Moiniche S, Romsing J, Dahl JB et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk of operative site bleeding after tonsillectomy: a quantitative systematic review. *Anesth Analg* 2003; 96: 68-77
15. Kehlet H. Postoperative opioid sparing to hasten recovery: what are the issues? *Anesthesiology* 2005; 102: 1083-1085
16. Joshi GP, Kehlet H. "Procedure-specific Pain Management. The Road to Improve Postsurgical Pain Management? " *Anesthesiology* 2013; 118 (4): 780-782
17. Kehlet H, Wilkinson RC, Fischer HBJ, Camu F. PROSPECT: evidence-based, procedure-specific postoperative pain management. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology* 2007; 21 (1): 149-159
18. Joshi GP, Schug SA, Kehlet H. Procedure-specific pain management and outcome strategies. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2014; 28: 191-201
19. Neugebauer EA, Wilkinson RC, Kehlet H, Schug SA; PROSPECT Working Group: PROSPECT: A practical method for formulating evidence-based expert recommendations for the management of postoperative pain. *Surg Endosc* 2007; 21: 1047-53
20. Lee B, Schug SA, Joshi GP, Kehlet H. Procedure-specific pain management (PROSPECT)- An update. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology* 2018, accepted