Enhanced Recovery After Surgery (ERAS): good for now, but what about the future?

Henrik Kehlet, MD, PhD

Received: 18 June 2014 / Accepted: 22 October 2014 / Published online: 13 November 2014
© Canadian Anesthesiologists' Society 2014

The concept of multimodal postoperative recovery programs, i.e., Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) programs or “fast-track surgery”, was fostered more than 15 years ago when it was realized that *unimodal* interventions were futile for addressing the problem of *multimodal* perioperative morbidity.¹ Due to initial successful results, the concept has now been accepted worldwide and across most surgical specialities. During this process, the ERAS Society (<http://www.erassociety.org>) has played an important role in helping to provide guidelines, educational meetings, and additional support. Therefore, based on the success of ERAS programs, it might be considered acceptable to lean back and be satisfied with the recent progress. Then again, an invitation from the *Journal* to publish a personal editorial view on ERAS – by someone involved from the early development phase of the program – presents an opportunity for a critical reassessment of the basic ideas behind the concept and whether we have achieved our initial objectives.

The genesis for ERAS programs was based on the question, “Why is the patient still in hospital today?”, given that the subsequent answers clearly identified the patient’s individual recovery problems.^{1,2} It was obvious in the beginning that showing the benefits of enhanced recovery included documenting the reduction of postoperative hospital length of stay (LOS) as an indicator of a successful ERAS program. Importantly, these results were based on the use of conventional criteria for discharge, achieved earlier with ERAS than with

traditional care. Consequently, medical complications were reduced.³ Although simple in principle, data from the following 15 years have shown relatively slow progress in the implementation of ERAS, which is partially explained by the requirement for multidisciplinary collaboration as well as psychological and organizational factors that delay change in traditional care. For example, the initial programs in open colonic surgery used only few essential principles of ERAS (such as preoperative information, thoracic epidural analgesia, avoidance of fluid overload, early mobilization, oral feeding, and elimination of nasogastric tubes, drains, etc.);^{4,5} however, the introduction of more complicated/multifactorial ERAS programs, with up to more than 17 components, may have contributed to delayed implementation.⁶ This contrasts with introducing the simpler and effective programs.^{4–6} Furthermore, several components in the multifactorial programs are less evidence-based and, thus, may not be necessary for a successful postoperative course.⁶ Such examples include preoperative carbohydrate loading and bowel preparation, among others, all of which may be relevant but, arguably, are not of major importance or necessary based on the initial data.^{5,6} Consequently, in order to enhance clinical progress, there is a need for in-depth scientific analysis and implementation of the essential components of ERAS on a procedure-specific basis. This requirement applies especially to the many randomized controlled trials (RCTs) and meta-analyses with variable LOS and incomplete adherence to the basic ERAS protocols.^{5–7} These prevent sufficient interpretation of “ERAS” programs and the procedure-specific role of additional specific components.

In the future, however, the main issue to resolve regarding ERAS programs is how to make progress and

H. Kehlet, MD, PhD (✉)
Section of Surgical Pathophysiology 4074, Copenhagen
University Hospital, Rigshospitalet, Blegdamsvej 9,
2100 Copenhagen, Denmark
e-mail: henrik.kehlet@regionh.dk

achieve the ultimate goal of a “pain and risk free operation”.^{1,8} Consequently, it should be re-emphasized that the basic mechanism of postoperative risk is the surgical stress response and subsequent organ dysfunction. This calls for a future focus on the combined effect of regional anesthetic techniques, minimally invasive surgery, and pharmacological modification of the inflammatory responses.⁸ In this context, the preoperative use of a high-dose glucocorticoid seems to have promise as a powerful additional analgesic technique that leads to enhanced recovery with less fatigue due to reduced inflammatory responses.^{9,10} Although relevant questions of safety regarding wound healing and infectious complications remain to be answered, thus far, there does not seem to be any concerning safety signals across surgical procedures.^{9,10}

Although perioperative analgesia has seen many improvements, we still need more emphasis on the multimodal opioid-sparing approaches, once again on a procedure-specific basis.¹¹ From the beginning, optimized perioperative fluid therapy has been recognized as an essential component of ERAS programs by avoiding both fluid overload and hypovolemia.⁴ Nevertheless, we still need to establish the optimal ratio between crystalloids and colloids and the specific indication and techniques to use for goal-directed fluid management within an established ERAS program!¹²

Importantly, future ERAS strategies should include a shift away from the endpoints of early recovery and shortened LOS in order to place more focus on post-discharge problems. For instance, the risk of thromboembolic complications, which may be a less significant problem in ERAS than in traditional models of care, probably does not require the conventional extended prophylaxis if early postoperative mobilization is instituted, as shown with fast-track hip and knee replacement.¹³ In this context, the previous “evidence” for prolonged prophylaxis has always included procedures with a long LOS with no focus on early mobilization. Another aspect is the well-recognized problem of postoperative delirium and late cognitive dysfunction where, again, the pathogenesis is multifactorial, including pain, sleep disturbances, opioid use, and the inflammatory response. Preliminary data show that an ERAS program may lead to a reduction of these undesirable neurologic sequelae of surgery, particularly in the relevant surgical model of hip and knee replacement in elderly patients.¹⁴ There is still need, however, for improvement in postoperative sleep disturbances.¹⁵ Another aspect that needs evaluation is the relatively neglected problem of postoperative orthostatic intolerance, which may be due less to hypovolemia and more to an adverse change in sympathovagal balance with reduced peripheral

vasoconstriction during mobilization.¹⁶ Finally, limited efforts have been made to reduce loss of muscle function pre- and post-discharge and to evaluate rational principles for rehabilitation – an important issue with major patient and socioeconomic consequences.^{4,8,14}

The developments of ERAS programs within the context of major cancer surgery should be expanded in relation to its relative role in both pre- and postoperative adjuvant therapies, since these treatments will lead to “multiple hits” on bodily functions, including integrity of the immune system, and thereby potentially cancer survival. Consequently, a comprehensive and optimized ERAS program in such patients may be beneficial for long-term survival. In this context, the documented reduction of medical morbidity in colorectal ERAS programs³ may be important for long-term survival, since several studies have shown early postoperative morbidity to impair long-term outcomes.¹⁷

Although *preoperative* risk factors have been evaluated in detail, they may not be all that helpful unless evidence-based preventive interventions are available.¹⁸ However, the issue could be turned around by asking why, or whether, a given preoperative risk factor is important if an ERAS program (with its consequent decreased organ demands due to reduced surgical stress responses) is instituted.¹⁸ Preliminary data from fast-track hip and knee arthroplasty support that preexisting cardiopulmonary diseases, diabetes, age, and limited preoperative mobilization may be less important for post-discharge morbidity compared with traditional care models,¹⁴ which calls for similar studies in other relevant procedures.

In the future, more focus should be placed on perioperative blood management in ERAS programs, especially considering what we know regarding the detrimental role of untreated *preoperative* anemia, including a possible increase in LOS, transfusions, and readmissions.¹⁹ Also, the role of *postoperative* anemia in functional rehabilitation in ERAS programs needs further evaluation aimed at a rational approach to treatment.

Although several classification systems for postoperative morbidity are available (e.g., Clavien-Dindo), these need to be reconsidered in future ERAS programs, since they have not focused on distinguishing between *medical* and *surgical* morbidity.¹⁸ This distinction is important in order to evaluate which specific complication may lead to a further complication. For example, this could determine whether a fluid disturbance or cardiopulmonary complication might lead to an anastomotic or wound dehiscence or, conversely, whether an initial wound dehiscence with reoperation might lead to cardiopulmonary complications.¹⁸ The first case in point requires an ERAS approach, while the second requires a focus on surgical expertise.¹⁸ Unfortunately, such

information is uniformly lacking in the anesthetic and surgical literature, thereby limiting a better understanding of the pathogenesis of postoperative morbidity, risks, and preventive possibilities.

Recognizing early on that multidisciplinary collaboration amongst anesthesiologists, surgeons, surgical nurses, and physiotherapists is a prerequisite for a successful ERAS program,¹ several initiatives have been undertaken, such as the Perioperative Surgical Home model of care in the U.S.²⁰ and large surgical databases (e.g., National Surgical Quality Improvement Program). These laudable efforts are undoubtedly important, but we need to recognize the suboptimal integration of expertise within different health care professions to secure optimal development of ERAS programs.²¹

Finally, although a RCT is considered to be a gold standard for research, consecutive large and detailed multicentre prospective cohort studies on new ERAS developments are probably more relevant, since the pathogenesis of postoperative outcome is complex and influenced by multiple components.²² Nevertheless, an RCT may be preferable when studying a single new intervention, provided that it is investigated within a fully implemented ERAS program – to date, this has rarely been the case.

In conclusion, and as emphasized by several other notable authors on ERAS issues, this author calls for a return to the basic pathophysiological principles of instituting ERAS programs.^{1,4} We must clarify the relative role of different pathogenic mechanisms in postoperative morbidity and, in so doing, provide a prerequisite for future developments and/or preventive strategies.⁸ At the same time, there is an urgent need for better implementation of the current established scientific evidence for ERAS practices in order to fill the still very present gap between knowing and doing. Although much progress has been made with ERAS, considerable work remains. Thus, the future remains bright and fascinating for clinical research aimed at reaching the goal of a “risk and pain free operation”.

Récupération rapide après la chirurgie (RRAC): bien aujourd'hui, mais qu'en sera-t-il demain?

Le concept de programmes multimodaux de récupération postopératoire, c'est-à-dire les programmes de Récupération rapide après la chirurgie (RRAC ou ERAS: *Enhanced Recovery After Surgery*) ou de

« chirurgie accélérée » a été soutenu il y a plus de 15 ans quand on a réalisé que les interventions *unimodales* étaient inefficaces à résoudre le problème *multimodal* de la morbidité périopératoire.¹ Grâce aux succès initiaux, le concept est maintenant admis dans le monde entier et pour la majorité des spécialités chirurgicales. Pendant ce processus, l'*ERAS Society* (<http://www.erassociety.org>) a assuré une contribution importante en aidant à l'élaboration de lignes directrices, en permettant des rencontres de formation et en procurant un soutien supplémentaire. Compte tenu du succès des programmes de RRAC, il pourrait donc sembler acceptable de prendre du recul et de se montrer satisfait des progrès récents. Mais, une invitation émanant du *Journal* à publier un point de vue éditorial personnel sur le RRAC – par quelqu'un impliqué dans la phase initiale de développement du programme – donne la possibilité de faire une réévaluation critique des idées à la base de ce concept et de voir si nous avons atteint nos objectifs initiaux.

La genèse des programmes de RRAC partait de la question « Pourquoi le patient est-il encore à l'hôpital aujourd'hui? », considérant que les réponses fournies identifiaient clairement les problèmes individuels de récupération du patient.^{1,2} Au début, il était évident que montrer les avantages de la récupération rapide incluait la documentation d'un raccourcissement de la durée du séjour (DDS) postopératoire à l'hôpital comme indicateur du succès d'un programme de RRAC. Il est important de rappeler que ces résultats reposaient sur l'utilisation de critères conventionnels pour le congé, accordé plus tôt avec des soins RRAC qu'avec des soins traditionnels. Par conséquent, les complications médicales étaient réduites.³ Bien que simples dans le principe, les données des 15 années suivantes n'ont montré qu'un progrès relativement lent dans la mise en œuvre de la RRAC, ce qui s'explique en partie par la nécessité d'une collaboration multidisciplinaire, ainsi que par des facteurs psychologiques et organisationnels qui retardent les changements dans les soins traditionnels. Par exemple, les programmes initiaux en chirurgie ouverte du côlon n'utilisaient qu'assez peu certains principes essentiels de la RRAC (tels que l'information préopératoire, l'analgésie péridurale thoracique, l'évitement de la surcharge liquidienne, la mobilisation précoce, l'alimentation par voie orale et la suppression des sondes naso-gastriques, des drains, etc.).^{4,5} Toutefois, l'introduction de programmes de RRAC plus compliqués ou multifactoriels, comportant jusqu'à 17 volets, peut avoir contribué au retard de leur mise en œuvre.⁶ Cela contraste avec l'introduction de programmes plus simples et efficaces.⁴⁻⁶ En outre, plusieurs volets de ces programmes multifactoriels reposent moins sur des données probantes et pourraient donc être moins nécessaires à la réussite de l'évolution

postopératoire.⁶ On peut citer comme exemples, parmi d'autres, l'acquisition de réserves en hydrates de carbone et la préparation intestinale en préopératoire qui peuvent être tous pertinents, mais dont on peut penser qu'ils ne sont pas de la première importance ou nécessaires d'après les données initiales.^{5,6} Par conséquent, afin de renforcer les progrès cliniques, il est nécessaire de procéder à une analyse scientifique approfondie et à la mise en œuvre des volets essentiels de la RRAC sur une base propre à certaines interventions chirurgicales. Cette obligation s'applique particulièrement aux nombreuses études randomisées contrôlées (ERC) et aux méta-analyses avec DDS variable et une observance incomplète des protocoles de base de la RRAC.⁵⁻⁷ Cela empêche une interprétation suffisante des programmes de RRAC et du rôle de composantes additionnelles spécifiques aux interventions.

À l'avenir, toutefois, le principal problème à résoudre concernant les programmes de RRAC est de savoir comment progresser et atteindre l'objectif final d'une « opération sans douleur et sans risques ».^{1,8} Il faut donc à nouveau insister sur le fait que la réponse au stress chirurgical et le dysfonctionnement des organes qui en découle constituent le mécanisme de base du risque postopératoire. Cela appelle à se concentrer à l'avenir sur l'effet combiné des techniques d'anesthésie régionale, de la chirurgie minimalement invasive et de la modification pharmacologique des réponses inflammatoires.⁸ Dans cette perspective, l'utilisation préopératoire de glucocorticoïdes à fortes doses semble prometteuse comme technique analgésique additionnelle puissante conduisant à une meilleure récupération avec moins de fatigue grâce à la réduction des réponses inflammatoires.^{9,10} Bien qu'il faille encore répondre à des questions pertinentes sur l'innocuité concernant la cicatrisation et les complications infectieuses, il ne semble pas y avoir à ce jour de signaux préoccupants sur l'innocuité, pour la plupart des procédures chirurgicales.^{9,10}

Même si l'analgésie périopératoire a connu de nombreuses améliorations, nous devons aussi insister sur les approches multimodales d'épargne des opioïdes, encore une fois au cas par cas, selon les procédures.¹¹ Depuis le début, le traitement liquidien optimisé périopératoire a été reconnu comme un volet essentiel des programmes de RRAC en évitant autant la surcharge hydrique que l'hypovolémie,⁴ mais nous devons encore déterminer le rapport optimal entre les solutions cristalloïdes et les colloïdes, ainsi que l'indication et les techniques d'utilisation spécifiques pour une gestion des liquides visant un objectif donné dans le cadre d'un programme défini de RRAC!¹²

Il est également important que les futures stratégies de RRAC incluent la possibilité de se dégager des aboutissements de la récupération précoce et d'une DDS

plus courte afin de se focaliser davantage sur les problèmes survenant après le congé de l'hôpital. Le risque de complications thromboemboliques, par exemple, peut être un problème moins significatif dans la RRAC que dans les modèles de soins traditionnels, ne nécessitant probablement pas une prophylaxie conventionnelle prolongée si une mobilisation postopératoire précoce est instaurée, comme le montrent les programmes de chirurgie accélérée de remplacements de hanche et de genou.¹³ Dans ce contexte, les « données probantes » antérieures en faveur de la prophylaxie prolongée ont toujours inclus des interventions associées à de longues DDS ne focalisant pas sur une mobilisation précoce. Un autre aspect est le problème bien connu du délirium postopératoire et des troubles tardifs des fonctions cognitives qui ont, là encore, une pathogénie multifactorielle incluant la douleur, les troubles du sommeil, l'utilisation d'opioïdes et la réponse inflammatoire. Les données préliminaires montrent que les programmes de RRAC peuvent entraîner une diminution de ces séquelles neurologiques indésirables, en particulier dans le modèle chirurgical pertinent de l'arthroplastie de hanche et de genou chez les patients âgés.¹⁴ Il reste néanmoins toujours à améliorer les troubles du sommeil postopératoires.¹⁵ Un autre point ayant besoin d'être évalué est la question relativement négligée de l'intolérance orthostatique postopératoire qui pourrait être due moins à l'hypovolémie qu'à une modification indésirable de l'équilibre sympathique-parasympathique avec réduction de la vasoconstriction périphérique au cours de la mobilisation.¹⁶ Enfin, des efforts limités ont été faits pour réduire la perte de la fonction musculaire avant et après le congé, et pour évaluer les principes rationnels de la réadaptation, une question importante avec des conséquences socioéconomiques majeures et des conséquences directes pour le patient.^{4,8,14}

Le développement des programmes de RRAC dans le contexte de la chirurgie oncologique lourde doit être étendu en rapport avec sa place relative dans les thérapies adjuvantes pré- et postopératoires dans la mesure où ces traitements auront de multiples incidences sur les fonctions biologiques, y compris l'intégrité du système immunitaire et, par voie de conséquence, sur la survie éventuelle du patient cancéreux. Par conséquent, un programme de RRAC complet et optimisé chez ces patients pourrait être bénéfique pour leur survie à long terme. De ce point de vue, la documentation de la baisse de la morbidité médicale dans les programmes de RRAC colorectaux³ peut être importante pour la survie à long terme puisque plusieurs études ont montré que la morbidité postopératoire précoce avait un impact négatif sur les résultats à long terme.¹⁷

Même si les facteurs de risque préopératoires ont été évalués de façon détaillée, ils pourraient ne pas s'avérer tous aussi utiles à moins de disposer d'interventions

préventives basées sur des données probantes.¹⁸ Le problème pourrait être contourné en demandant pourquoi, ou si, un facteur de risque préopératoire donné est important dans la mesure où un programme de RRAC est instauré (avec la baisse qui en découle de l'impact sur les organes, secondaire à la réduction du stress chirurgical).¹⁸ Les données préliminaires issues des programmes de chirurgie accélérées pour arthroplastie de hanche et de genou suggèrent que des maladies cardiopulmonaires préexistantes, le diabète, l'âge et une mobilisation préopératoire limitée seraient moins importantes pour la morbidité après le congé comparativement aux modèles de soins traditionnels,¹⁴ ce qui soulève le besoin d'études semblables sur d'autres interventions pertinentes.

Il faudrait à l'avenir se concentrer davantage sur la gestion sanguine périopératoire dans les programmes de RRAC, considérant notamment ce que nous savons du rôle délétère de l'anémie préopératoire non traitée, incluant un possible allongement de la DDS, la nécessité de transfusions et de possibles réhospitalisations.¹⁹ Le rôle de l'anémie postopératoire dans la réadaptation fonctionnelle au cours des programmes de RRAC a également besoin d'une évaluation supplémentaire visant une approche rationnelle du traitement.

Même si on dispose de plusieurs systèmes de classification de la morbidité postopératoire (par exemple, Clavien-Dindo), ils doivent être revus dans le cadre de futurs programmes de RRAC car ils ne se sont pas focalisés sur la distinction entre *morbidité médicale* et *morbidité chirurgicale*.¹⁸ Cette distinction est importante pour évaluer quelles complications particulières peuvent mener à de nouvelles complications. Cela pourrait déterminer, par exemple, si un déséquilibre liquidien ou une complication cardiopulmonaire est susceptible de favoriser la déhiscence ou la lésion d'une anastomose, ou si – au contraire – une déhiscence initiale de la plaie avec réintervention peut aboutir à des complications cardiopulmonaires.¹⁸ Le premier point nécessite une approche de RRAC tandis que le second point nécessite de se focaliser sur l'expertise chirurgicale.¹⁸ Malheureusement, cette information manque systématiquement dans la littérature chirurgicale et anesthésique, limitant donc notre compréhension de la pathogénie de la morbidité postopératoire, des risques et des possibilités de prévention.

Reconnaissant rapidement que la collaboration multidisciplinaire entre anesthésiologistes, chirurgiens, infirmières de chirurgie et physiothérapeutes est un prérequis pour la réussite d'un programme de RRAC,¹ plusieurs initiatives ont été lancées, telles que le modèle de soins *Perioperative Surgical Home* aux États-Unis²⁰ ainsi que de grandes bases de données chirurgicales (par exemple, le programme national d'amélioration de la qualité chirurgicale). Ces efforts louables sont, sans aucun doute,

importants, mais nous devons aussi reconnaître l'intégration sous-optimale de l'expertise au sein des différentes professions de soins de santé pour parvenir au développement optimal de programmes de RRAC.²¹

Enfin, même si on considère qu'une ECR est la norme en matière de recherche, de grandes études prospectives multicentriques et détaillées de cohortes sur les nouveaux développements de la RRAC sont probablement plus pertinents dans la mesure où la pathogénie de l'évolution postopératoire est complexe et influencée par de multiples éléments.²² Il n'en reste pas moins qu'une ECR pourrait être préférable lors de l'étude d'une nouvelle intervention unique, sous réserve qu'elle soit étudiée dans le cadre d'un programme de RRAC totalement mis en œuvre, ce qui a rarement été le cas à ce jour.

En conclusion, comme l'ont souligné plusieurs autres auteurs connus sur les problèmes de RRAC, le signataire demande un retour aux principes physiopathologiques de base pour l'instauration des programmes de RRAC.^{1,4} Nous devons éclaircir le rôle respectif des différents mécanismes pathologiques dans la morbidité postopératoire et, en le faisant, fournir un prérequis aux développements futurs et/ou aux stratégies de prévention.⁸ Il y a, en même temps, un besoin urgent d'une meilleure mise en œuvre des données scientifiques actuellement établies dans les programmes de RRAC afin de combler les lacunes encore très présentes entre théorie et pratique. Si beaucoup de progrès ont été réalisés dans le domaine des RRAC, il reste encore beaucoup de travail à faire. Le futur reste brillant et fascinant pour la recherche clinique visant à atteindre l'objectif d'opérations « sans douleur ni risques ».

Conflicts of interest None declared.

Conflit d'intérêt Aucun.

References

1. Kehlet H. Multimodal approach to control postoperative pathophysiology and rehabilitation. *Br J Anaesth* 1997; 78: 606-17.
2. Husted H, Lunn TH, Troelsen A, Gaarn-Larsen L, Kristensen BB, Kehlet H. Why still in hospital after fast-track hip and knee arthroplasty? *Acta Orthop* 2011; 82: 679-84.
3. Varadhan KK, Neal KR, Dejong CH, Fearon KC, Ljungqvist O, Lobo DN. The enhanced recovery after surgery (ERAS) pathway for patients undergoing major elective open colorectal surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Nutr* 2010; 29: 434-40.
4. Kehlet H, Wilmore DW. Evidence-based surgical care and the evolution of fast-track surgery. *Ann Surg* 2008; 248: 189-98.
5. Kehlet H. Fast-track colorectal surgery. *Lancet* 2008; 371: 791-3.
6. Slim K, Kehlet H. Commentary: Fast track surgery: the need for improved study design. *Colorectal Dis* 2012; 14: 1013-4.
7. Chambers D, Paton F, Wilson P, et al. An overview and methodological assessment of systematic reviews and meta-

- analyses of enhanced recovery programmes in colorectal surgery. *BMJ Open* 2014; 4: e005014.
8. Kehlet H, Slim K. The future of fast-track surgery. *Br J Surg* 2012; 99: 1025-6.
 9. Lunn TH, Kehlet H. Perioperative glucocorticoids in hip and knee surgery - benefit vs. harm? A review of randomized clinical trials. *Acta Anaesthesiol Scand* 2013; 57: 823-34.
 10. de la Motte L, Kehlet H, Vogt K, et al. Preoperative methylprednisolone enhances recovery after endovascular aortic repair. A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Ann Surg* 2014; 260: 540-9.
 11. Joshi GP, Kehlet H. Procedure-specific pain management: the road to improve postsurgical pain management? *Anesthesiology* 2013; 118: 780-2.
 12. Srinivasa S, Lemanu DP, Singh PP, Taylor MH, Hill AG. Systematic review and meta-analysis of oesophageal Doppler-guided fluid management in colorectal surgery. *Br J Surg* 2013; 100: 1701-8.
 13. Jorgensen CC, Jacobsen M, Soeballe K, et al. Thromboprophylaxis only during hospitalisation in fast-track hip and knee arthroplasty, a prospective cohort study. *BMJ Open* 2013; 3: e003965.
 14. Kehlet H. Fast-track hip and knee arthroplasty. *Lancet* 2013; 381: 1600-2.
 15. Krenk L, Kehlet H, Baek Hansen T, Solgaard S, Soballe K, Rasmussen LS. Cognitive dysfunction after fast-track hip and knee replacement. *Anesth Analg* 2014; 118: 1034-40.
 16. Bundgaard-Nielsen M, Jans O, Muller RG, et al. Does goal-directed fluid therapy affect postoperative orthostatic intolerance?: a randomized trial. *Anesthesiology* 2013; 119: 813-23.
 17. Khuri SF, Henderson WG, DePalma RG, Mosca C, Healey NA, Kumbhani DJ; Participants in the VA National Surgical Quality Improvement Program. Determinants of long-term survival after major surgery and the adverse effect of postoperative complications. *Ann Surg* 2005; 242: 326-41.
 18. Kehlet H, Mythen M. Why is the surgical high-risk patient still at risk? *Br J Anaesth* 2011; 106: 289-91.
 19. Jans O, Jorgensen C, Kehlet H, Johansson PI; Lundbeck Foundation Centre for Fast-Track Hip and Knee Replacement Collaborative Group. Role of preoperative anemia for risk of transfusion and postoperative morbidity in fast-track hip and knee arthroplasty. *Transfusion* 2014; 54: 717-26.
 20. Cannesson M, Kain Z. Enhanced recovery after surgery versus perioperative surgical home: is it all in the name? *Anesth Analg* 2014; 118: 901-2.
 21. Kehlet H. Perioperative databases: from data to improvement of outcome. *Anesthesiology* 2012; 117: 691-2.
 22. Berwick DM. The science of improvement. *JAMA* 2008; 299: 1182-4.