

UDVIKLING OG INTERN VALIDERING AF EN RISIKOSCORE FOR MODERATE TIL SVÆRE SMERTER EFTER AMBULANT KIRURGI



Jan Mick Jensen
Gruppenr.: sm106
Studienr. 20166788

Masterprojekt
Master i Smertevidenskab og Tværfaglig Smertebehandling
Aalborg Universitet
4. semester, modul 8
14. maj 2018

Vejleder: Kristian Kjær Petersen

INDHOLDSFORTEGNELSE

RESUMÉ	3
ABSTRACT	3
1. FORORD	4
2. INTRODUKTION	4
2.1 Baggrund	4
2.2 Formål	5
3. METODE	5
3.1 Design	5
3.2 Procedure	6
3.3 Forsøgspersoner	6
3.4 Outcome	6
3.5 Prædiktorer	6
3.5.1 Demografiske prædiktorer	6
3.5.2 Kliniske prædiktorer	7
3.5.3 Psykologiske prædiktorer	7
3.6 Sample size	8
3.7 Missing data	8
3.8 Statistisk analyse	8
3.8.1 Deskriptiv statistik	9
3.8.2 Udvælgelse af prædiktorer	9
3.8.3 Fitting af prædiktorer	9
3.8.4 Evaluering af den interne performance	10
3.8.5 Udvikling af scoringssystem	10
3.8.6 Intern validering	10
3.8.7 Evaluering af risikoscorens performance	11
4. RESULTAT	12
4.1 Forsøgspersoner	12
4.2 Deskriptive data	12
4.3 Model udvikling	14
4.3.1 Udvælgelsen af prædiktorer	14
4.3.2 Fitting af prædiktorer	15
4.4 Model specifikation	17
4.4.1 Uafhængige prædiktorer	17
4.4.2 Evaluering af performance af model 3	17
4.4.3 Udvikling af en risikoscore	18
4.4.4 Forklaring på hvordan risikoscoren skal benyttes	18
4.5 Risikoscorens performance	19
4.6 Klinisk anvendelighed	21
4.6.1 Cutoff på 5 point	21
4.6.2 Cutoff på 6 point	22
5. DISKUSSION	23
5.1 Limitations	23
5.2 Fortolkning af resultaterne	24
5.3 Implikationer	25
6. KONKLUSION	26
7. ANERKENDELSE	27
8. REFERENCER	28
9. BILAG	34
Bilag nr. 1	34
Bilag nr. 2	36
Bilag nr. 3	38
Bilag nr. 4	40
Bilag nr. 5	42
Bilag nr. 6	43

RESUMÉ

Formål: Dette studie skal vise udviklingen og intern validering af en risikoscore for moderate til svære smerter efter ambulant kirurgi.

Design: Dette er en prospektiv kohorteundersøgelse hvor data indsamles ved hjælp af et online spørgeskema. Inden operationen opsamles oplysninger om forskellige patientkarakteristika og efter operationen angives den gennemsnitlige smerteintensitet indenfor de sidste 24 timer med Numerical Rating Scale (NRS).

Sted: Dagkirurgisk Afsnit, Tage-Hansens gade 2, 8000 Aarhus C, Århus Universitetshospital.

Forsøgspersoner: Alle patienter som skulle gennemgå ambulant kirurgi i perioden 29.01.2018 til 23.04.2018. Følgende patienter blev ekskluderet: 1) Yngre end 18 år, 2) Ikke er muligt at finde mobiltelefonnummer i patientens journal, 3) Planlagt til undersøgelse via naturlige kropsåbninger og 4) Planlagt bedøvelse med lokal bedøvelse anlagt af kirurg.

Prædiktorer: Der opsamles oplysninger om følgende patientkarakteristika: alder, køn, tobaksforbrug, forbrug af analgetika, søvnkvalitet, præoperative smerter, "pain catastrophizing", angst, depression og forventning om postoperativ smerte.

Outcome: Outcome er $NRS \geq 4$ i hvile på første postoperative dag.

Statistisk analyse: Der laves multivariabel logistisk regression på de indsamlede data og regressions koefficienterne benyttes til at lave et risikoscoressystem.

Resultater: Spørgeskemaet blev udsendt til 478 patienter, 157 ikke svarede på spørgeskemaet hvorfor 321 patienter blev inkluderet til analyse. 95 patienter (29%) havde $NRS \geq 4$ i hvile og efter logistisk regression findes følgende uafhængige prædiktorer: alder, depression, forventning om smerte og smerteintensiteten af præoperative smerter, ligeledes laves en risikoscore som præoperativt kan estimere risikoen for $NRS \geq 4$ i hvile på første postoperative dag.

Konklusion: Den konstruerede risikoscore kunne korrekt prædiktere $NRS \geq 4$ i 79 ud af 100 tilfælde og var velkalibreret. Denne risikoscore er et skridt på vejen til bedre postoperativ smertebehandling.

ABSTRACT

Objective: This study show the development and internal validation of a risk score for moderate to severe pain after ambulatory surgery.

Study design: This is a prospective cohort survey where data is collected using an online questionnaire. Before surgery, information on different patient characteristics was collected and after surgery, the average pain intensity within the last 24 hours was reported.

Setting: Department for Ambulatory Surgery, Aarhus University Hospital.

Participants: All patients to undergo outpatient surgery during the period 29.01.2018 to 23.04.2018, at the. The following patients were excluded: 1) Younger than 18 years, 2) Unable to find cellular number in the patient's journal, 3) Examination through natural body openings and 4) Planned anesthesia with local anesthesia by a surgeon.

Predictors: Information on the following patient characteristics was collected: age, sex, consumption of tobacco, use of analgesics, sleep quality, preoperative pain, pain catastrophizing, anxiety, depression and expectation of postoperative pain.

Outcome: Outcome is Numerical Rating Scale (NRS) ≥ 4 in rest on the first

postoperative day.

Statistical analysis: Multivariabel logistic regression is applied to the data collected and regression coefficients are used to make a risk assessment system.

Results: The questionnaire was sent to 478 patients, 157 did not answer the questionnaire why 321 patients were included for analysis. 95 patients (29%) had NRS ≥ 4 in rest and after logistic regression, the following independent predictors were found: age, depression, expectation of pain and pain intensity of preoperative pain, and a risk score was made that preoperative can estimate the risk of NRS ≥ 4 in rest on the first postoperative day.

Conclusion: The constructed risk score could accurately predict NRS ≥ 4 in 79 out of 100 cases and were well calibrated. This risk score is a step towards better postoperative pain management.

1. FORORD

Udvikling af Clinical Prediction Models (risikoscoringsystemer) er et statistisk subspeciale som bliver benyttet indenfor mange forskellige områder, såsom medicin, fysik, meteorologi og økonomi. Risikoscoring benyttes indenfor medicinen til at stille diagnoser og komme med prognoser, samt til at beslutte hvilken behandling patienterne skal have. På denne måde er udviklingen af risikoscoringsystemer et meget vigtigt område indenfor medicinen, med stor betydning for den enkelte patient.

Denne opgave viser udviklingen af en risikoscore for moderate til svære smerter efter ambulant kirurg, opgaven er skrevet i artikelformat og følger The TRIPOD statement (bilag nr. 5), som netop angiver hvordan man skal beskrive og rapportere udviklingen af en risikoscore (1).

2. INTRODUKTION

2.1 Baggrund

I 2016 blev der foretaget 2.074.067 operationer i Danmark, hvoraf 71% af operationerne er ambulante (2). En stor del af disse patienter vil opleve alvorlige postoperative smerter. Postoperative smerter har ikke kun betydning for den enkelte patient, men også for samfundsøkonomien, fordi det øger antallet af sygedage og giver forlænget genoptræning og rehabilitering (3). Svære akutte postoperative smerter er ligeledes en prædiktør for udviklingen af kroniske smerter (4–6).

Trods stigende opmærksomhed på postoperativ smertebehandling, oplever mange patienter stadig uacceptable store smerter efter en operation (7–12) og ofte først efter udskrivelse til hjemmet (13). Det er ikke kun voksne som oplever store postoperative smerter, børn er en særdeles udsat gruppe (14).

Ved ambulant kirurgi er dette en særlig udfordring, fordi patienterne er selv

ansvarlige for smertebehandlingen i hjemmet og behandlingsmulighederne og administrationsformerne er meget begrænset sammenlignet med indlagte patienter (13). Endvidere stiger antallet af ambulante operationer og der udføres større og større operationer i ambulant regi. Dette betyder at smertebehandlingen bliver mere krævende end tidligere (15).

Hvis det vil være muligt på forhånd at identificere patienter med større risiko for alvorlige postoperative smerter, kunne man tilbyde en mere personlig smertebehandling, som vil kunne forebygge og behandle alvorlige og langvarige smerter.

I almindelig klinisk praksis er det lige nu kun typen af operation der afgør om man tilbydes ekstra smertebehandling. Ofte vil man kun have én "Smertepakke" med standardanalgetika til sin rådighed og operationstypen vil afgøre om der skal tilbydes ekstra smertebehandling, som f.eks. blokader eller epidural smertelindring. Men risikoen for postoperative smerter handler også om den *enkelte patients risiko* for smerter - ikke kun operationstypen. Procedurespecifik smertebehandling er ganske fornuftig, men det lægger hele fokus på kirurgien i stedet for den mest vigtige faktor: patienten (16).

Der er stigende evidens for at patientens individuelle karakteristika kan prædiktere risikoen for postoperative smerter (17–21) og disse forhold tages der ikke højde for ved procedurespecifik smertebehandling. Gebershagen et al har vist at patienter som får lavet "små" til "mellemstore" operationer har større smertescore end patienter som får lavet "store" operationer (22). Dette viser tydeligt at procedurespecifik smertebehandling ikke kan stå alene, når smertebehandlingen skal planlægges; dette vil efterlade patienter som får lavet "mindre" operationer med større smerter.

Ved patientspecifik smertebehandling vil man kunne vælge smertebehandling alt efter risikoprofilen hos den enkelte patient. Først herefter bør operationstypen inddrages i beslutningen om den postoperative smertebehandling. Dette vil være et skridt på vejen for "Personalized pain medicine" som fokuser på den enkelte patient og ikke blot kirurgien (23).

2.2 Formål

Formålet med dette studie er at udvikle en nem tilgængelig og let overskuelig risikoscore, baseret på præoperativt opsamlende patientkarakteristika, som kan bruges til at forudsige hvem der er i risiko for at udvikle moderate til svære postoperative smerter efter ambulant kirurgi.

3. METODE

3.1 Design

Dette er en prospektiv kohorteundersøgelse, hvor data indsamles med et spørgeskema, om præoperative faktorer og smerter efter kirurgi i de første 3 dage efter

operation. Der blev udsendt et online spørgeskema som aktiveres via et link i en mail eller SMS. Undersøgelsen er anmeldt til Datatilsynet (referencenr. 623775 og sagsnr. 1-16-02-5-18).

3.2 Procedure

Spørgeskemaet udsendes to dage før operationen. På 1., 2. og 3. postoperative dag udsendes om aftenen en rykker for svar på de postoperative spørgsmål, men kun til de personer som har svaret på de præoperative spørgsmål. Spørgeskemaet er udsendt fra den 29. januar 2018 til den 23. marts 2018.

3.3 Forsøgspersoner

Alle patienter som er opskrevet til operation på Dagkirurgisk afsnit, Aarhus Universitetshospital, Tage-Hansens gade 2, 8000 Aarhus C, kan indgå i undersøgelsen. Følgende patienter blev ekskluderet:

1. Yngre end 18 år
2. Ikke er muligt at finde mobiltelefonnummer i patientens journal
3. Planlagt til undersøgelse via naturlige kropsåbninger
4. Planlagt bedøvelse med lokal bedøvelse anlagt af kirurg

3.4 Outcome

Outcome (endpoint) angives som NRS i hvile (liggende) og ved aktivitet (almindelig gang), på 1., 2. og 3. postoperative dag. NRS angives, om aftenen, som gennemsnit over hele dagen. Smerteintensiteten vurderes som moderat til svær ved $\text{NRS} \geq 6$ i aktivitet og $\text{NRS} \geq 4$ i hvile (24–29) og er opdelt i hvilesmerter og aktivitetssmerter (30).

3.5 Prædiktorer

Efter gennemgang af litteraturen, blev 10 prædiktorer udvalgt: alder, køn, tobaksforbrug, opioidforbrug, søvnkvalitet, præoperativ smertetilstand, "pain catastrophizing", angst, depression og forventning om postoperativ smerte.

3.5.1 Demografiske prædiktorer

Alder inddeles i vores spørgeskema i følgende decader: 18-30, 31-40, 41-50, 51-60, 61-70 og > 71 år.

Det kan vises at kvinder har flere smerter end mænd, men forskellen ses først ved undersøgelser med store sample size (18,31–33). Patienterne udspørges derfor om deres køn.

3.5.2 Kliniske prædiktorer

Flere undersøgelser kan vise at præoperativt opioidforbrug er en prædiktor for postoperativ smerte (33–36). Vi spørger patienter om de dagligt tager medicin mod smerter og om de dagligt tager morfin eller morfinlignende præparater mod smerter? På denne måde får vi, ud over svar på om patienter dagligt tager analgetika og opioider, også svar på om de eksklusivt tager non-opioider (= "Ja" til analgetika og "Nej" til opioider).

Der findes to studier som kan vise at dårlig søvnkvalitet kan være prædiktiv for postoperative smerter (37,38). Vi spørger patienten om hvordan de vurderer kvaliteten af deres søvn gennem den sidste måned. Svarkategorierne er følgende: "Meget god", "rimelig god", "rimelig dårlig", "meget dårlig". Dette spørgsmål med tilhørende kategorier er den danske oversættelse af Pittsburgh Sleep Quality Index, spørgsmål nr. 6 (39).

Ét studie viser at tobaksrygning kan prædiktere postoperative smerter (40). Der spørges om patienten ryger tobak til dagligt.

Smerter før en operation, akutte eller kroniske, opfattes ofte som en kraftig prædiktor for postoperative smerter. I spørgeskemaet opdeles dette spørgsmål i to dele: 1) Har du dagligt smerter dér hvor du skal opereres? og 2) Har du dagligt smerter andre steder i kroppen? Hvis man svarer "Ja" kommer der et nyt spørgsmål om hvor længe patienten har haft disse smerter, med følgende svarkategorier: 1) Mindre end 3 måneder eller 2) Mere end 3 måneder. Det er interessant at vide om det er akutte eller kroniske smerter patienten har, jævnfør IASP og WHO som definerer kronisk smerte, som en smerte der har varet mere end 3 måneder (41,42). Endvidere spørges disse patienter også om hvor stærke disse smerter er i gennemsnit og der svares med at angive en NRS.

3.5.3 Psykologiske prædiktorer

Der findes mange studier som kan vise at "pain catastrophizers" har flere smerter postoperativt (18–21,43–50). To studier benytter kun rumination-delen af "Pain Catastrophizing Scale" (PCS), som i begge studier også findes positivt korreleret med postoperative smerter (51,52). På grund af at risikoscoren skal være simpel i brug, vælges det derfor kun at benytte rumination-delen af PCS.

I originalstudiet fra 1995 om Pain Catastrophizing Scale, kan der vises god til høj intern pålidelighed (cronbach's alpha): hele PCS= 0,87, rumination= 0,87, magnification= 0,66 og helplessness= 0,78 (53). Rumination-delen har således en lige så stor intern pålidelighed som hele PCS spørgeskemaet.

Rumination-delen består af 4 spørgsmål og man kan score mellem 0 og 4 point for hvert spørgsmål. Michael Sullivan skriver i sin "User manual" (54) at patienter som ligger over 75. percentil har høj risiko for øget smerte og funktionsbegrænsninger. Sullivan har lavet en tabel, hvor man kan se scoren for PCS og de tre underkategorier sammenholdt med percentilen. Ved 75 percentilen er den samlede score for rumination 11. Dette betyder at patienter som scorer 11 til 16 point i rumination-delen, bliver karakteriseret som "pain catastrophizers".

Der benyttes ofte selvstændige spørgeskemaer for at undersøge om patienten er depressiv, men dette er ikke muligt i den normale kliniske hverdag. Der vælges derfor

et surrogatparameter som muligvis giver den bedste sikkerhed for tilstedeværelse af depression, nemlig daglig indtagelse af antidepressiv medicin.

Angst er en meget kraftig prædikator for postoperativ smerte (17–21,32,35,51,55–57). Der findes mange forskellige spørgeskemaer som kan vise om en person har angst, men igen, det er ikke muligt at benytte i dem i den normale kliniske hverdag. Derfor vælges en surrogatparameter som måske bedst vil kunne sige at patienten lider af angst, nemlig indtagelse af medicin mod angst.

Forventning om alvorlig smerte efter en operation kunne være prædiktiv for alvorlig smerte postoperativ. Patienterne spørges derfor om hvor mange smerter de forventer at få efter operationen og der svares med at angive en NRS.

3.6 Sample size

Sample size i aktuelle undersøgelser er udelukkende bestemt af inkluderingsperioden.

Der findes ingen specifikke metoder at udregne sample size på. Det anbefales dog at der for hver prædikator bør være mindst 10 outcome events (58–60).

På denne baggrund kan man få et indtryk af hvor stor sample size bør være. F.eks.: 12 prædiktorer gange med 10 outcome events = 120 outcome events (outcome events er f.eks. patienter med $NRS \geq 4$). Hvis risikoen for dette outcome f.eks. er 35% (35% af stikprøven har $NRS \geq 4$), så skal sample size være: $120/35 \times 100 = 343$ patienter.

Dette dogme er dog blevet udfordret af Vittinghoff et al, som mener at det er muligt at nøjes med 5-9 outcome events pr. prædikator (61).

3.7 Missing data

Patienter som ikke har udfyldt det præoperative spørgeskema, helt eller delvist, udgår af undersøgelsen. Patienter som ikke har svaret på en specifik postoperativ dag, udgår af analysen for denne postoperative dag.

3.8 Statistisk analyse

Prædiktorerne til pointsystemet udvælges ved logistisk regression og hver prædikator tildeles en relativ værdi hvorved et pointsystem kan konstrueres. Denne risikoscores performance testes gennem kalibrering og diskrimination, og valideres internt med bootstrapping. Al statistisk analyse er udført med STATA, version 15, StataCorp LLC, 4905 Lakeway Drive, College Station, Texas, USA.

3.8.1 Deskriptiv statistik

Deskriptiv statistik vises for hele stikprøven og for patienter med outcome. Alle prædiktorer vises med frekvens og procentandel.

3.8.2 Udvælgelse af prædiktorer

Univariabel logistisk regression udføres på alle potentielle prædiktorer for at teste sammenhængen med outcome (NRS ≥ 4 i hvile) (**model 1**). Der vises odds ratio, 95%-konfidensinterval og p-værdi.

Prædiktorer med en p-værdi på $\leq 0,2$ udvælges til at indgå i en multivariabel logistisk regression (62). Der vælges en høj p-værdi ($\leq 0,2$) fordi en mere normal p-værdi (som f.eks. 0,05) ofte fejler med at identificere vigtige prædiktorer, fordi de bliver fravalgt på et for tidligt tidspunkt i processen, og dette vil være meget kritisk for en risikoscore (63,64).

Herefter laves backward elimination med én prædiktor ad gangen, indtil alle prædiktorer har en p-værdi på $\leq 0,1$ (62,65–68). Efter elimination af hver enkel prædiktor, bruges likelihood ratio test eller the Akaike Information Criterion (AIC) eller til at teste modellens fit efter eliminering af prædiktoren.

Likelihood ratio test benyttes hvis prædiktoren har mere end to kategorier og AIC benyttes hvis prædiktoren kun har to kategorier (62).

Likelihood sammenligner goodness of fit af den reducerede model med goodness of fit af den fulde model. Hvis likelihood ikke er signifikant ($p \geq 0,05$) betyder det at den reducerede model passer bedre med data end den fulde model.

The Akaike Information Criterion sammenligner kvaliteten af to modeller med hinanden, for et givent datasæt. Kvaliteten betyder her en afvejning af goodness of fit og "simplicity of the model". Hvis AIC værdien bliver mindre, har den reducerede model et bedre fit end den fulde model.

Når de resterende prædiktorer alle har en p-værdi på $\leq 0,1$, laves forward selection på de eliminerede prædiktorer, og hver elimineret prædiktor blev kontrolleret i den fulde model med likelihood eller AIC (62).

Prædiktorer som indeholder en NRS scoring, præsenteres i tabellerne som en kontinuerlig variabel, på grund af bedre overskuelighed (66).

De udvalgte prædiktorer der blev tilbage i den multivariable logistiske regression kaldes "**Model 2**".

3.8.3 Fitting af prædiktorer

Der laves smoothed scatterplot af de tilbageværende prædiktorer (= model 2), for at undersøge om det er muligt at ændre på kategorierne af en prædiktor, for at øge fittet af modellen (62). Et smoothed scatterplot er interpolerede fit af grafer for en enkel prædiktor, beregnet af "least squares sum". Det er en måde at vise data på uden interference eller random errors, og er udtryk for et lokalt gennemsnit for hver eneste x og y værdier (62).

Steder hvor linien i scatterplottet ændrer hældning, vil det være oplagt at sammenlægge kategorier og se hvad det betyder for fittet.

Hvis kategorierne for en prædiktor ændres, indsættes den i "Model 2" og der laves en ny multivariabel logistisk regression og der bruges likelihood eller AIC til at teste modellens fit efter indsætningen af den ændrede prædiktor.

Til sidst står man tilbage med de prædiktorer som udgør den finale model og denne kaldes "**Model 3**".

3.8.4. Evaluering af den interne performance

Diskrimineringssevnen

Diskrimineringssevnen af model 3 vurderes med arealet under Receiver Operating Characteristic kurven (AUC-ROC) (66). Diskrimineringssevnen henviser til modellens evne til at prædiktere hvilke patienter der udvikler outcome og hvilke patienter som ikke udvikler outcome.

Modellens diskrimineringssevnen jf. Hosmer et al (62)

AUC-ROC	Diskriminativ evne
< 0,5	Ingen diskriminativ evne
0,5 - 0,7	Dårlig diskriminativ evne
0,7 - 0,8	Acceptabel diskriminativ evne
0,8 - 0,9	Fremragende diskriminativ evne
> 0,9	Enestående diskriminativ evne

Kalibreringssevnen

Kalibreringen (goodness of fit, reliability) af model 3 vurderes med Hosmer-Lemeshow testen (66). Kalibreringen henviser til sammenhængen mellem den prædikterede risiko for outcome og den observerede frekvens af outcome. Denne sammenhæng er et udtryk for graden af bias (systematiske fejl) (60). Kalibreringen testes med Hosmer-Lemeshow testen og hvis testen er non-signifikant ($p > 0,05$) er modellen velkalibreret (dvs. at den prædikterede risiko ikke er signifikant forskellig fra den observerede frekvens af outcome). Jo mere non-signifikant, jo mere ligner den prædikterede risiko den observerede risiko (mere velkalibreret).

3.8.5 Udvikling af scoringssystem

Et point system blev lavet på basis af β koefficienterne (den standardiserede regressions koefficient) i model 3, ved at dividere β koefficienten for hver enkel prædiktør med den mindste β koefficient i modellen. Dette tal rundes op eller ned til det nærmeste tal, og svarer herefter til pointet for prædiktøren. Risikoscoren bestemmes som summen af alle pointene.

Multivariat logistisk regression blev gentaget med risikoscoren som eneste prædiktør; kaldes "**model 4**".

3.8.6 Intern validering

Der laves bootstrap analyse af model 4 med 500 replikationer. Derved opnås en optimismekorrigeret diskrimineringssevne med 95%-konfidensintervaller. Denne metode har vist sig overlegen i forhold til andre metoder (split-sample, cross-validation og shrinkage) til intern validering (69). Ved udvikling af en risikoscore, er man primært interesseret i validiteten af prædiktationen i nye individer udenfor undersøgelsens

forsøgspersoner. Overfitting og optimisme er det største problem i denne sammenhæng og det betyder at en risikoscore performer bedre i modellens originale population end i populationer fra andre centre (69).

3.8.7. Evaluering af risikoscorens performance

Diskrimineringssevnen

Diskrimineringssevnen af model 3 vurderes med AUC-ROC.

Kalibreringssevnen

Kalibreringen af model 3 vurderes med Hosmer-Lemeshow testen.

Klinisk anvendelighed

Sammenhængen mellem point og outcome (risikoen for NRS ≥ 4 i hvile) udregnes på følgende måde:

Modelrisiko = intercept af model 3 + β koefficient af model 3 x point

↓

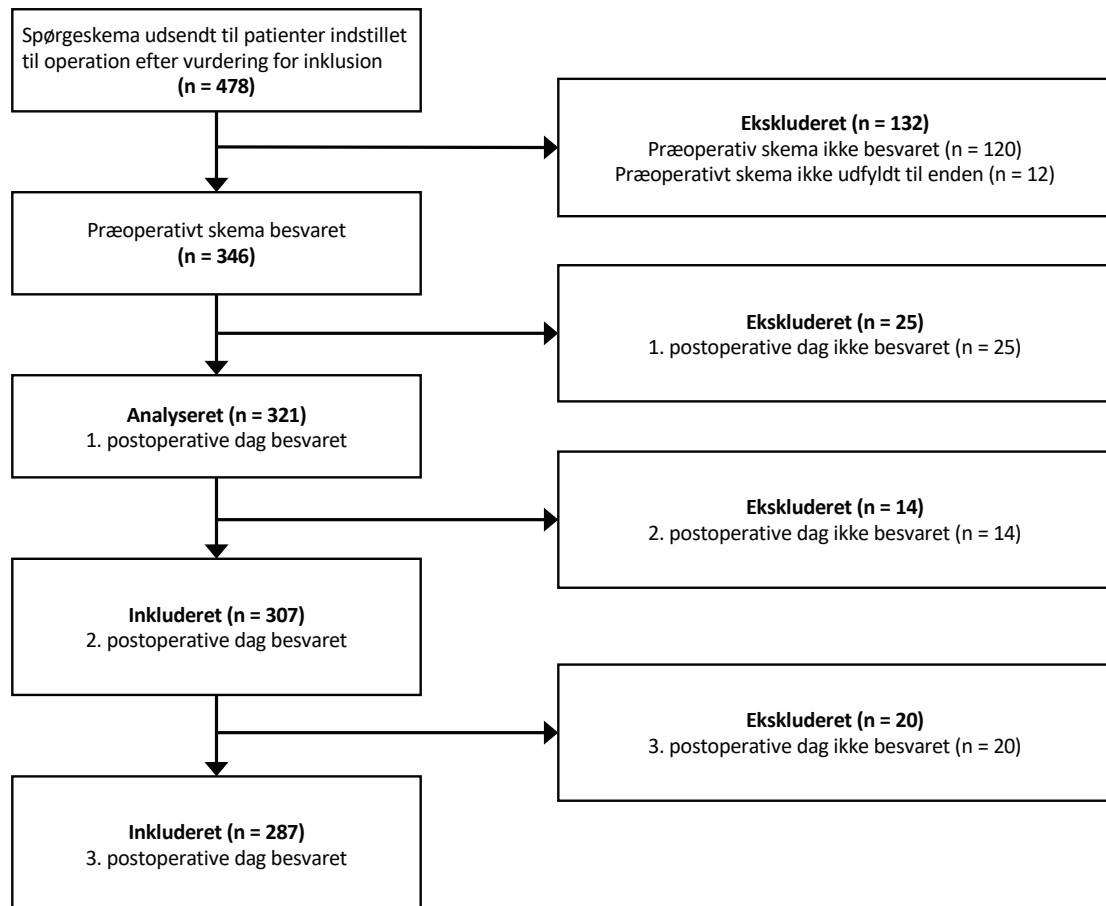
$$\text{Risikoen for outcome (\%)} = \frac{\exp(\text{modelrisiko})}{1 + \exp(\text{modelrisiko})} \times 100\%$$

Endvidere vises værdierne for sensitivitet, specificitet, positiv prædiktiv værdi, negativ prædiktiv værdi og effektivitet.

4. RESULTAT

4.1 Forsøgspersoner

Spørgeskemaet blev udsendt til 478 patienter, hvoraf 132 patienter ikke besvarede spørgeskemaet og 25 patienter svarede ikke på spørgeskemaet på den 1. postoperative dag, hvorfor 321 patienter derfor indgår i analysen (figur 1).



Figur 1. Patient flow diagram

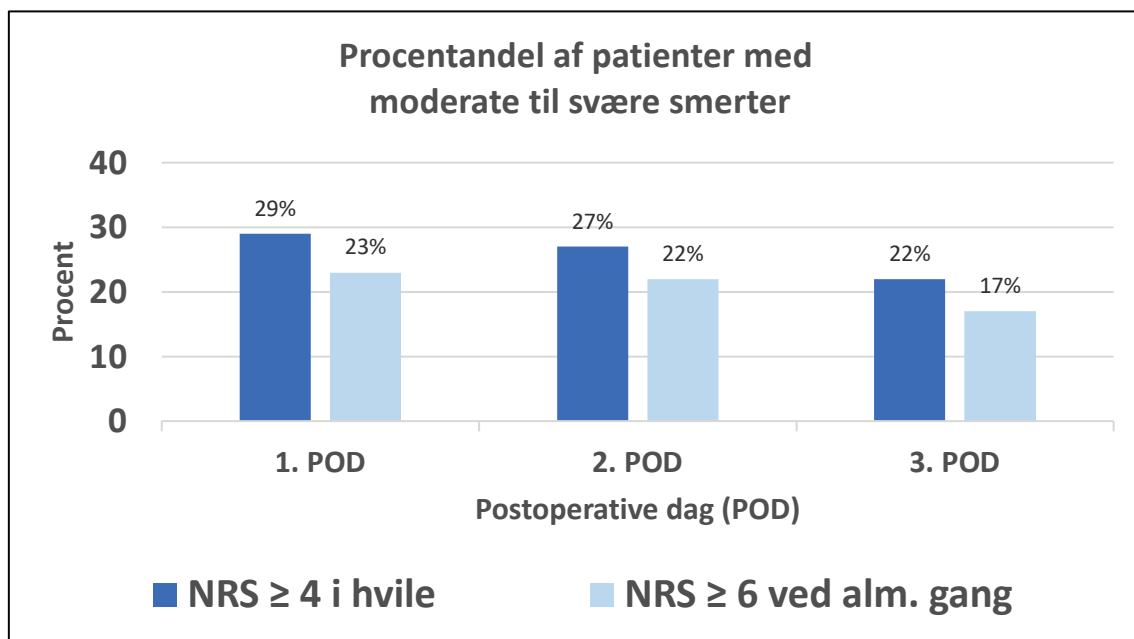
4.2 Deskriptive data

321 patienter gennemførte det præoperative spørgeskema og det postoperative spørgeskema på 1. postoperative dag. Af disse patienter havde 95 patienter (29%) en NRS ≥ 4 i hvile (outcome). Outcome for de øvrige dage kan ses i figur 2.

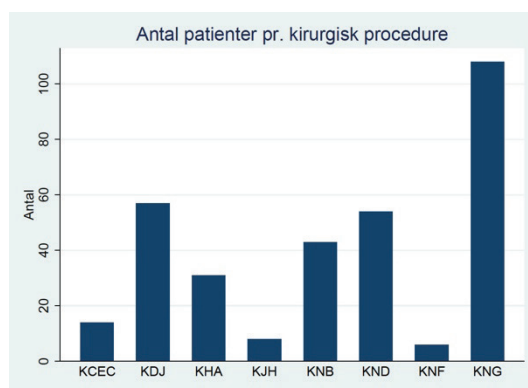
Der præsenteres herefter kun data fra 1. postoperative dag i hvile.

Patientkarakteristika kan ses i bilag nr. 1, antallet af patienter indenfor operationstyperne kan ses i figur 3 og smerteintensiteten indenfor operationstyperne kan ses i figur 4.

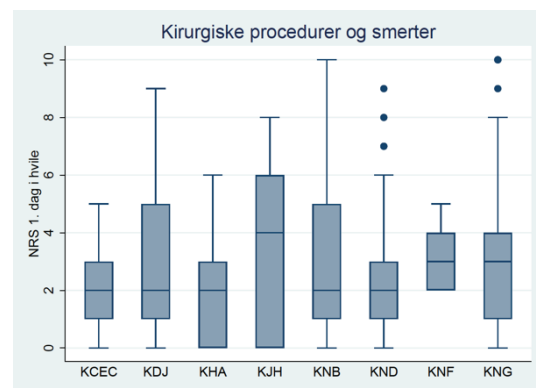
49% af patienterne er mellem 18 og 40 år og 51% er ældre end 41 år. Der er 5% flere kvinder end mænd som blev opereret. 15% af patienterne ryger tobak, 17% benytter smertestillende medicin til dagligt og 9% indtager medicin mod depression dagligt. Der er kun 2% som tager medicin mod angst. Der er 4% som har en "meget dårlig søvnkvalitet" og 23% har en "rimelig dårlig søvnkvalitet". 54% af patienterne har smerter dér hvor de skal opereres og hos 48% disse patienter har smerterne varet mere end tre måneder. 31% af patienterne har smerter andre steder end dér hvor de skal opereres og hos 28% disse patienter har smerterne varet mere end tre måneder. 15% kan betegnes som "pain catastrophizers" vurderet ud fra "Rumination"-delen.



Figur 2. Outcome på 1., 2. og 3. postoperative dag



Figur 3. Antal patienter pr. kirurgisk procedure



Figur 4. Smerteintensitet og kirurgisk procedure

SKS kode	Operation
KCEC	Transpositioner af øjenmuskler
KDJ	Operationer på næseskillevæg
KHA	Operationer på bryst
KJH	Operationer på endetarmsåbning
KNB	Operationer på skulder og overarm
KND	Operationer på håndled og hånd
KNF	Operationer på hofte og lår
KNG	Operationer på knæ og underben

4.3 Model udvikling

4.3.1 Udvælgelsen af prædiktorer

Alle prædiktorer udvælges til univariabel regression (**Model 1**). Prædiktorer som har en p-værdi $\leq 0,2$ udvælges til multivariabel regression. Det er kun prædiktoren "Køn" som derved ikke udvælges, alle øvrige prædiktorer har en p-værdi $\leq 0,2$ eller indeholder en kategori som har en p-værdi $\leq 0,2$. Ved backward elimination fjernes prædiktorene indtil de resterende har en p-værdi på $\leq 0,1$. Denne model kaldes for "**Model 2**".

Model 1 Univariabel regressions analyse af alle prædiktorer			
PRÆDIKTOR	ODDS RATIO	95% CI	P-VÆRDI
Alder			
18-30	5,2	1,5-18,2	0,011
31-40	4,2	1,1-15,9	0,038
41-50	1,9	0,5-7,7	0,320
51-60	2,2	0,5-8,9	0,263
61-70	1,8	0,4-7,6	0,444
>70 (reference)	1,0		
Køn			
Kvinde	1,04	0,6-1,7	0,879
Mand (reference)	1,0		
Tobak			
Ryger	2,2	1,2-4,1	0,012
Ikke-ryger (reference)	1,0		
Daglig brug af analgetika			
Ja	4,5	2,4-8,2	<0,001
Nej (reference)	1,0		
Daglig brug af non-opioider			
Ja	3,9	1,9-7,8	<0,001
Nej (reference)	1,0		
Daglig brug af opioider			
Ja	3,8	1,3-11,1	0,013
Nej (reference)	1,0		
Daglig indtagelse af medicin mod depression			
Ja	2,2	1,0-4,9	0,045
Nej (reference)	1,0		
Medicin mod angst			
Ja	3,3	0,7-14,9	0,126
Nej (reference)	1,0		
Søvnkvalitet			
Meget god (reference)	1,0		
Rimelig god	2,6	1,1-6,2	0,027
Rimelig dårlig	4,5	1,8-11,4	0,001
Meget dårlig	15,4	3,7-63,8	<0,001
Forventning om smerte			
OR for hver øgning med 1 NRS-point	1,6	1,4-1,9	<0,001
Smerter dér hvor patienten skal opereres			
Ja	2,9	1,8-4,9	<0,001
Nej (reference)	1,0		
Varighed af smerter dér hvor patienten skal opereres			
Ingen smerter (reference)	1,0		
Mere end 3 måneder	3,2	1,9-5,4	<0,001
Mindre 3 måneder	1,3	0,3-4,2	0,673
NRS for smerter dér hvor patienten skal opereres			
OR for hver øgning med 1 NRS-point	1,5	1,2-1,7	<0,001

Model 1 Univariabel regressions analyse af alle prædiktorer			
PRÆDIKTOR	ODDS RATIO	95% CI	P-VÆRDI
Smerter andre steder end der hvor patienten skal opereres			
Ja	1,5	0,9-2,6	0,092
Nej (reference)	1,0		
Varighed af smerter andre steder end der hvor patienten skal opereres			
Ingen smerter (reference)	1,0		
Mere end 3 måneder	1,7	1,0-2,9	0,041
Mindre 3 måneder	0,3	0,4-2,8	0,318
NRS for smerter andre steder end der hvor patienten skal opereres			
OR for hver øgning med 1 NRS-point	1,7	1,3-2,2	<0,001
Pain catastrophizing (rumination)			
Ja (point ≥ 11)	2,2	1,2-4,1	0,012
Nej (point ≤ 10) (reference)	1,0		

Tabel 1. Univariabel regression af alle prædiktorer

Model 2 Multivariabel regression før fitting af prædiktorer			
PRÆDIKTORER	ODDS RATIO	95% CI	P-VÆRDI
Alder			
18-30	11,2	1,8-71,2	0,010
31-40	8,5	1,2-59,4	0,030
41-50	2,9	0,4-21,1	0,272
51-60	2,6	0,3-20,1	0,357
61-70	1,7	0,2-13,1	0,585
>70 (reference)	1		
Daglig indtagelse af medicin mod depression			
Ja	2,9	1,1-8,3	0,036
Nej (reference)	1		
Forventning om smerte			
OR for hver øgning med 1 NRS-point	1,6	1,3-1,9	<0,001
NRS for smerter dér hvor patienten skal opereres			
OR for hver øgning med 1 NRS-point	1,4	0,95-1,9	0,09
Smerter andre steder end der hvor patienten skal opereres			
Ja	25,2	1,4-443,3	0,028
Nej (reference)	1		
NRS for smerter andre steder end der hvor patienten skal opereres			
OR for hver øgning med 1 NRS-point	2,9	1,6-5,7	0,001

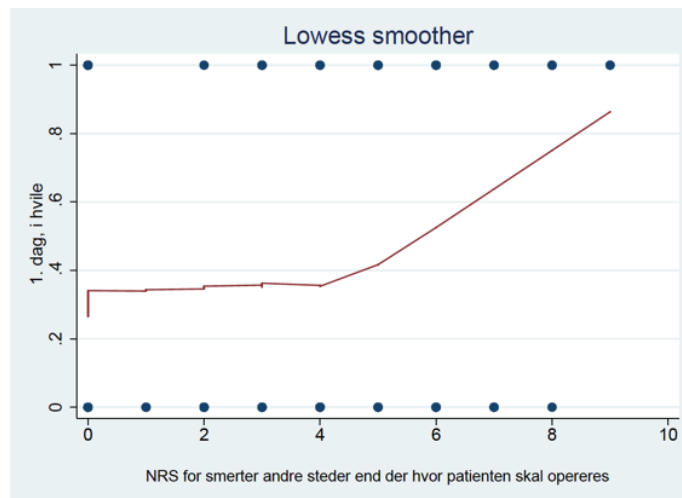
Tabel 2. Multivariabel regression af prædiktorer før fitting

4.3.2 Fitting af prædiktorer

Der laves smoothed scatterplot af prædiktorer i model 2 som har mere end to kategorier - se figur 6-9.

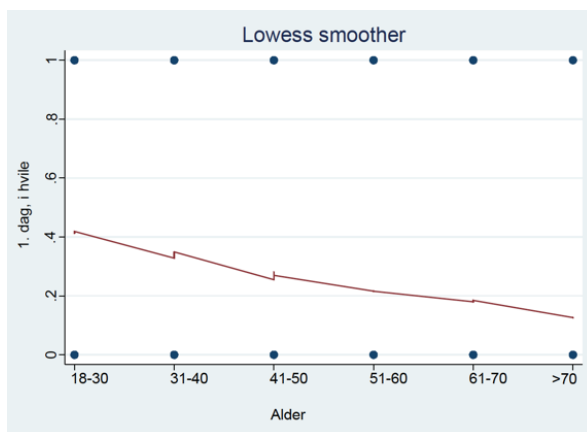
Smoothed scatterplot af prædiktoren "NRS for smerter andre steder end dér hvor patienten skal opereres" viser en tydelig ændring af linien ved NRS 4 (se figur 5). Der laves derfor to nye kategorier (NRS 0-3 og NRS 4-10) ved at slå data sammen inden for de to nye kategorier (data fra kategorierne NRS = 0, NRS = 1, NRS = 2 og NRS = 3 slås sammen til den nye kategori NRS 0-3 og dette gøres også for den anden nye

kategori NRS 4-10). De to nye kategorier indsættes igen i model 2 og da p-værdien falder til $< 0,001$ og AIC tillige falder, kommer den nye prædiktør til at indgå i "Model 3".

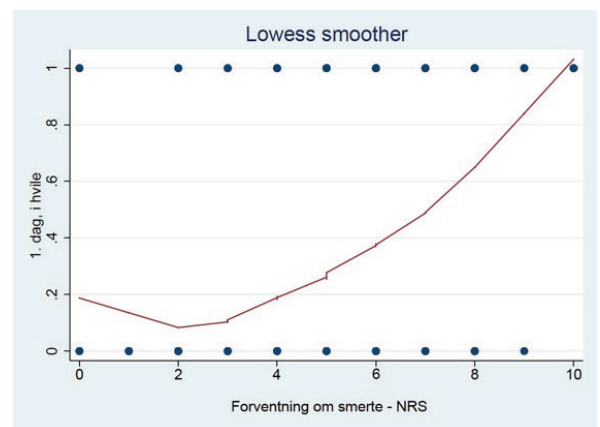


Figur 6. Smoothed scatterplot af smerter andre steder

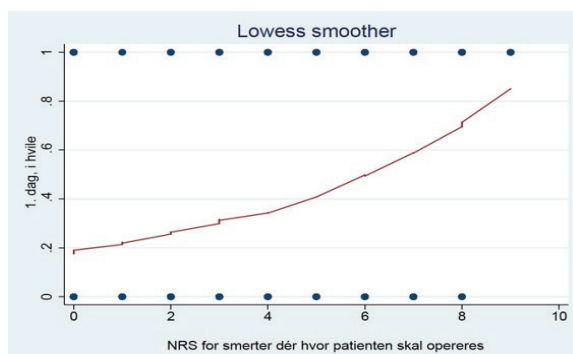
Det samme gøres for prædiktorerne "Alder" (18-40 år og > 41 år), "Forventning om smerte" (NRS 0-3, NRS 4-7 og NRS 8-10) og "NRS for smerter dér hvor patienten skal opereres" (NRS 0-3, NRS 4-7 og NRS 8-10). Ved "Forventning om smerte" og "NRS for smerter dér hvor patienten skal opereres" forsøges endvidere at slå data sammen til kun to kategorier, men fittet er markant dårligere (AIC stiger) end ved opdeling i tre kategorier. De prædiktører med nye kategorier indsættes i "Model 3", den finale model.



Figur 7. Smoothed scatterplot af alder



Figur 8. Smoothed scatterplot af forventning om smerte



Figur 9. Smoothed scatterplot af smerter dér hvor patienten skal opereres

4.4 Model specifikation

4.4.1 Uafhængige prædiktorer

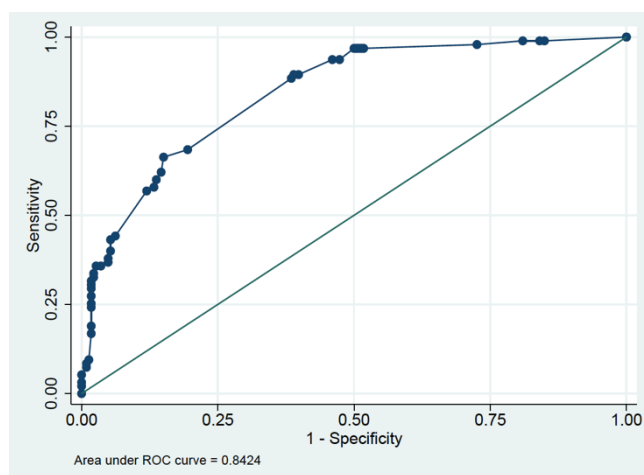
Efter multivariabel logistisk regression findes de uafhængige prædiktorer for outcome (NRS ≥ 4 i hvile) som værende "Alder", "Daglig indtagelse af medicin mod depression", "Forventning om smerte", "NRS for smerter dér hvor patienten skal opereres" og "NRS for smerter andre steder end der hvor patienten skal opereres" (model 3).

Model 3					
Final model					
Prædiktorer	β koef.	standard error	Odds Ratio	95% CI	p-værdi
Alder					
18-40	1,40	0,33	4,1	2,1-7,8	<0,001
>41 (reference)			1		
Daglig indtagelse af medicin mod depression					
Ja	1,04	0,48	2,9	1,1-7,3	0,030
Nej (reference)			1		
Forventning om smerte					
0-3 (reference)			1		
4-7	1,50	0,45	4,5	1,8-10,9	0,001
8-10	3,26	0,61	8,9	7,8-86,8	<0,001
NRS for smerter dér hvor patienten skal opereres					
0-3 (reference)			1		
4-7	1,09	0,31	2,9	1,6-5,5	<0,001
8-10	2,18	0,74	8,9	2,1-37,9	0,003
NRS for smerter andre steder end der hvor patienten skal opereres					
0-3 (reference)			1		
4-10	1,60	0,41	4,9	2,2-11,2	<0,001
Intercept model 2	-3,97	0,53			

Tabel 3. Multivariabel logistisk regression af den finale model

4.4.2 Evaluering af performance af model 3

Diskrimineringssevnen af model 3 vurderes med ROC kurve analyse og er 0,842. Efter bootstrap af model 3 fåes en ny optimismekorrigeret AUC-ROC værdi på 0,81 (95% CI: 0,77-0,86). Kalibreringsevnen testes med Hosmer-Lemeshow testen og er $p = 0,677$.



Figur 10. AUC-ROC af model 3

4.4.3 Udvikling af en risikoscore

Den prædikator med den mindste β koefficient (daglig indtagelse af medicin mod depression: 1,04) divideres op med de øvrige β koefficienter og der rundes op eller ned. F.eks.: β koefficienten for alder 18-30 år (1,40) divideres med 1,04 = 1,35 $\approx$ rundes op til 1,5. Der laves også et forsøg på at runde op eller ned til nærmeste hele tal, men dette giver en markant dårligere fit (AIC stiger fra 283 til 304). Der laves herved et pointsystem som går fra 0 til 11,5 point (tabel 4).

Der laves multivariat logistisk regression med risikoscoren som eneste prædikator (**model 4**) som bruges til at evaluere risikoscorens performance.

Model 3 med point		
Prædiktorer	β koef.	Point
Alder		
18-40	1,40	1,5
>41 (reference)		0
Daglig indtagelse af medicin mod depression		
Ja	1,04	1
Nej (reference)		0
Forventning om smerte		
0-3 (reference)		0
4-7	1,50	1,5
8-10	3,26	3
NRS for smerter dér hvor patienten skal opereres		
0-3 (reference)		0
4-7	1,09	1
8-10	2,18	2
NRS for smerter andre steder end der hvor patienten skal opereres		
0-3 (reference)		0
4-10	1,60	1,5

Tabel 4. Model 3 med β koefficient og udregning af point

Model 4 Multivariat regression af risikoscoren					
Prædikator	Odds Ratio	95% CI	p-værdi	β koef.	standard error
Model risikoscore	2,9	2,2-3,7	<0,001	1,05	0,13
Intercept model 3				-4,10	0,46

Tabel 5. Risikoscorens β koefficient og intercept

4.4.4 Forklaring på hvordan risikoscoren skal benyttes

F.eks. har en patient på 30 år (1,5 point) som dagligt tager antidepressiva (1 point) og har en forventning om smerte efter operationen på NRS 5 (1,5 point) og har smerter svarende til NRS 6 dér hvor patienten skal opereres (1 point) en risikoscore på 5 point og dermed en præoperativ estimeret risiko på 76,1% for at få smerter i hvile der er $\text{NRS} \geq 4$, på 1. postoperative dag (se tabel 6).

Risikoscoren PAIN-SCORE®	
Prædiktor	Point
Alder	
18-40	1,5
>41	0
Daglig indtagelse af medicin mod depression	
Ja	1
Nej	0
Forventning om smerte (NRS)	
0-3	0
4-7	1,5
8-10	3
NRS for smerter dér hvor patienten skal opereres	
0-3	0
4-7	1
8-10	2
NRS for smerter andre steder end der hvor patienten skal opereres	
0-3	0
4-10	1,5
Samlet score	11,5

Tabel 6. Risikoscoren med point

Dette er de fem spørgsmål som benyttes i risikoscoren:

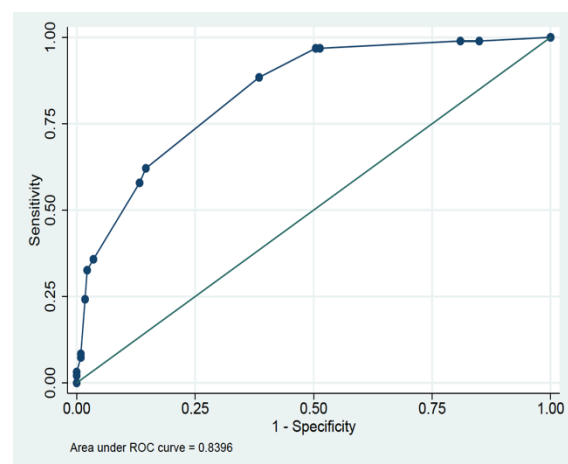
1. Din alder?
2. Tager du dagligt medicin mod depression? (Ja/nej)
3. Hvor mange smerter forventer du at få efter din operation? (NRS)
4. Hvis du dagligt har smerter dér hvor du skal opereres, hvor stærke er disse smerter, i gennemsnit? (NRS)
5. Hvis du dagligt har smerter andre steder i kroppen, hvor stærke er disse smerter, i gennemsnit? (NRS)

4.5 Risikoscorens performance

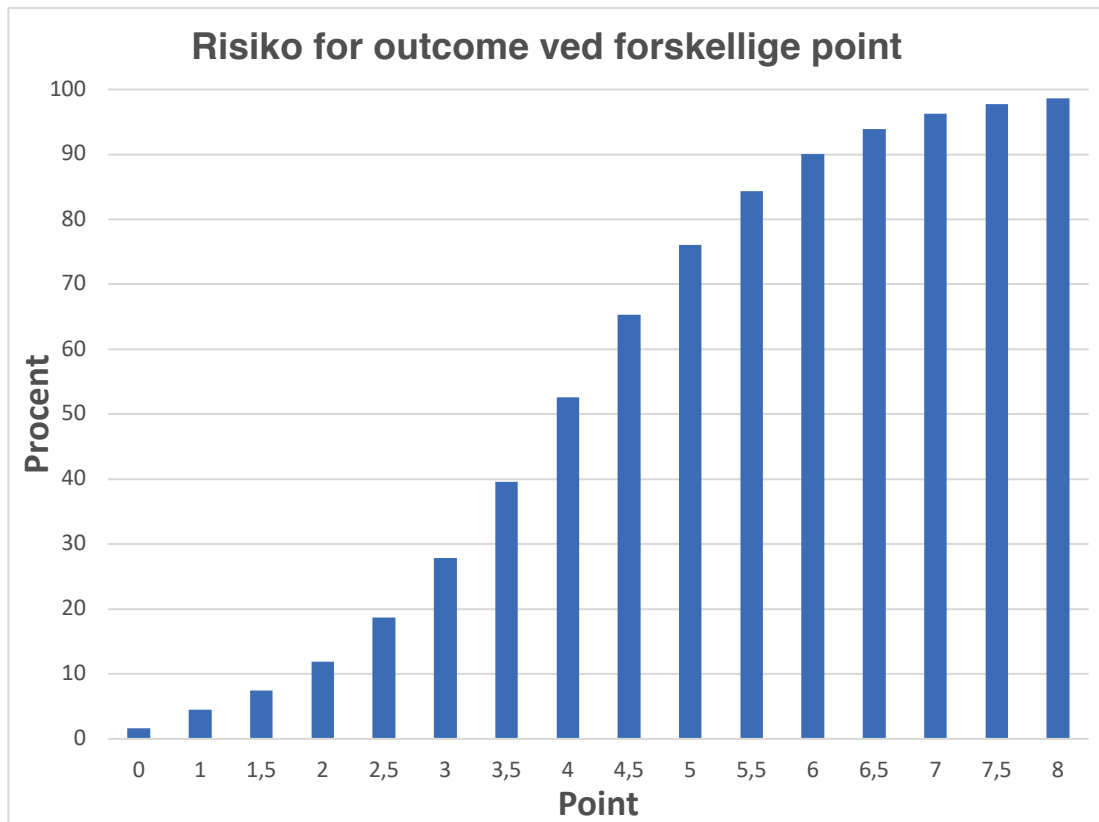
Diskrimineringssevnen af risikoscoren (model 4) vurderes med AUC-ROC til at være 0,839 (figur 11). Efter bootstrap af model 4 fås en ny optimismekorrigeret AUC-ROC værdi på 0,79 (95% CI: 0,74-0,84) hvilket betyder at risikoscoren har en acceptabel diskriminativ evne.

Kalibreringsevnen af risikoscoren testes med Hosmer-Lemeshow testen og den er $p = 0,828$ hvilket betyder at risikoscoren er velkalibreret (den prædikterede risiko ikke er signifikant forskellig fra den observerede frekvens af outcome).

Risikoscoren performance ses i tabel 7, risikoen for outcome ved forskellige point ses i figur 12 og betydningen for den enkelte patient ses i tabel 8.



Figur 11. AUC-ROC af risikoscoren



Figur 12. Den enkelte patients risiko for outcome ved et givent antal point

Risikoscorens performance			
Point	Sensitivitet (%)	Specificitet (%)	Effektivitet (%)
0	100	0	29,6
1	98,9	15,0	39,9
1,5	98,9	19,0	42,7
2	96,8	49,6	63,5
2,5	88,4	61,5	69,5
3	62,1	85,4	78,5
3,5	62,1	85,4	78,5
4	57,9	86,7	78,2
4,5	35,8	96,5	78,5
5	32,6	97,8	78,5
5,5	24,2	98,2	76,3
6	7,3	99,1	71,9
6,5	7,4	99,1	71,9
7	3,2	100	71,3
7,5	3,2	100	71,3
8	0	100	70,4
8,5	0	100	70,4
9	0	100	70,4
9,5	0	100	70,4
10	0	100	70,4
10,5	0	100	70,4
11	0	100	70,4
11,5	0	100	70,4

Tabel 7. Risikoscorens performance

Risikoen for den enkelte patient							
Point	Risikoen for NRS ≥ 4 i hvile (%)	Observeret antal med NRS ≥ 4 i hvile (n)	Totalt antal patienter (n)	Kumuleret antal patienter (n)	Kumuleret antal patienter (%)	Positiv prædiktiv værdi (PPV) (%)	Negativ prædiktiv værdi (%)
0	1,6	1	35	35	10,9	29,6	-
1	4,5	0	9	44	13,7	32,9	97,1
1,5	7,4	2	69	113	35,2	33,9	97,7
2	11,9	0	2	115	35,8	44,6	97,4
2,5	18,7	8	35	150	46,7	49,1	92,6
3	27,9	25	79	229	71,3	64,1	84,3
3,5	39,6	4	7	236	73,5	64,1	84,3
4	52,6	21	43	279	86,9	64,7	83,0
4,5	65,3	3	6	285	88,8	80,9	78,1
5	76,1	8	9	294	91,6	86,1	77,5
5,5	84,3	15	17	311	96,9	85,2	75,5
6	90,1	1	1	312	97,2	77,8	71,8
6,5	93,9	4	6	318	99,1	77,8	71,8
7	96,3	0	0	318	99,1	100	71,1
7,5	97,7	1	1	319	99,4	100	71,1
8	98,6	2	2	321	100	-	70,4
8,5	*99,2	0	0	321	100	-	*70,4
9	*99,5	0	0	321	100	-	*70,4
9,5	*99,7	0	0	321	100	-	*70,4
10	*99,8	0	0	321	100	-	*70,4
10,5	*99,9	0	0	321	100	-	*70,4
11	*99,9	0	0	321	100	-	*70,4
11,5	*99,9	0	0	321	100	-	*70,4
I alt	-	95	321	-	-	-	-
* = udregninger er ekstrapoleret da ingen patienter har disse point							

Tabel 8. Risikoen for den enkelte patient

4.6 Klinisk anvendelighed

I praksis vil man sætte et cutoff som opdeler patienterne i to grupper: Én gruppe med større risiko og én gruppe med normal risiko. Hvor dette cutoff skal sættes er et valg man skal træffe på baggrund af ens præferencer for risikoscorens performance og risikoen for bivirkninger ved den intervention som man har tænkt sig at indsætte (f.eks. risikoen for bivirkninger ved at give flere analgetika).

4.6.1 Cutoff på 5 point

Hvis man laver et cutoff på 5 point og siger at patienter med ≥ 5 point får en "stor smertepakke" og patienter med < 5 point får den "normale smertepakke".

Dette betyder at patienter med ≥ 5 point har en præoperativ estimeret risiko på $\geq 76,1\%$ risiko for at få outcome (NRS ≥ 4 i hvile) (tabel 8).

	Outcome tilstede	Ikke outcome	
Risikoscoren mener at der er outcome	31	5	36
Risikoscoren mener ikke at der er outcome	64	221	285
	95	226	321

Chancen for at en patient med 5 point korrekt får en "stor smertepakke": 86,1% (positiv prædiktiv værdi) og risikoen for at denne patient fejlagtigt fik en "stor smertepakke": 13,9% (falsk positiv værdi) og risikoscoren har ret i 79 ud af 100 gange (AUC-ROC).

Risikoen for at en patient ikke har fået en "større smertepakke" men burde have haft det, er 22,5% (falsk negativ værdi). Med et cutoff på 5 point skal 8,4% af patienterne have den "store smertepakke" (tabel 8).

Risikoscorens performance ved 5 point er at den korrekt finder patienter med outcome i 32,6% af tilfældene (sensitivitet), at risikoscoren korrekt siger at patienter ikke får outcome i 97,8% af tilfældene (specificitet), og risikoscorens samlede evne til at prædiktere både patienter med outcome og patienter som ikke har outcome er 78,5% (effektivitet).

4.6.2 Cutoff på 6 point

Hvis man laver et cutoff på 6 point og siger at patienter med ≥ 6 point får en "stor smertepakke" og patienter med < 6 point får den "normale smertepakke".

Dette betyder at patienter med ≥ 6 point har en risiko på $\geq 90,1\%$ risiko for at få outcome (NRS ≥ 4 i hvile).

	Outcome tilstede	Ikke outcome	
Risikoscoren mener at der er outcome	7	2	9
Risikoscoren mener ikke at der er outcome	88	224	312
	95	226	321

Chancen for at en patient med 6 point korrekt får en "stor smertepakke": 77,8% (positiv prædiktiv værdi) og risikoen for at denne patient fejlagtigt fik en "stor smertepakke": 22,2% (falsk positiv værdi) og risikoscoren har ret i 79 ud af 100 gange (AUC-ROC).

Risikoen for at en patient ikke har fået en "stor smertepakke" men burde have haft det, er 28,2% (falsk negativ værdi). Med et cutoff på 6 point skal 2,8% af patienterne have den "store smertepakke" (tabel 8).

Risikoscorens performance ved 6 point er at den korrekt finder patienter med outcome i 7,3% af tilfældene (sensitivitet), at risikoscoren korrekt siger at patienter ikke får outcome i 99,1% af tilfældene (specificitet), og risikoscorens samlede evne til at prædiktere både patienter med outcome og patienter som ikke har outcome er 71,9% (effektivitet). Dette er en meget lav sensitivitet hvilket skyldes at eksponeringskontrasten er meget lille fra 6 point og op efter.

Risikoscorens performance ved udvalgte point							
Point	Risiko for outcome	PPV	Falsk positiv	Falsk negativ	Sensitivitet	Specificitet	Effektivitet
3	27,9%	64,1%	35,9%	15,7%	62,1%	85,4%	78,5%
4	52,6%	64,7%	35,3%	17,0%	57,9%	86,7%	78,2%
5	76,1%	86,1%	13,9%	22,5%	32,6%	97,8%	78,5%
6	90,1%	77,8%	22,2%	28,2%	7,3%	99,1%	71,9%

Tabel 9. Performance ved forskellige point

Når man ser på i tabel 9 vil det være rationelt at vælge "5 point" som cutoff, fordi derved er der flest patienter som korrekt får en "stor smertepakke" (86,1%) og færrest som får fejlagtigt får en "stor smertepakke" (13,9%).

5. DISKUSSION

5.1 Limitations

Outcome er i dette studie defineret som $NRS \geq 4$ (i hvile), hvilket er en kritisk beslutning, men det er understøttet af almindelig klinisk praksis og flere studier (24–27). Hvis tærskelværdien var blevet sat lavere, f.eks. $NRS \geq 3$, ville flere patienter få outcome og dette ville muligvis få betydning for antallet af prædiktorer. Hvis tærskelværdien var blevet sat højere, f.eks. $NRS \geq 6$, ville færre patienter få outcome og resultatet vil være behæftet med en større usikkerhed.

Det er også en kritisk beslutning at outcome er defineret som hvilesmerter, fordi man vil kunne argumentere at hvilesmerter kun har betydning for patientens komfort, mens smerter ved aktivitet måske har betydning for morbiditeten. Ved aktivitetssmerter kan der muligvis være problemer med at lave "dybe vejrtrækninger" og hoste og inaktivitet øger risikoen for tromboemboliske komplikationer (blodpropper) (29). Endvidere øger inaktivitet risikoen for kroniske smerter efter kirurgi (70). Men ved at vælge hvilesmerter med en lavere tærskelværdi får man formentlig også inkluderet patienterne med svære aktivitetssmerter, fordi 29% af patienterne har hvilesmerter og 23% har aktivitetssmerter.

Hele studiet er baseret på validiteten af Numerical Rating Scale. Hvis patienterne ikke forstår at bruge denne skala eller værdierne ikke siger noget reelt om patienternes smerter, vil resultaterne ikke kunne fortolkes korrekt.

Smerteintensitet kan måles på mange forskellige måder (VAS, VRS, NRS m.fl.) men NRS er vist at være meget let at forstå og anvende og at NRS performer bedre VRS og mindst lige så godt eller bedre end VAS (29,71–77).

NRS er valideret ved akutte postoperative smerter og performer mindst lige så godt eller bedre end VAS ved postoperative smerter (29,71,76).

The IMMPACT recommendations anbefaler at smerteintensitet måles med NRS (79).

Gagliese et al har undersøgt om der er forskel i validiteten af forskellige måleredskaber ved forskellige aldre. Der undersøges NRS, VRS, VAS-H og VAS-V. Patienterne foretrak NRS frem for de andre måleredskaber og validiteten af NRS var bedre end for de andre måleredskaber. Der kunne ikke vises forskel for de enkelte måleskaber og alder, dvs. alle måleredskaberne var lige valide hos unge, middelaldrene og ældre (78).

Man kunne indvende at det er endimensionelt at outcome kun er målt som smerteintensiteten. NRS kan ikke fange kompleksiteten i smerteoplevelsen hvorimod f.eks. The McGill Pain Questionnaire (MPQ) eller The Brief Pain Inventory fanger de multidimensionelle aspekter af smerteoplevelsen. Men måleskaber som måler de multidimensionelle aspekter af smerteoplevelsen anbefales kun ved undersøgelse af kroniske smerter, ikke ved akutte smertetilstande (29,80).

Sample size er 321 patienter men ifølge den almindeligt accepterede tommelfinger regel ("the rule of ten") burde vi have haft 414 patienter med i studiet, hvilket betyder at studiet i nogen grad er underpowered (58–60).

Udregning: 12 prædiktorer (model 3) gange med 10 outcome events = 120 outcome events. Prævalensen for vores outcome er 29% (29% af stikprøven har NRS ≥ 4), så sample size burde være: $120/29 \times 100 = 414$ patienter.

32% svarede ikke på det udsendte spørgeskema og derved gik vi glip af potentiel vigtig viden. Det påvirker også sikkerheden af undersøgelsen fordi man herved ikke kan være sikker på at stikprøven afspejler hele population. Men med en svarprocent på 68% er i den gode ende (81). Stessel et al har også lavet en spørgeskemaundersøgelse om præoperative prædiktorer for postoperative smerter og de havde en svarprocent på 51% (82).

Vi valgte at udvikle risikoscoren på baggrund af data fra den 1. postoperative dag men det er også muligt at udvikle en risikoscore på baggrund af outcome fra andre dage. Vi har valgt 1. postoperative dag fordi smerterne er størst denne dag og der er flest patienter med outcome denne dag.

Vi har valgt kun at få én outcome måling pr. dag, ved at patienterne om aftenen vurdere om hvor ondt patienten har haft i løbet af dagen, i gennemsnit. Der er flere studier som viser at man bør mindst have to, helst mange flere, målinger pr. dag før de er valide (83,84). Vores studie har ikke kunne honorere disse fordringer, da de praktiske udfordringer ville blive for store.

5.2 Fortolkning af resultaterne

Vi har vist udviklingen af en risikoscore for postoperative smerter og lavet en intern validering af risikoscoren. Studiet har fuldt "state of the art" anbefalingerne for udvikling af risikoscoringssystemer (62,66–68,85) og vil kunne tjene som procedurebeskrivelse for udvikling af fremtidige risikoscores.

Vi har endvidere fundet en række patientspecifikke risikofaktorer som er prædiktive for postoperative smerter, som andre studier også har fundet. Vi kan vise at jo yngre patienten er, jo større er risikoen for postoperative smerter hvilket også er fundet i mange andre studier (17,19,32–34,43,50,51,55,86). Gerbershagen et al kan i tillæg vise at NRS stiger for hver decade patienterne bliver yngre (31).

Vi kan med ét simpelt spørgsmål vise at indtagelse af medicin mod depression på daglig basis, er prædiktivt for postoperative smerter. Det er i flere andre studier vist at depression er prædiktivt for postoperative smerter, men kun efter besvarelse af multiple spørgsmål (18–21,35,87).

Det er velkendt fra mange studier at præoperative smerter prædiktere postoperative smerter (17,18,31–33,35,43,44,47,50,51,82,86,88). Men til vores overraskelse viser det sig i vores undersøgelse, at det er *smerteintensiteten* af de præoperative smerter som er prædiktiv. Præoperative smerter med en NRS ≥ 4 findes i vores undersøgelse prædiktiv for postoperative smerter.

Vi kunne ikke vise at "pain catastrophizing" (målt med rumination-delen) er prædiktiv, men til gengæld kan vi vise at forventning om postoperativ smerte større end NRS 3 og i særdeleshed større end NRS 7, er prædiktiv, hvilket også er vist i en del andre studier (21,36,43,57,82,86). Man kunne argumentere med at hvis man har forventning om store postoperative smerter, så er det en "katastrofetanke" som ikke ligger langt fra "pain catastrophizing". "Pain catastrophizing" forsvinder derfor ud på grund af collinearity og "forventning om smerter" dækker dette psykologiske område bedre og er meget mere simpelt.

Kalkman et al har i 2003 lavet en risikoscore for postoperative smerter (32). Deres data stammede fra en stor undersøgelse om postoperativ kvalme og opkastning hvoraf 27% af patienterne var ambulante (89). Outcome var Numerical Rating Scale (NRS) $\geq$ 8 indenfor den første time efter ankomst til opvågningen. 25% opfyldte outcome. De udarbejdede en risikoscore med en AUC-ROC på 0,71 og en Hosmer-Lemeshow test på $p = 0,78$.

Janssen et al har i 2008 lavet en en validering og en modificering af Kalkmans originale risikoscore (90). Der blev lavet forskellige modifikationer, outcome blev ændret til NRS $\geq$ 6 indenfor den første time, den kirurgiske procedure og "ambulant kirurgi" blev inkluderet som prædiktør. Den nye risikoscore havde et AUC-ROC på 0,71 og en non-signifikant Hosmer-Lemeshow test. Denne risikoscore testes på en ny kohorte fra et andet hospital men pga. dårlig kalibrering, ændrer de deres intercept svarende til færre outcome i den nye kohorte. Der udregnes et AUC-ROC på 0,65.

Dette er to flot udførte studier og Janssen et al laver endda en ekstern validering af en risikoscore, noget som kun sjældent udføres, men selve risikoscoren er vanskelig at bruge og derfor svær at implementere i den kliniske hverdag - se bilag nr. 6.

Man kan mene at det er en begrænsning at den kirurgiske procedure ikke indgår i risikoscoren, men dette er netop præmissen for dette studie - kun at undersøge patientkarakteristika. Procedurespecifik smertebehandling (91) er vigtig men først bør de patientspecifikke risikofaktorer vurderes og udløse en smerteplan svarende til patientens risiko. Til dette kan den kirurgiske procedure slet ikke stå alene men bør efterfølgende bruges til at justere smerteplanen (f.eks. tillæg af blokade eller epidural smertebehandling).

F.eks. en patient som skal have en skulderprotese, bør først have vurderet sin personlige risiko for alvorlige smerter og der bør ordineres en smertebehandling som svarer til risikoen, efterfølgende bør proceduren som minimum udløse et skalenerblok.

Generelt bør en øget personlig risiko for alvorlige smerter udløse en mere avanceret farmakologisk smertebehandling, evt. suppleret med blokader og den procedure specifikke smertebehandling bør udløse blokader, epidural smertebehandling, evt. suppleret med depotopioider.

5.3 Implikationer

En risikoscore bør dog ikke tages i brug før den har gennemgået ekstern validering (66,92). Denne risikoscore bør også gennemgå ekstern validering på en population fra et andet center før den implementeres i daglig klinisk praksis.

Men før en sådan risikoscore kan implementeres, er der behov for et paradimeskifte - fra udelukkende procedurespecifik smertebehandling til en patientspecifik smertebehandling, med efterfølgende justering af smertebehandlingen ud fra proceduren.

PROSPECT har følgende rationale: "There is growing evidence that the efficacy of analgesic agents differs between surgical procedures" (91). Men der er ingen grund til at tro at analgetika skulle virke forskelligt alt efter hvilken procedure der udføres - men der er forskel på den enkelte patients smertereaktion og det smertesignal som udløses af en specifik procedure.

Derfor bør patientens risiko for alvorlige smerter vurderes først og efterfølgende bør proceduren eventuelt udløse en supplerende smerteplan.

Vores risikoscore kan bruges til netop dette formål: Vurdering af hvad patientens risiko for postoperative smerter er.

Fremtidig forskning bør koncentrere sig om hvordan vi bedst smertebehandler de patienter som har stor risiko for alvorlige postoperative smerter (personalized pain medicine).

Hvis forskningen bliver ved med at fokusere på procedurespecifik smertebehandling, vil der ikke komme nogen udvikling indenfor personlig smertebehandling.

6. KONKLUSION

Vi har udviklet og internt valideret en risikoscore til prædiktation af moderate til svære smerter efter ambulant kirurgi. Efter intern validering har risikoscoren en diskrimineringssevne (AUC-ROC) på 0,79 (95% CI: 0,74-0,84) hvilket betyder at risikoscoren har en *acceptabel diskriminativ evne* (modellen har ret i 79 ud af 100 tilfælde).

Kalibreringsevnen af risikoscoren testes med Hosmer-Lemeshow testen og $p = 0,828$, hvilket betyder at risikoscoren er *velkalibreret*.

Med 5 simple spørgsmål som stilles præoperativt, kan denne risikoscore bruges til at estimere risikoen for moderate til svære postoperative smerter, hvilket vil give mulighed for en bedre smertebehandling af disse patienter. Vi mener at dette repræsenterer et fremskridt for den postoperative smertebehandling og endnu et skridt mod "personlig smertebehandling" og ikke blot vanlig smertebehandling med "one size fits all".

7. ANERKENDELSE

Jeg vil gerne takke min vejleder Kristian Kjær Petersen, lektor, for vejledning og støtte i gennem hele forløbet. Marie Vestergaard Vad, læge og ph.d.studerende, skal have en særlig tak for hendes hjælp og ekspert vejledning omkring den statistiske analyse - du er nr. 1 i Danmark når det kommer til "Clinical Prediction Models", stor respekt for det. Lone Nikolajsen, professor, dr.med. og Jytte Frandsen Møller, overlæge, skal også have tak for råd og vejledning under hele processen - det var faktisk Lone som oprindeligt kom med ideen om at jeg da lige kunne lave en smerterisikoscore. En stor tak til Lene Raun Nielsen, ledende overlæge, for hendes støtte til at jeg kunne tage denne Masteruddannelse og i særdeleshed hendes støtte til Masterprojektet.

8. REFERENCER

1. Moons KGM, Altman DG, Reitsma JB, Collins GS. New Guideline for the Reporting of Studies Developing, Validating, or Updating a Multivariable Clinical Prediction Model: The TRIPOD Statement. *Adv Anat Pathol*. 2015 Sep;22(5):303–5.
2. Sundhedsdatastyrelsen. Landspatientregisteret [Internet]. Landspatientregisteret. 2018 [cited 2018 Jan 5]. Available from: http://www.esundhed.dk/sundhedsregistre/LPR/Sider/LPR03_Tabel.aspx
3. Wu CL, Rowlingson AJ, Partin AW, Kalish MA, Courpas GE, Walsh PC, et al. Correlation of postoperative pain to quality of recovery in the immediate postoperative period. *Reg Anesth Pain Med*. 2005;30(6):516–22.
4. Neil MJE, Bannister J. When acute pain becomes chronic. *Anaesthesia* [Internet]. 2015;70:765–83. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26016748>
5. Lavand'homme P. Transition from acute to chronic pain after surgery. *Pain*. 2017;158(2):S50–4.
6. Schug SA, Bruce J. Risk stratification for the development of chronic postsurgical pain. *Pain reports* [Internet]. 2017;2(6):e627. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29392241> <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC5741327>
7. Breivik H, Stubhaug A. Management of acute postoperative pain: still a long way to go! *Pain*. 2008;137(2):233–4.
8. Pogatzki-Zahn EM, Schnabel A, Zahn PK. Room for improvement: unmet needs in postoperative pain management. *Expert Rev Neurother*. 2012 May;12(5):587–600.
9. Phillips DM. JCAHO Pain Management Standards Are Unveiled. *JAMA J Am Med Assoc* [Internet]. 2000;284(4):428–9. Available from: <http://jama.ama-assn.org/content/284/4/428.short>
10. Sommer M, De Rijke JM, Van Kleef M, Kessels AGH, Peters ML, Geurts JWJM, et al. The prevalence of postoperative pain in a sample of 1490 surgical inpatients. *Eur J Anaesthesiol*. 2008;25(4):267–74.
11. Gan TJ, Habib AS, Miller TE, White W, Apfelbaum JL. Incidence, patient satisfaction, and perceptions of post-surgical pain: results from a US national survey. *Curr Med Res Opin* [Internet]. 2014;30(1):149–60. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1185/03007995.2013.860019>
12. White PF, Kehlet H. Improving postoperative pain management: what are the unresolved issues? *Anesthesiology*. 2010 Jan;112(1):220–5.
13. Apfelbaum JL, Chen C, Mehta SS, Gan TJ. Postoperative pain experience: results from a national survey suggest postoperative pain continues to be undermanaged. *Anesth Analg*. 2003;97(2):534–40, table of contents.
14. Fortier MA, MacLaren JE, Martin SR, Perret-Karimi D, Kain ZN. Pediatric Pain After Ambulatory Surgery: Where's the Medication? *Pediatrics* [Internet]. 2009;124(4):e588–95. Available from: <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/doi/10.1542/peds.2008-3529>
15. White P. Pain management after ambulatory surgery – Where is the disconnect? *Can J Anesth* [Internet]. 2008;201–7. Available from: <http://www.springerlink.com/index/EU3V75J41N575073.pdf>
16. Brummett CM, Clauw DJ. Flipping the Paradigm: From Surgery-specific to Patient-driven Perioperative Analgesic Algorithms. Vol. 122, *Anesthesiology*. United States; 2015. p. 731–3.
17. Yun H, Ip V, Abrishami A, Peng PWH, Wong J, Chung F. Predictors of Postoperative

- Pain and Analgesic Consumption A Qualitative Systematic Review. *Anesthesiology*. 2009;111:657–77.
18. Hernández C, Díaz-Heredia J, Berraquero ML, Crespo P, Loza E, Ángel M, et al. Pre-operative Predictive Factors of Post-operative Pain in Patients With Hip or Knee Arthroplasty: A Systematic Review. *Reum Clin*. 2015;11(6):361–80.
 19. Tolver MA, Rosenberg J, Bisgaard T. Early pain after laparoscopic inguinal hernia repair. A qualitative systematic review. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 2012.
 20. Jackson T, Tian P, Wang Y, Iezzi T, Xie W. Toward Identifying Moderators of Associations Between Presurgery Emotional Distress and Postoperative Pain Outcomes: A Meta-Analysis of Longitudinal Studies. *Journal of Pain*. 2016.
 21. Sobol-Kwapinska M, Ba Z Bel P, Plotek W, Stelcer B. Psychological correlates of acute postsurgical pain: A systematic review and meta-analysis.
 22. Gerbershagen HJ, Aduckathil S, van Wijck AJM, Peelen LM, Kalkman CJ, Meissner W. Pain intensity on the first day after surgery: a prospective cohort study comparing 179 surgical procedures. *Anesthesiology*. 2013 Apr;118(4):934–44.
 23. Bruehl S. Personalized Pain Medicine. *Anesthesiology*. 2015;(5):967–8.
 24. Sloman R, Wruble AW, Rosen G, Rom M. Determination of Clinically Meaningful Levels of Pain Reduction in Patients Experiencing Acute Postoperative Pain. *Pain Manag Nurs*. 2006;
 25. Farrar JT, Farrar JT, Portenoy RK, Portenoy RK, Berlin J a, Berlin J a, et al. Defining the clinically important difference in pain outcome measures. *Pain*. 2000;88:287–94.
 26. Cepeda MS, Africano JM, Polo R, Alcala R, Carr DB. What decline in pain intensity is meaningful to patients with acute pain? *Pain*. 2003 Sep;105(1–2):151–7.
 27. Farrar JT. What is clinically meaningful: outcome measures in pain clinical trials. *Clin J Pain*. 2000 Jun;16(2 Suppl):S106–12.
 28. Collins SL, Moore RA, McQuay HJ. The visual analog pain intensity scale: What is moderate pain in millimeters? *Pain*. 1997;72(1–2):95–7.
 29. Breivik H, Borchgrevink PC, Allen SM, Rosseland LA, Romundstad L, Breivik Hals EK, et al. Assessment of pain. *Br J Anaesth [Internet]*. 2008;101(1):17–24. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/bja/aen103>
 30. Srikantharajah S, Gilron I. Systematic review of movement-evoked pain versus pain at rest in postsurgical clinical trials and meta-analyses: A fundamental distinction requiring standardized measurement. *Pain*. 2011;
 31. Gerbershagen HJ, Pogatzki-Zahn E, Aduckathil S, Peelen LM, Kappen TH, van Wijck AJM, et al. Procedure-specific Risk Factor Analysis for the Development of Severe Postoperative Pain. *Anesthesiology*. 2014;120(5):1237–45.
 32. Kalkman CJ, Visser K, Moen J, Bonsel GJ, Grobbee DE, Moons KGM. Preoperative prediction of severe postoperative pain. *Pain*. 2003;
 33. Liu SS, Buvanendran A, Rathmell JP, Sawhney M, Bae JJ, Moric M, et al. Predictors for moderate to severe acute postoperative pain after total hip and knee replacement. *Int Orthop*. 2012;
 34. Tighe PJ, Harle CA, Hurley RW, Aytug H, Boezaart AP, Fillingim RB. Teaching a Machine to Feel Postoperative Pain: Combining High-Dimensional Clinical Data with Machine Learning Algorithms to Forecast Acute Postoperative Pain. *Pain Med (United States)*. 2015;
 35. Thomazeau J, Rouquette A, Martinez V, Rabuel C, Prince N, Laplanche JL, et al. Acute pain Factors predictive of post-operative pain and opioid requirement in multimodal analgesia following knee replacement. 2015;

36. Cuff DJ, O'Brien KC, Pupello DR, Santoni BG. Evaluation of Factors Affecting Acute Postoperative Pain Levels After Arthroscopic Rotator Cuff Repair. *Arthrosc J Arthrosc Relat Surg.* 2016;32:1231–6.
37. Rabbitts JA, Groenewald CB, Tai GG, Palermo TM, author Jennifer Rabbitts C. Presurgical psychosocial predictors of acute postsurgical pain and quality of life in children undergoing major surgery HHS Public Access. *J Pain.* 2015;16(3):226–34.
38. Orbach-Zinger S, Fireman S, Ben-Haroush A, Karoush T, Klein Z, Mazarib N, et al. Preoperative sleep quality predicts postoperative pain after planned caesarean delivery. *Eur J Pain (United Kingdom).* 2017;
39. Buysse DJ, Reynolds CF 3rd, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: A New Instrument for Psychiatric Practice and Research. *Psychiatry Res.* 1989 May;28(2):193–213.
40. Yang Z, Yang Z, Arheart KL, Morris R, Zhang Y, Rodriguez Y, et al. CYP2D6 Poor Metabolizer Genotype and Smoking Predict Severe Postoperative Pain in Female Patients on Arrival to the Recovery Room. *Pain Med.* 2012;
41. Merskey H, Bogduk N. Classification of Chronic Pain. *IASP Pain Terminology.* 1994. 240 p.
42. Treede R-D, Rief W, Barke A, Aziz Q, Bennett MI, Benoliel R, et al. A classification of chronic pain for ICD-11. *Pain.* 2015;156(6):1.
43. Sommer M, de Rijke JM, van Kleef M, Kessels AGH, Peters ML, Geurts JW, et al. Predictors of Acute Postoperative Pain After Elective Surgery. *Clin J Pain.* 2010;
44. Sommer M, Geurts JWJM, Stessel B, Kessels AGH, Peters ML, Patijn J, et al. Prevalence and Predictors of Postoperative Pain After Ear, Nose, and Throat Surgery.
45. Pinto PR, McIntyre T, Araújo-Soares V, Costa P, Almeida A. Differential Predictors of Acute Post-Surgical Pain Intensity After Abdominal Hysterectomy and Major Joint Arthroplasty. *Ann Behav Med.* 2015;
46. Luna IE, Kehlet H, Petersen MA, Aasvang EK. Clinical, nociceptive and psychological profiling to predict acute pain after total knee arthroplasty. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2017;
47. Sullivan M, Tanzer M, Stanish W, Fallaha M, Keefe FJ, Simmonds M, et al. Psychological determinants of problematic outcomes following Total Knee Arthroplasty. *Pain.* 2009;
48. Grosen K, Vase L, Pilegaard HK, Pfeiffer-Jensen M, Drewes AM. Conditioned pain modulation and situational pain catastrophizing as preoperative predictors of pain following chest wall surgery: A prospective observational cohort study. *PLoS One.* 2014;
49. Pavlin DJ, Sullivan MJL, Freund PR, Roesen K. Catastrophizing: A Risk Factor For Postsurgical Pain. *Clin J Pain.* 2005;
50. Pinto PR, McIntyre T, Almeida A, Araújo-Soares V. The mediating role of pain catastrophizing in the relationship between presurgical anxiety and acute postsurgical pain after hysterectomy. *Pain.* 2012;
51. Pinto PR, Vieira A, Pereira D, Almeida A. Predictors of Acute Postsurgical Pain After Inguinal Hernioplasty. *J Pain.* 2017;
52. Kremer R, Granot M, Yarnitsky D, Crispel Y, Fadel S, Best LA, et al. The Role of Pain Catastrophizing in the Prediction of Acute and Chronic Postoperative Pain. *Open Pain J.* 2013;6:176–82.
53. Sullivan MJL, Bishop SR, Pivik J. The Pain Catastrophizing Scale: Development and validation. *Psychol Assess.* 1995;7(4):524–32.
54. Sullivan MJL. The Pain Catastrophizing Scale - User Manual [Internet]. 2009 [cited 2017 Dec 1]. Available from: <http://sullivan->

- painresearch.mcgill.ca/pdf/pcs/PCSTManual_English.pdf
55. Rehberg B, Mathivon S, Combescure C, Mercier Y, Savoldelli GL. Prediction of Acute Postoperative Pain Following Breast Cancer Surgery Using the Pain Sensitivity Questionnaire A Cohort Study.
 56. De Carvalho Borges N, Pereira LV, De Moura LA, Silva TC, Pedroso CF. Predictors for moderate to severe acute postoperative pain after cesarean section. *Pain Res Manag*. 2016;
 57. Pan PH. Predicting acute pain after cesarean delivery using three simple questions. *Anesthesiology*. 2013;118(5):1170–9.
 58. Concato J, Peduzzi P, Holford TR, Feinstein AR. Importance of events per independent variable in proportional hazards analysis. I. Background, goals, and general strategy. *J Clin Epidemiol*. 1995 Dec;48(12):1495–501.
 59. Peduzzi P, Concato J, Feinstein AR, Holford TR. Importance of events per independent variable in proportional hazards regression analysis. II. Accuracy and precision of regression estimates. *J Clin Epidemiol*. 1995 Dec;48(12):1503–10.
 60. Harrell FEJ, Lee KL, Mark DB. Multivariable prognostic models: issues in developing models, evaluating assumptions and adequacy, and measuring and reducing errors. *Stat Med*. 1996 Feb;15(4):361–87.
 61. Vittinghoff E, McCulloch CE. Relaxing the rule of ten events per variable in logistic and Cox regression. *Am J Epidemiol*. 2007 Mar;165(6):710–8.
 62. Hosmer DW, Lemeshow S, Sturdivant RX. *Applied logistic regression*. 3rd ed. Hoboken, N.J.: Wiley; 2013. (Wiley series in probability and statistics).
 63. Greenland S. Modeling and variable selection in epidemiologic analysis. *Am J Public Health*. 1989 Mar;79(3):340–9.
 64. Bendel RB, Afifi AA. Comparison of Stopping Rules in Forward “Stepwise” Regression. *J Am Stat Assoc* [Internet]. 1977 Mar 1;72(357):46–53. Available from: <https://doi.org/10.1080/01621459.1977.10479905>
 65. Kutner MH. *Applied linear statistical models*. 5th ed. Boston: McGraw Hill; 2005. xxviii, 1396 + 1 cd-rom i lomme. (The McGraw-Hill / Irwin series: operations and decision sciences).
 66. Royston P, Moons KGM, Altman DG, Vergouwe Y. Prognosis and prognostic research: Developing a prognostic model. *BMJ*. 2009;338(7707):1373–7.
 67. Moons KGM, Kengne AP, Woodward M, Royston P, Vergouwe Y, Altman DG, et al. Risk prediction models: I. Development, internal validation, and assessing the incremental value of a new (bio)marker. *Heart*. 2012 May;98(9):683–90.
 68. Steyerberg EW, Eijkemans MJ, Harrell Jr. FE, Habbema JD. Prognostic modeling with logistic regression analysis: in search of a sensible strategy in small data sets. *Med Decis Mak* [Internet]. 2001;21:45–56. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11206946
 69. Steyerberg EW, Harrell FEJ, Borsboom GJ, Eijkemans MJ, Vergouwe Y, Habbema JD. Internal validation of predictive models: efficiency of some procedures for logistic regression analysis. *J Clin Epidemiol*. 2001 Aug;54(8):774–81.
 70. Breivik H, Shipley M. *Pain : best practice & research compendium*. Breivik H, Shipley M, editors. Edinburgh: Elsevier; 2007.
 71. Breivik E, Björnsson G, Skovlund E. A comparison of pain rating scales by sampling from clinical trial data. *Clin J Pain*. 2000;16(16):22–8.
 72. Jensen MP, Karoly P, Braver S. The measurement of clinical pain intensity: a comparison of six methods. *Pain*. 1986;27(1):117–26.

73. Jensen MP, Karoly P, O’Riordan EF, Bland F, Burns RS. The Subjective Experience of Acute Pain An Assessment of the Utility of 10 Indices [Internet]. Vol. 5, The Clinical Journal of Pain. 1989. p. 153–60. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00002508-198906000-00005>
74. Williamson A, Hoggart B. Pain:a review of three commonly used rating scales. J Clin Nurs. 2005;14(7):798–804.
75. Karcioğlu O, Topacoglu H, Dikme O, Dikme O. A systematic review of the pain scales in adults: Which to use? Am J Emerg Med [Internet]. 2018;36(4):707–14. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2018.01.008>
76. Hjermstad MJ, Fayers PM, Haugen DF, Caraceni A, Hanks GW, Loge JH, et al. Studies comparing numerical rating scales, verbal rating scales, and visual analogue scales for assessment of pain intensity in adults: A systematic literature review. J Pain Symptom Manage. 2011;41(6):1073–93.
77. Ferreira-Valente MA, Pais-Ribeiro JL, Jensen MP. Validity of four pain intensity rating scales. Pain [Internet]. 2011;152(10):2399–404. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pain.2011.07.005>
78. Gagliese L, Weizblit N, Ellis W, Chan VWS. The measurement of postoperative pain: A comparison of intensity scales in younger and older surgical patients. Pain. 2005;117(3):412–20.
79. Cooper SA, Desjardins PJ, Turk DC, Dworkin RH, Katz NP, Kehlet H, et al. Research design considerations for single-dose analgesic clinical trials in acute pain. Pain [Internet]. 2016;157(2):288–301. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00006396-201602000-00004>
80. Hawker GA, Mian S, Kendzerska T, French M. Measures of adult pain: Visual Analog Scale for Pain (VAS Pain), Numeric Rating Scale for Pain (NRS Pain), McGill Pain Questionnaire (MPQ), Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ), Chronic Pain Grade Scale (CPGS), Short Form-36 Bodily Pain Scale (SF. Arthritis Care Res. 2011;63(SUPPL. 11):240–52.
81. Freil M, Gut R, Jørgen A, Sekretær J, Rasmussen C. Spørgeskemaundersøgelser på sygehusafdelinger – hvad kan de bruges til, og hvordan gribes de an? Materiale om proces og metode i brugerundersøgelser.
82. Stessel B, Fiddelaers A, Marcus MA, Van Kuijk SMJJ, Joosten EA, Peters ML, et al. External Validation and Modification of a Predictive Model for Acute Postsurgical Pain at Home After Day Surgery. Clin J Pain. 2017 May;33(5):405–13.
83. Heapy A, Dziura J, Buta E, Goulet J, Kulas JF, Kerns RD. Using multiple daily pain ratings to improve reliability and assay sensitivity: How many is enough? J Pain [Internet]. 2014;15(12):1360–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpain.2014.09.012>
84. Jensen MP, McFarland C a. Increasing the reliability and validity of pain intensity measurement in chronic pain patients. Pain. 1993;55:195–203.
85. Steyerberg EW, Vergouwe Y. Towards better clinical prediction models: seven steps for development and an ABCD for validation. Eur Heart J. 2014 Aug;35(29):1925–31.
86. Gramke H-F, de Rijke JM, Kleef M van, Kessels AGH, Peters ML, Sommer M, et al. Predictive Factors of Postoperative Pain After Day-case Surgery. Clin J Pain. 2009;25(6):455–60.
87. Radinovic K, Milan Z, Markovic-Denic L, Dubljanin-Raspopovic E, Jovanovic B, Bumbasirevic V. Predictors of severe pain in the immediate postoperative period in elderly patients following hip fracture surgery. Injury. 2014;

88. Bruce J, Thornton AJ, Scott NW, Marfizo S, Powell R, Johnston M, et al. Chronic preoperative pain and psychological robustness predict acute postoperative pain outcomes after surgery for breast cancer. *Br J Cancer*. 2012;
89. Visser K, Hassink E a., Bonse GJ, Moen J, Kalkman CJ. Randomized Controlled Trial of Total Intravenous Anesthesia with Propofol versus Inhalation Anesthesia with Isoflurane–Nitrous Oxide. *Anesthesiology* [Internet]. 2001;95(3):616–26. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00000542-200109000-00012>
90. Janssen KJM, Kalkman CJ, Grobbee DE, Bonse GJ, Moons KGM, Vergouwe Y. The Risk of Severe Postoperative Pain: Modification and Validation of a Clinical Prediction Rule. *Anesth Analg*. 2008;
91. Prospect. PROSPECT - Procedure Specific postoperative pain management [Internet]. 2014. Available from: <http://www.postoppain.org/frameset.htm>
92. Altman DG, Vergouwe Y, Royston P, Moons KGM. Prognosis and prognostic research: Validating a prognostic model. *BMJ*. 2009;338(7708):1432–5.

9. BILAG

Bilag nr. 1

Patientkarakteristika

PRÆDIKTOR	ALLE PATIENTER N = 321		PATIENTER MED NRS ≥ 4 I HVILE N = 95	
	PROCENT (%)	ANTAL (N)	PROCENT (%)	ANTAL (N)
Alder				
18-30	34	109	47	45
31-40	15	47	18	17
41-50	19	61	14	13
51-60	13	43	11	10
61-70	11	36	7	7
>70	8	25	3	3
Køn				
Mand	45	144	44	42
Kvinde	55	177	56	53
Tobak				
Ryger	15	49	23	22
Ikke-ryger	85	272	77	73
Daglig brug af analgetika				
Ja	17	55	34	32
Nej	83	266	66	63
Daglig brug af non-opioider				
Ja	12	40	24	23
Nej	88	281	76	72
Daglig brug af opioider				
Ja	5	15	9	9
Nej	95	306	91	86
Daglig indtagelse af medicin mod depression				
Ja	9	28	14	13
Nej	91	293	86	82
Medicin mod angst				
Ja	2	7	4	4
Nej	98	314	96	91
Søvnkvalitet				
Meget god	17	55	7	7
Rimelig god	56	180	53	50
Rimelig dårlig	23	73	31	29
Meget dårlig	4	13	9	9
Forventning om smerte				
0	1	4	2	2
1	2	7	0	0
2	9	29	2	2
3	14	45	4	4
4	13	42	8	7
5	22	68	20	19
6	16	51	20	19
7	12	38	15	14
8	9	29	22	21
9	1	4	3	3
10	1	4	4	4
Smerter dér hvor patienten skal opereres				
Ja	54	172	72	68
Nej	46	149	28	27
Smertevarighed af smerter dér hvor patienten skal opereres				
Ingen smerter	46	149	29	27
Mere end 3 måneder	48	154	67	64
Mindre 3 måneder	6	18	4	4

PRÆDIKTOR	ALLE PATIENTER N = 321		PATIENTER MED NRS ≥ 4 I HVILE N = 95	
	PROCENT (%)	ANTAL (N)	PROCENT (%)	ANTAL (N)
NRS for smerter dér hvor patienten skal opereres				
0	46	149	28	27
1	3	9	1	1
2	6	18	3	3
3	10	32	8	8
4	7	22	10	9
5	8	29	13	12
6	7	22	8	8
7	7	22	14	13
8	4	13	10	9
9	2	5	5	5
10	0	0	0	0
Smerter andre steder end der hvor patienten skal opereres				
Ja	31	100	38	36
Nej	69	221	62	59
Varighed af smerter andre steder end der hvor patienten skal opereres				
Ingen smerter	69	221	62	59
Mere end 3 måneder	28	91	37	35
Mindre 3 måneder	3	9	1	1
NRS for smerter andre steder end der hvor patienten skal opereres				
0	69	221	62	59
1	1	3	0	0
2	5	15	1	1
3	6	18	6	6
4	6	18	3	3
5	3	14	6	6
6	6	18	12	11
7	2	8	5	4
8	1	4	3	3
9	1	2	2	2
10	0	0	0	0
Pain catastrophizing (rumination)				
Ja (point ≥ 11)	15	49	23	22
Nej (point ≤ 10)	85	272	77	73

Bilag nr. 2

Klinisk metodevurdering

	Outcome tilstede	Ikke outcome	
Risikoscore mener at der er outcome	A Sandt positiv	B Falsk positiv	$A+B$ Antal positive
Risikoscore mener ikke at der er outcome	C Falsk negativ	D Sandt negativ	$C+D$ Antal negative
	$A+C$ Antal med outcome	$B+D$ Antal uden outcome	$A+B+C+D$ Antal undersøgte

Sensitivitet:	$A / A+C$
Specificitet:	$D / B+D$
Effektivitet:	$A+D / A+B+C+D$
Prævalens:	$A+C / A+B+C+D$
Positiv prædiktiv værdi:	$A / A+B$
Negativ prædiktiv værdi:	$D / C+D$
Falsk negativ:	$C / C+D$
Falsk positiv:	$B / A+B$

Prævalens

Andelen i stikprøven som har outcome.

Effektivitet

Risikoscoren samlede evne til korrekt at prædiktere både patienter med outcome og patienter som ikke har outcome.

Sensitivitet

Testens evne til at finde syge.

Andelen af patienten med outcome som korrekt udpeges af risikoscoren til at have outcome - evnen til korrekt at identificere patienter med outcome. Bruges til at vurdere den prædiktive værdi af risikoscoren.

Specificitet

Testens evne til at finde raske.

Andelen af patienter uden outcome som korrekt udpeges af risikoscoren til ikke at have outcome - evnen til korrekt at identificere patienter uden outcome. Bruges til at vurdere den prædiktive værdi af risikoscoren.

Positiv prædiktiv værdi

Sandsynligheden for at en syg har en positiv test.

Sandsynligheden for at risikoscoren har udpeget en patient til at have outcome, faktisk også har outcome. Er også afhængig af hvor hyppig outcome er. Bruges til at vurdere risikoen for den enkelte patient.

Negativ prædiktiv værdi

Sandsynligheden for at en rask har en negativ test.

Sandsynligheden for at risikoscoren har udpeget en patient til ikke at have outcome, faktisk ikke har outcome. Er også afhængig af hvor hyppig outcome er. Bruges til at vurdere risikoen for den enkelte patient.

Falsk negativ (type II fejl)

Risikoen for at risikoscoren har udpeget en patient til ikke at have outcome, faktisk har outcome.

Falsk positiv (type I fejl)

Risikoen for at risikoscoren har udpeget en patient til at have outcome, faktisk ikke har outcome.

Bilag nr. 3

Sygehusvæsnets Klassifikationssystem (SKS)

SKS-kode		Operationer udført på studiepopulationen
KCEC	Transpositioner af øjenmuskler	Skele-operation på én eller flere muskler
KNG	Operationer på knæ og underben	Artroskopi af knæ Kronisk compartment Artroskopi af hofte Meniskfiksation Mikrofraktur Osteochondrit refixation Bruskcelle transplantation Osteochondral transplantation Marvcelle transplantation Menisk transplantation ACL PCL PLC LCL MCL MPFL Trillat MPFL + trillat Fulkerson Trocheoplastik Hemicap
KHA	Operationer på bryst	Babcock Tumorektomi Fjernelse af lymfeknude i axil Lumpektomi Lumpektomi + axilrømning Mastektomi Mastektomi + axilrømning
KND	Operationer på håndled og hånd	Tommelfinger protese Stanley Finger MCP protese Finger PIP protese Finger artrodese Håndledsprotese Håndleds artrodese Scaphoideum pseudo-artrose De Quervain Dropfinger Springfinger Carpaltunnel Dypuytren Ganglion Håndledsartroskopi Tenolyse

		Panaritium Scapho-lunær ligament Trapezium resektion Ulnart collaterale ligament Hunter 1 og 2 Resectio stylio radii N. ulnaris lysis Caput ulna forkortning Fjernelse af osteosyntesemateriale
KNF	Operationer på hofte og lår	Ekstern springhofte Z-plastik Intern springhofte Fjernelse af PAO-skrue
KNB	Operationer på skulder og overarm	ASD Synovectomi AC-resektion AC-led luxation SLAP Artrolyse/release af skulderled Bankart Latajet Rotator cuff Weaver dunn Rockwood Capsular shift
KJH	Operationer på endetarmsåbning og perianalt væv	THD Fistel-kirurgi
KDJ	Operationer på næseskillevæg	Septumplastik Septumturbinooplastik Rhinoplastik FESS

Bilag nr. 4

Det præoperative spørgeskema

1. Angiv din alder
2. Dit køn
3. Ryger du dagligt tobak?
4. Tager du dagligt medicin mod smerter?
5. Tager du dagligt morfin eller morfinlignende præparater mod smerter?
6. Tager du dagligt medicin mod depression?
7. Tager du medicin mod angst?
8. Hvordan vurderer du kvaliteten af din søvn gennem den sidste måned?
Meget god
Rimelig god
Rimelig dårlig
Meget dårlig
9. Hvor mange smerter forventer du at få efter din operation?
Flyt markøren til det tal som bedst passer til din smerte, hvor 0 er ingen smerte og 10 er den værst tænkelige smerte
10. Har du dagligt smerter dér hvor du skal opereres?
 - 10a. Hvor længe har du haft disse smerter?
Mindre end 3 måneder
Mere end 3 måneder
 - 10b. Hvor stærke er disse smerter i gennemsnit?
Flyt markøren til det tal som bedst passer til din smerte, hvor 0 er ingen smerte og 10 er den værst tænkelige smerte
11. Har du dagligt smerter andre steder i kroppen?
 - 11a. Hvor længe har du haft disse smerter?
Mindre end 3 måneder
Mere end 3 måneder
 - 11b. Hvor stærke er disse smerter i gennemsnit?
Flyt markøren til det tal som bedst passer til din smerte, hvor 0 er ingen smerte og 10 er den værst tænkelige smerte

Alle oplever smerte på et eller andet tidspunkt i livet. Det kan f.eks. være hovedpine, tandpine, skader, muskelsmerter, smerter ved sygdom eller operation. Markér i hvilken grad du har disse tanker og følelser, når du oplever smerte.

12. Når jeg oplever smerte, ønsker jeg desperat, at smerten vil forsvinde

Slet ikke

I ringe grad

I nogen grad

I høj grad

I meget høj grad

13. Når jeg oplever smerte, kan jeg ikke lade være med at tænke på mine smerter

Slet ikke

I ringe grad

I nogen grad

I høj grad

I meget høj grad

14. Når jeg oplever smerte, bliver jeg ved med at tænke på, hvor meget jeg ønsker at smerten skal holde op

Slet ikke

I ringe grad

I nogen grad

I høj grad

I meget høj grad

15. Når jeg oplever smerte, bliver jeg ved med at tænke på hvor ondt det gør

Slet ikke

I ringe grad

I nogen grad

I høj grad

I meget høj grad

Det postoperative spørgeskema

Svar på disse to spørgsmål om aftenen, dagen efter din operation

1. Hvor ondt har du i gennemsnit haft i løbet af hele dagen - når du ligger ned og slapper af?

Flyt markøren til det tal som bedst passer til din smerte, hvor 0 er ingen smerte og 10 er den værst tænkelige smerte

2. Hvor ondt har du i gennemsnit haft i løbet af hele dagen - ved almindelig gang?

Flyt markøren til det tal som bedst passer til din smerte, hvor 0 er ingen smerte og 10 er den værst tænkelige smerte

Bilag nr. 5

The TRIPOD statement (1).



TRIPOD Checklist: Prediction Model Development

Section/Topic	Item	Checklist Item	Page
Title and abstract			
Title	1	Identify the study as developing and/or validating a multivariable prediction model, the target population, and the outcome to be predicted.	
Abstract	2	Provide a summary of objectives, study design, setting, participants, sample size, predictors, outcome, statistical analysis, results, and conclusions.	
Introduction			
Background and objectives	3a	Explain the medical context (including whether diagnostic or prognostic) and rationale for developing or validating the multivariable prediction model, including references to existing models.	
	3b	Specify the objectives, including whether the study describes the development or validation of the model or both.	
Methods			
Source of data	4a	Describe the study design or source of data (e.g., randomized trial, cohort, or registry data), separately for the development and validation data sets, if applicable.	
	4b	Specify the key study dates, including start of accrual; end of accrual; and, if applicable, end of follow-up.	
Participants	5a	Specify key elements of the study setting (e.g., primary care, secondary care, general population) including number and location of centres.	
	5b	Describe eligibility criteria for participants.	
	5c	Give details of treatments received, if relevant.	
Outcome	6a	Clearly define the outcome that is predicted by the prediction model, including how and when assessed.	
	6b	Report any actions to blind assessment of the outcome to be predicted.	
Predictors	7a	Clearly define all predictors used in developing or validating the multivariable prediction model, including how and when they were measured.	
	7b	Report any actions to blind assessment of predictors for the outcome and other predictors.	
Sample size	8	Explain how the study size was arrived at.	
Missing data	9	Describe how missing data were handled (e.g., complete-case analysis, single imputation, multiple imputation) with details of any imputation method.	
Statistical analysis methods	10a	Describe how predictors were handled in the analyses.	
	10b	Specify type of model, all model-building procedures (including any predictor selection), and method for internal validation.	
	10d	Specify all measures used to assess model performance and, if relevant, to compare multiple models.	
Risk groups	11	Provide details on how risk groups were created, if done.	
Results			
Participants	13a	Describe the flow of participants through the study, including the number of participants with and without the outcome and, if applicable, a summary of the follow-up time. A diagram may be helpful.	
	13b	Describe the characteristics of the participants (basic demographics, clinical features, available predictors), including the number of participants with missing data for predictors and outcome.	
Model development	14a	Specify the number of participants and outcome events in each analysis.	
	14b	If done, report the unadjusted association between each candidate predictor and outcome.	
Model specification	15a	Present the full prediction model to allow predictions for individuals (i.e., all regression coefficients, and model intercept or baseline survival at a given time point).	
	15b	Explain how to use the prediction model.	
Model performance	16	Report performance measures (with CIs) for the prediction model.	
Discussion			
Limitations	18	Discuss any limitations of the study (such as nonrepresentative sample, few events per predictor, missing data).	
Interpretation	19b	Give an overall interpretation of the results, considering objectives, limitations, and results from similar studies, and other relevant evidence.	
Implications	20	Discuss the potential clinical use of the model and implications for future research.	
Other information			
Supplementary information	21	Provide information about the availability of supplementary resources, such as study protocol, Web calculator, and data sets.	
Funding	22	Give the source of funding and the role of the funders for the present study.	

We recommend using the TRIPOD Checklist in conjunction with the TRIPOD Explanation and Elaboration document.

Bilag nr. 6

Janssens et al' risikoscore for postoperative smerter (90).

