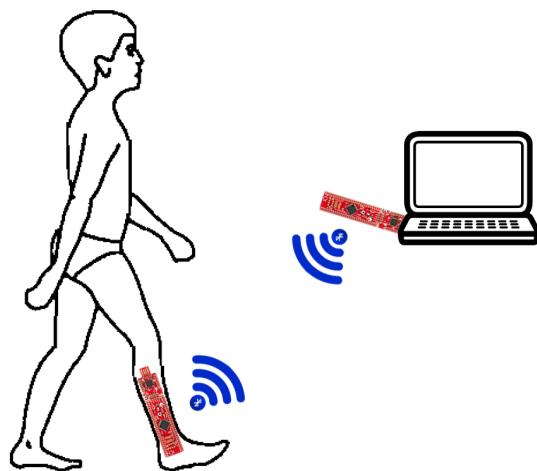

Teknologivurdering af QST
som et prædiktivt diagnostisk supplement for
udviklingen af kroniske postoperative smerter
efterfulgt af en TKA-operation.

Projektrapport 5. semester



GRUPPE 5406:

CHRISTIAN ULRICH, KRISTINE S. SØRENSEN, MARTIN S. JENSEN
MORTEN S. LARSEN, NIKOLOINE S. KRISTENSEN, OLIVER DAMSGAARD

AALBORG UNIVERSITET, 01/09/2016 - 19/12/2016

Forord og læsevejledning

Forord

Denne rapport er udarbejdet som et 4. semesters projekt på bacheloruddannelsen i Sundhedsteknologi på Aalborg Universitet. Projektetperioden forløb fra 1. februar 2016 til 27. maj 2016.

Projektet tager udgangspunkt i studieordningen for bacheloruddannelsen i Sundhedsteknologi. Semesterets fokusområde er 'Behandling af fysiologiske signaler', hvor dette projekt tager udgangspunkt i projektforslaget 'Udvikling af aktivitetsmåler'. Formålet er blandt andet design, implementering og test af en prototype, der kan detektere fysisk aktivitet. Prototypen udvikles med henblik på at bestemme det fysiske aktivitetsniveau for børn i aldersgruppen 9-12 år.

Der rettes en tak til vejleder Sabata Gervasio for et godt og lærerigt samarbejde under udarbejdelsen af denne rapport. Yderligere rettes der en tak til semesterkoordinater, John Hansen, for råd og vejledning til forståelse af semesterets nye mikrokontroller.

Læsevejledning

Projektet er opbygget af fem kapitler, en litteraturoversigt samt to bilag. Hvert kapitel og hovedafsnit indledes med et kursiv afsnit, som har til formål at vejlede læseren i henholdsvis kapitlets og hovedafsnittets indhold og sammenhæng i rapportens helhed.

Første kapitel består af en indledning og initierende problemstilling. Herefter er problemaanalySEN, der bearbejder den initierende problemstilling, hvilket leder frem til en problemformulering. Det tredje kapitel er problemløsning, hvorfor løsningsstrategi og essentielle teoretiske elementer beskrives. Yderligere indeholder kapitlet krav til prototypen og dets delelementer. Det efterfølgende kapitel består af design, implementering og test af systemets delelementer samt en test af det samlede system. Afslutningsvis findes syntesen, indeholdende diskussion, konklusion og perspektivering.

Rapporten benytter Vancouver metoden til kildehenvisning. Alle benyttede kilder er at finde på side 91, hvor de er listet i numerisk rækkefølge. I tilfælde, hvor kilden befinder sig inden for punktum, tilhører denne kildehenvisning indholdet i den pågældende sætning. Er kildehenvisningen placeret efter punktummet i sætningen, tilhører kilden indholdet i det foregående afsnit.

Tabeller og figurer er nummereret efter deres respektive afsnit, hvorfor eksempelvis figur 1.1 er den første figur i kapitel 1.

Rapporten benytter forkortelser, hvor ordet skrives ud første gang det præsenteres med tilhørende forkortelse i parentes efter ordet. Efterfølgende vil denne forkortelse blive benyttet i resten af rapporten med undtagelse af overskrifter.

Indholdsfortegnelse

Kapitel 1 Introduktion	1
1.1 Indledning	1
1.2 Initierende problemstilling	2
Kapitel 2 Metode	3
2.1 Projektets metode	3
2.1.1 Argumentation for valg af domæner	5
2.1.2 Litteratursøgning	7
Kapitel 3 Problemanalyse	10
3.1 Patientforløb	10
3.1.1 Behandling	10
3.1.2 Postoperative TKA-resultater	10
3.2 Behandlingsmetoder	11
3.2.1 Knæleddet	11
3.2.2 Knæartrose	11
3.2.3 Non-invasiv behandling	12
3.2.4 Kirurgisk behandling	13
3.3 Smerte	15
3.3.1 Anatomi og fysiologi	15
3.3.2 Smertetyper	16
3.3.3 Smerte og knæartrose	18
3.4 Klinisk udvælgelse af patienter	18
3.5 Teknologier til smerteklassificering	21
3.5.1 Functional Magnetic Resonance Imaging	21
3.5.2 Quantitative sensory testing	22
3.5.3 Elektrofisiologiske undersøgelsesmetoder	23
3.5.4 Vurdering af teknologier til smerteklassificering	24
Kapitel 4 Problemafgrænsning	26
4.1 Problemafgrænsning	26
4.1.1 Problemformulering	26
Kapitel 5 Beskrivelse og tekniske karakteristika for teknologien (TEC)	27
5.1 Formål	27
5.2 HTA spørgsmål	27
5.3 Metode	27
5.4 Teknologiens egenskaber	28
5.4.1 Anvendelsesområde for QST	28
5.4.2 Undersøgelse af PPT, TSP og CPM	31
5.5 Teknologiens begrænsninger	32

5.5.1	Begrænsende faktorer ved benyttelse af QST	32
5.6	Sammenligning med nuværende metoder	33
5.6.1	Sammenspil mellem QST og klinisk vurdering	33
5.7	Delkonklusion	33
Kapitel 6	Klinisk effekt (EFF)	35
6.1	Formål	35
6.2	HTA spørgsmål	35
6.3	Metode	35
6.4	Statistisk effekt	36
6.4.1	QST-undersøgelsernens statistiske styrke	36
6.5	Nøjagtighed	41
6.5.1	Patientgruppering på baggrund af QST-resultater	41
6.5.2	Repeterbarhed for QST	44
6.6	Delkonklusion	45
Kapitel 7	Sikkerhed (SAF)	46
7.1	Formål	46
7.2	HTA spørgsmål	46
7.3	Metode	46
7.4	Patientsikkerhed	47
7.4.1	Sikkerhedsmæssige risici for patienter	47
7.5	Sikkerhedsforanstaltninger	48
7.6	Delkonklusion	48
Kapitel 8	Organisatoriske aspekter (ORG)	50
8.1	Formål	50
8.2	HTA spørgsmål	50
8.3	Metode	50
8.4	Organisatoriske ændringer	51
8.4.1	Nuværende behandlingsforløb for TKA-patienter	51
8.4.2	Behandlingsforløb ved implementering af QST	53
8.4.3	Korrekt anvendelse af QST	55
8.5	Oplæring og vedligeholdelse	55
8.5.1	Efteruddannelse	55
8.5.2	Vedligeholdelse af udstyr	56
8.6	Delkonklusion	56
Kapitel 9	Patient- og sociale aspekter (SOC)	58
9.1	Formål	58
9.2	HTA spørgsmål	58
9.3	Metode	58
9.4	Teknologiens påvirkning på patienten	59
9.4.1	Eksklusion af patienter	59
9.4.2	Betydning af QST for patienten	59
9.5	Delkonklusion	60

Kapitel 10 Etik (ETH)	61
10.1 Formål	61
10.2 HTA spørgsmål	61
10.3 Metode	61
10.4 Patientetik	61
10.5 Delkonklusion	62
Kapitel 11 Omkostninger og økonomisk evaluering (ECO)	63
11.1 Formål	63
11.2 HTA spørgsmål	63
11.3 Metode	63
11.3.1 Tilegnelse af økonomisk viden om QST	64
11.4 Teknologiens effekt i forhold til omkostninger	64
11.4.1 Omkostninger ved implementering af QST	64
11.4.2 Økonomisk effekt ved implementering af QST	65
11.5 Ressourceudnyttelse	66
11.5.1 Påvirkning af Region Nordjyllands budget	66
11.5.2 Transferabilitet	67
11.6 Delkonklusion	67
11.7 Perspektivering	67
Litteratur	68
Appendiks A Appendiks: Borgerforløb	77

1.1 Indledning

En af de hyppigst forekommende artroseformer er knæartrose og er den førende årsag til funktionsnedsættelse i de nedre ekstremiteter [1]. I 2011 henvendte cirka 60.000 patienter sig hos egen læge med symptomer på knæartrose. Af disse blev 12,5 % opereret for sygdommen. [2]

Andelen af personer med knæartrose stiger med alderen; for 60 til 70 årige har 40% kvinder og 25% mænd artrose i knæleddet [3]. Knæartrose er en kronisk ledsgydom, der primært rammer ledfladens bruskdele, men alle ledstrukturer kan påvirkes af sygdommen. [3]. Typiske symptomer på knæartrose er smerter, herunder belastningssmerter, ømhed og ledstivhed og mange patienter har i de sene stadier hvile- og natlige smerter. Nedbrydningen af ledbrusk fører til påvirkning af sener og muskulatur i leddet, hvormed disse forandres. Disse forandringer fører til funktionstab. Væsentlige faktorer for udvikling af knæartrose er overvægt, tidligere skader, muskelsvaghed og arvelige anlæg. Det antages, at forekomsten af artrose fortsat vil være stigende, da den gennemsnitlige levealder og antallet af overvægtige er stigende [4].

Der forekommer variation i sygdomspåvirkningen blandt knæartrosepatienterne, hvormed nogle kan leve relativt upåvirkede med sygdommen, mens andre oplever, at sygdommen svækker både arbejdsevne og livskvalitet [4]. Derudover forekommer der kun i ringe grad en sammenhæng mellem røntgenfund og patientens gener, hvorfor behandlingen ofte beror på en vurdering af begge dele [10]. Der findes en række behandlingsmetoder der har til formål at forbedre funktionaliteten af det afficerede led. Valget af behandlingsmetode afhænger af flere faktorer, herunder patientens alder, aktivitetsniveau samt graden af artrose. Behandlingsmetoderne omfatter både non-invasive og invasive indgreb. Inden et eventuelt invasivt indgreb foretages, bør patienten have prøvet non-invasive behandlingsmetoder, hvor fokus vil være på træning og livsstilsomlægning. [3]. Ved svære artrosetilfælde kan knæalloplastik være en mulighed. Her vil der foretages en individuel vurdering af patientens gener og de risici, der er forbundet med et invasivt indgreb [3]. Knæalloplastik, som omfatter total knæalloplastik (TKA) og unikompartimental knæalloplastik (UKA), er et indgreb, hvor patienten får udskiftet knæleddet enten helt eller delvist. Der er sket en stigning i antallet disse operationer fra 2.500 i år 2000, til 9.800 i år 2015 [5]. Det ses, baseret på målinger udført med American Knee Society's knæscore, at grænsen for hvor fremskreden knæartrose skal være før en operation udføres, er flyttet i perioden 1997 til 2010. Dermed udføres TKA-operationer generelt tidligere i sygdomsforløbet. Det antages, at en stigende efterspørgsel på operationen har forårsaget denne ændring. [6] Dette kan være en medvirkende faktor til stigningen i antallet af TKA-operationer, da flere patienter således opfylder kriterierne for at blive indstillet til operation.

I næsten 90% af alle tilfælde vil der udføres en TKA-operation fremfor en UKA-operation [5]. En væsentlig problemstilling forbundet med TKA-operationer er, at af patienter, der har gennemgået en ellers succesfuld operation, vil cirka 20% opleve kroniske smerter et år efter operationen. For en tilsvarende operation af hofteleddet er dette tal cirka 9% [1]. Der er således fortsat grundlag for at søge forbedring af resultatet af en udført TKA-operation.

1.2 Initierende problemstilling

Hvorfor får nogle knæartrosepatienter kroniske postoperative smerter efter en total knæalloplastik?

Metode

2

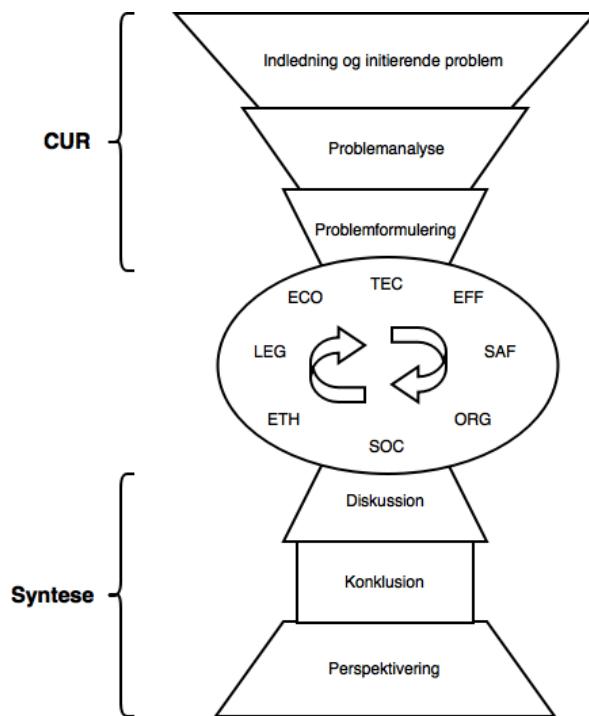
I følgende afsnit beskrives den overordnede metode anvendt til besvarelse af problemformuleringen. Denne metode indebærer blandt andet benyttelse af HTA-core modellen og opbygningen af en organiseret søgeteknik. Ligeledes argumenteres der for hvilke dele af HTA-core modellen der er relevante i forhold til besvarelsen af problemformuleringen.

2.1 Projektets metode

I dette projekt anvendes HTA-core modellen, hvilket afspejles i projektets metode. Målet med anvendelse af HTA-core modellen er at analysere og diskutere de essentielle problemstillinger ved QST, samt at præsentere resultaterne fundet ved analysen og diskussionen [7]. Ydermere bidrager benyttelsen af HTA-core modellen til en systematisk og bred vurdering af QST. Dette giver et evidensbaseret grundlag til beslutningstagning i forhold til eventuel implementation af QST. [8] [7] HTA-core modellen anvendes til besvarelse af problemformuleringen, da denne lægger op til en analyse af væsentlige faktorer ved QST, set ud fra et sundhedsvidenskabeligt perspektiv. Ved anvendelse af HTA-core inddeltes analysen af teknologien i ni forskellige områder [7]:

1. Sundhedsmæssigt problem og nuværende brug af teknologien (CUR)
2. Beskrivelse og tekniske karakteristika for teknologien (TEC)
3. Klinisk effekt (EFF)
4. Sikkerhed (SAF)
5. Organisatoriske aspekter (ORG)
6. Patient- og sociale aspekter (SOC)
7. Etisk analyse (ETH)
8. Juridiske aspekter (LEG)
9. Omkostninger og økonomisk evaluering (ECO)

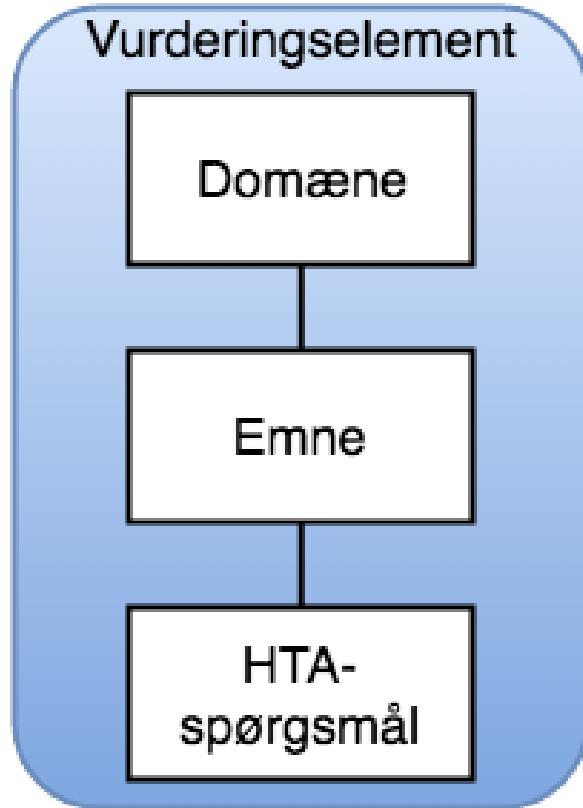
Benyttelsen af HTA-core modellen illustreres på figur 2.1. I dette projekt er områderne opsat som det fremgår af rækkefølgen ovenover, men som det ses ud fra figur 2.1, er der et sammenspil mellem områderne.



Figur 2.1: Figuren viser hvordan HTA-core modellen er blevet benyttet i vores metode. Det ses at CUR-domænet er blevet udarbejdet forud for de resterende otte domæner. De otte domæner er udarbejdet for sig selv, men interagerer i et sammenspil.

Som det illustreres på figur 2.1, ses det at CUR-analysen er udarbejdet først og afslutningsvis opstiller en problemformulering. Denne problemformulering er omdrejningspunktet for de resterende domæner og dets analyser. De otte resterende domæner indgår, nogle mere end andre, i et sammenspil til at besvare problemformuleringen. For at de enkelte analyser af de forskellige domæner kan bidrage til besvarelse af problemformuleringen, bliver de opbygget af netop domæner, emner og HTA-spørgsmål, stærkt relateret til problemformuleringen. En sådan kombination kaldes et vurderingselement. Besvarelse af problemformuleringen sammenfattes til sidst i syntesen, hvor de forskellige domæners vurderingselement sammensættes til at besvare netop denne.

Vurderingselementer er en betegnelse for det samlede produkt for analysen af et af de ni områder. Hvert domæne bliver inddelt i emner der hver skal klarlægge et bestemt problem indenfor området. Hvert emne specificeres yderligere ved konkrete HTA-spørgsmål, som skal besvares for at kunne besvare problemformuleringen. Når et eller flere HTA-spørgsmål under et emne er besvaret, kan besvarelserne af emnet samles med svar fra andre emner i domænet, i en delkonklusion. Delkonklusionen er besvarelsen af et domæne, og svaret indgår som et vurderingselement til den endelige besvarelse af problemformuleringen. [7] Figur 2.2 viser den beskrevne opbygning af vurderingselementet.



Figur 2.2: Opbygningen af et vurderingselement. Figuren viser, hvordan vurderingselementet samlet er udgjort af de tre elementer; område, emne og problematik.

I dette projekt opstilles analyseområderne med inspiration fra retningslinjerne i håndbogen for HTA-core modellen. Disse retningslinjer omfatter blandt andet hvilke emner, der bør afdækkes indenfor de enkelte domæner samt generelle forslag til spørgsmål. Det fremgår desuden, hvilke andre vurderingselementer, domænet relaterer til. Herudover angives det, hvilken metode og hvilken type litteratur, der kan være medvirkende til at besvare et givent domæne. [7] Afslutningsvis vil de enkelte vurderingselementer og problemformuleringen, sammenfattes i en syntese indeholdende en diskussion af resultater, en konklusion på problemformuleringen samt en perspektivering.

2.1.1 Argumentation for valg af domæner

Før besvarelse af hvert domæne, argumenteres der for det enkelte domænes relevans for besvarelsen af problemformuleringen. Dette skal sikre at kun de vurderingselementer der bidrager til besvarelse af problemformuleringen besvares i projektet.

Det første domæne, CUR, lægger op til analyse af et sundhedsmæssigt problem og mulige løsninger på problemet. Hermed er domænet relevant for dette projekt, idet det er gennem CUR-domænet det problem som resten af domænerne forsøger at besvare findes. CUR-domænet besvares ved benyttelsen af en AAU-inspireret tilgang. Først indledes projektet med et initierende problem, der lægger op til en bred, alsidig undersøgelse af relevante aspekter for projektet, hvilke undersøges i problemanalysen for at finde et konkret problem, som ønskes besvaret. Igennem analysen bliver det initierende problem undersøgt og afslutningsvis

afgrænset, hvormed der kan opstilles en problemformulering. Problemformuleringen definerer det konkrete problem, og besvares igennem de resterende domæner i HTA-core modellen. De første to kapitler (kapitel 1 og kapitel 3), udgør dermed i dette projekt CUR analysen.

I domænet TEC undersøges den valgte teknologi, både i forhold til oprindelige formål og hvordan teknologien kan anvendes i forhold til det opstillede problem. Idet QST er en gammel teknologi, som indeholder et stort spænd af protokoller er det relevant at inddrage TEC-domænet, for at få et indgående kendskab til både den generelle QST og de QST-parametre som anvendes til undersøgelse af knæartrosepatienter. Ligeledes er et kendskab til QST, dennes krav til patienter og brugere samt mulighederne for samspillet mellem QST og klinikeren nødvendige før det er muligt at analysere flere af de andre domæner.

Domænet EFF har til formål at analysere en teknologi ud fra dens effektivitet og virkningsgrad. Idet QST-undersøgelser af knæartrosepatienter er et relativt nyt tiltag, vil det være relevant at undersøge hvor effektive disse undersøgelser er i forhold til sensitivitet og specifikitet. Dette domæne er ligeledes en relevant del af projektet idet overvejelser fra området kan inddrages i flere af de andre analyser.

Ved SAF-domænet undersøges sikkerhedsrisici ved en teknologi. For QST-undersøgelser tilpasset kroniske postoperative smerter tilføres en patient smerte for at vurdere patientens reaktion ud fra forskellige parametre. Hermed kan der være sikkerhedsmæssige risici for patienten, hvilket kan føre til eventuelle skader. Det er dermed relevant at undersøge om de undersøgelsesmetoder der anvendes i QST kan skade patienten samt i hvilket omfang dette kan ske. Dette gør det muligt at vurdere hvorvidt de sikkerhedsmæssige risici ved QST-undersøgelserne overgår den diagnostiske relevans for undersøgelserne.

ORG-domænet har til formål at undersøge konsekvenserne ved de organisatoriske ændringer der vil følge ved implementeringen af QST. Idet QST skal implementeres på en hospitalsafdeling er det betydeligt at vurdere hvor i behandlingsforløbet en sådan implementering er hensigtsmæssig, og i hvilket omfang den nuværende arbejdsgang og kommunikation på afdelingen påvirkes ved brugen af QST. Ligeledes er det organisatoriske aspekt en essentiel del i forhold til en besvarelse af problemformuleringen idet det organisatoriske skal danne ramme for brugen af QST.

I SOC-domænet analyseres problematikker forbundet med patienten og sociale aspekter. Idet QST-undersøgelserne er en teknologi som udføres på hospitalet, hvormed der ingen sociale aspekter ved implementeringen og brugen af QST-undersøgelserne. Det er herimod relevant at undersøge patientaspekterne ved QST-undersøgelserne i forhold til om der er forhold som kan betyde, at nogle patienter ikke vil kunne få en QST, og i hvilket omfang implementeringen af QST-undersøgelserne påvirker patienten.

Ved ETH-domænet undersøges de etiske aspekter ved en teknologi. Resultatet af at QST skal anvendes som supplement til vurderingsgrundlaget forud for en operation vil det have etiske konsekvenser, hvis QST ikke kan identificere alle patienter med forhøjet risiko for udvikling af kroniske postoperative smerter. Disse overvejelser vil både gælde for falsk positive og falsk negative resultater. Herudover kan der være etiske overvejelser forbundet med, hvilken betydning det vil have at der udføres en HTA på nuværende tidspunkt.

I LEG-domænet analyseres de love og regulativer der kan være relevante ved implementeringen

af en teknologi. QST vil, ligesom alle andre teknologier, som anvendes i sundhedssystemet, være underlagt en række love og regulativer, som kan være afgørende for om hvorvidt anvendelse af teknologien kan tillades. Det vil på baggrund af de andre analyser blive undersøgt om QST overskridet nogle love, og hvordan dette fremgår. Det bliver imidlertid fundet i SAF-, SOC- og ETH-analyserne, at QST hverken har sikkerhedsmæssige risici eller påvirker patientaspekter der overskridet love eller etiske retningslinjer. Det eneste aspekt som kan tages til overvejelse er godkendelse fra Etisk Råd. Rådet skal godkende undersøgelser hvor patienten påvirkes på den ene eller anden måde. Da QST vil påføre patienter et mekanisk tryk, skal rådet derfor kontaktes og godkende undersøgelsen. Dette anses dog ikke som en forhindring, da risici ved QST-undersøgelser er minimale, jævnfør SAF-analysen, og derfor vil blive godkendt af Etisk Råd. Der fremgår således ingen tydelige problemstillinger ved overholdelse af love, hvorved det ikke anses for relevant at analysere dette domæne, da analysen ikke vil kunne bidrage til besvarelse af problemformuleringen.

I ECO-domænet undersøges problemet ud fra et økonomisk synspunkt. Da det for QST-undersøgelserne er nødvendigt at anvende teknologisk udstyr, er der omkostninger forbundet med implementering af disse. Ligeledes vil der blandt andet være omkostninger ved oplæring af personale. Disse økonomiske omkostninger sættes op imod gevinster ved implementeringen af QST. Disse gevinster kan være både monetære eller tage anden form. Det er relevant at undersøge implementeringen og brugen af QST ud fra et økonomisk perspektiv, idet dette er en betydelig del af et politisk vurderingsgrundlag.

2.1.2 Litteratursøgning

Litteratursøgning og -vurdering i projektet tager udgangspunkt i retningslinjerne opstillet i Metodehåndbogen for Medicinsk Teknologivurdering udarbejdet af Sundhedsstyrelsen [8]. Da projektet udarbejdes på baggrund af videnskabelig litteratur, er det væsentligt, at litteraturen findes og vurderes ved en organiseret fremgangsmåde, således at problemformuleringen besvares på et veldokumenteret grundlag. Litteratursøgningen vil derfor være den samme for alle domæner i rapporten. For hvert domænes metode vil litteratursøgning kun beskrives i så fald sågningen for det specifikke område afviger fra den generelle litteratursøgningsmetode som beskrevet her.

Generelt for litteratursøgning vil der blive søgt på sundhedsvidenskabelige databaser som: PubMed, MEDLINE, EMBASE og Cochrane Library. Aalborg Universitetsbiblioteks søge-maskine Primo vil ligeledes tages i brug og anvendes som generel søgeværktøj, da denne dækker flere databaser. For ligeledes at sikre ensartethed gennem rapporten vil udvælgelsen og vurderingen af litteratur forløbe efter samme søgestrategi for alle domæner. Søgestrategien bygger på anvendelse af relevante søgetermmer og explicitte søgekriterier, så som AND, OR, NOT og *. Ved anvendelse af disse termer og kriterier er det forsøgt at bringe antallet af hits per søgering på omkring 100. Herefter er alle overskrifter for den pågældende søgering blevet gennemgået for relevans. Ved litteratur som ud fra overskriften vurderes relevant, er abstract efterfølgende blevet gennemlæst for at sortere materialet. Litteratur som efter gennemlæsning af overskrift og abstract er vurderet som værende relevant for besvarelserne af HTA-spørgsmålet er blevet læst, vurderet ud fra evidensniveau og anvendt til besvarelse af HTA-spørgsmålet. Noget litteratur er fundet gennem snowballing, hvor litteratur findes gennem referencelisten for andet litteratur.

Søgestrategien for de enkelte domæner er dokumenteret i en søgeprotokol. Søgeprotokollen

har ligeledes til formål at gøre det muligt for interessenter at forstå, hvordan litteratursøgningen er forløbet. [8] Til at udarbejde søgeprotokollen i dette projekt, er der opstillet en skabelon, der systematiserer litteratursøgningen. Et uddrag af skabelonen ses i figur 2.3.

Beskrivelse og tekniske karakteristika for teknologien		
<i>Inklusion- og eksklusionskriterier:</i> <i>Inklusion:</i> QST, knæartrose, <i>Eksklusion:</i> ikke-peer-reviewed		
Underemne: Teknologiens egenskaber		
<i>HTA-spørgsmål:</i> Hvad er teknologiens oprindelige formål og hvordan er den tilpasset knæartrose på nuværende tidspunkt? <i>Inklusionskriterier:</i> QST, Metode, Klinisk metode, Benyttelse, Teknologiens oprindelse, TKA <i>Eksklusionskriterier:</i> ≠ Omhandlende QST.		
Informationskilder/databaser		Søgeord (antal hits)
Primo:		1) Quantitative sensory testing AND method* AND clinical application* (74) 2) (QUANTITATIVE SENSORY TESTING AND theory) AND method* (210) 3) Quantitative sensory testing AND total knee replacement (6)

Figur 2.3: Skabelon for projektets søgeprotokol. Det fremgår af skabelonen, at der for hver søgning opstilles der ét HTA-spørgsmål samt inklusions- og eksklusionskriterier. Ligeledes dokumenteres det, hvilke databaser, der er anvendt til søgningen. For hver database opstilles de specifikt anvendte søgeord, og antallet hits fremgår i paraantesen herefter.

HTA-spørgsmålet i søgeprotokollen har til formål at bidrage til besvarelsen af problemformuleringen indenfor de otte domæner. Spørgsmålene er afgrænsede og entydige, således at det er muligt at finde konkret litteratur til besvarelse af disse. [8]

For at afgrænse og sikre relevansen af søgeresultaterne, opstilles inklusions- og eksklusionskriterier for søgningerne. Søgningerne kan eksempelvis afgrænses til kun at indeholde bestemte typer studier, en eller få specifikke sygdomme, en afgrænsset aldersgruppe med mere. [8]

Dokumentationen af valgte databaser samt tilhørende søgeord er en væsentlig del af søgeprotokollen, da databaserne har forskellige typer syntaks til litteratursøgning, hvormed det er vigtigt, at søgningen i en given database er foretaget med anvendelse af søgerterminerne specifikke for den valgte database. [8]

Evidenshierarki

Litteraturen i dette projekt inddeltes ud fra evidenshierakiet i enhed for medicinsk teknologivurdering, 2007 [8]. Evidenshierakiet omfatter følgende syv punkter, hvor kilder med det højeste evidensniveau er placeret øverst i listen:

1. Metaanalyser og systematiske undersøgelser
2. Randomiserede kontrollerede undersøgelser (RCT's)
3. Ikke-randomiserede kontrollerede undersøgelser
4. Kohorte undersøgelser
5. Case-kontrol undersøgelser
6. Deskriptive undersøgelser, mindre serier
7. Konsensusrapporter, ikke-systematiske oversigtsartikler, ledere, ekspertudtalelser

Metaanalyser og systematiske undersøgelser er sekundær litteratur og har det højeste evidensniveau. Denne type litteratur er statiske sammenfatninger af primær litteratur med samme afgrænsede problemstilling. [9]

Randomiserede kontrollerede undersøgelser (RCT) er primær litteratur, hvor der foretages en sammenligning af to forsøgsgrupper. Den ene gruppe udsættes for en påvirkning, mens den anden gruppe fungerer som kontrolgruppe. Udvælgelsen af forsøgspersoner foregår tilfældigt. [10]

Ikke-randomiserede kontrollerede undersøgelser er ligesom RCT's primær litteratur, hvor to forsøgsgrupper sammenlignes. Ved disse undersøgelser sker udvælgelsen af forsøgspersoner ikke tilfældigt, hvormed evidensniveaet falder da der ikke på samme måde som ved RCT tages højde for bias i forsøgsgrupperne. [10]

Ved cohorte undersøgelser følges flere forsøgsgrupper over en periode for at undersøge, hvorvidt bestemte eksponeringer har indflydelse på udviklingen af helbreds-fænomener, herunder sygdom og død. [8]

I case-kontrol undersøgelser, forsøges det at undersøge forskellige faktorers indflydelse på udvikling af bestemte sygdomme. Dette gøres ved en sammenligning mellem en forsøgsgruppe med den pågældende sygdom og en forsøgsgruppe bestående af raske personer. I modsætning til eksempelvis cohortestudiet følges forsøgsgrupperne ikke over tid, hvormed der ikke kan udføres en opfølgende undersøgelse. Det er således ikke muligt at estimere betydningen af risikofaktorerne. [11]

Deskriptive studier er studier hvor der foretages analyser til beskrivelse af et fænomen. I modsætning til de andre typer studier påvirkes forsøgsgrupperne ikke. I stedet undersøges nuværende tendenser, eksempelvis med henblik på senere udførelse af et forsøg. []

Fælles for gruppen af konsensusrapporter, ikke-systematiske oversigtsartikler samt ledere og ekspertudtalelser er, at materialet oftest er udtryk for subjektive holdninger, der ikke er underbygget af tilstrækkelige mængder supplerende litteratur, der undersøger området. [8]

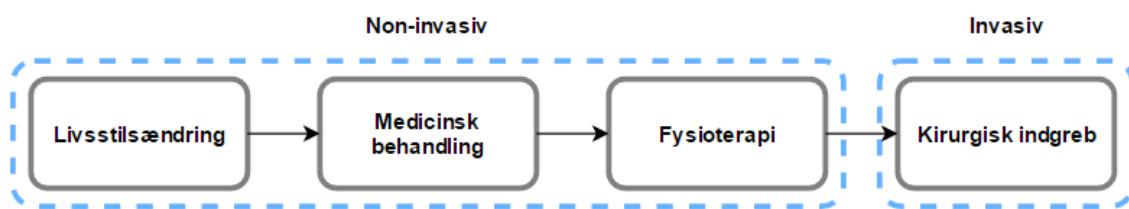
Alt litteratur anvendt i dette projekt vurderes ud fra evidenskierakiet. Evidensen for litteraturen er angivet i litteraturlisten med et nummer der svarer til nummeret for hver af de syv evidensniveauer.

3.1 Patientforløb

Følgende afsnit omhandler omfanget af knæartrose. Afsnittet redegør for patientgruppen samt de forskellige disponeringsfaktorer for lidelsen. Ydermere vil patienternes forløb blive beskrevet og den sidste fase vil blive analyseret. Dette vil danne grundlag for at klassificere gruppen af patienter, som tilbydes en TKA-operation.

3.1.1 Behandling

Behandlingsforløbet for en patient med knæartrose består af flere metoder. Målet med behandling af knæartrose er smertelindring, mobilitetsforøgelse samt forebyggelse. Generelt kan metoderne inddeltes i non-invasive og invasive. Metodevalget afhænger af sygdommens omfang. [13]



Figur 3.1: Flowchartet viser de forskellige behandlingsmetoder, en patient med knæartrose gennemgår. Livsstilsændring dækker eksempelvis vægtreduktion, men medicinsk behandling er smertelindrende stoffer og kirurgiske indgreb er eksempelvis alloplastikker. [13]

Som det ses på figur 3.1, består første metode af en livsstilsændring, hvor en vægtreduktion samt øget fysisk aktivitet kan afhjælpe patientens symptomer. Hvis dette ikke er tilstrækkeligt, kan medicinsk behandling i form af smertelindrende medikamenter benyttes, enten som enkeltstående behandling eller sideløbende med fysioterapi, der har til formål at styrke muskulaturen omkring ledet. Hvis de non-invasive behandlingsmetoder ikke afhjælper lidelsen i en grad hvor patienten er tilfreds, kan invasive metoder anvendes. Ved en sådan overvejelse vurderes den diagnosticerede grad af artrose, ud fra den kliniske vurdering og radiologiske forandringer i knæet fundet ved røntgenbilleder. Baggrunden for at den kliniske vurdering skal verificeres forud for kirurgi er, at smerte fra hofte og ryg kan projiceres til knæet. Hermed tilbydes patienten først en TKA-operation, når non-invasive behandlingsmetoder ikke har lindret symptomer i en tilstrækkelig grad. [2]

3.1.2 Postoperative TKA-resultater

I 2014 blev der udført cirka 9.800 TKA-operationer, hvoraf 1,8% af disse var revisioner et år efter primæroperationen. [5] Et studie af Petersen et al., 2015 [14] viste, at 19% af patienterne efter primær TKA havde svære til uudholdelige smerter. Det samme var gældende for 47%

af patienterne, der fik en revision. Et studie af Beswick et al., 2012 [1] viste, på baggrund af analyse af tidligere udførte studier, at andelen af patienter med kroniske postoperative smerter et år efter TKA-operation var i intervallet 10-34%.

Studiet af Petersen et al., 2015 [14] viste, at 11% af patienterne med primær- og 25% af patienterne med revisionsoperationen ikke var tilfredse med operationen. [14] Sakellariou et al., 2016 [15] har også undersøgt, hvor stor en andel af patienter, der oplever kroniske postoperative smerter efter en TKA-operation. Udfra resultaterne viste Sakellariou et al., 2016 [15], at op mod 39% af studiets patienter oplevede moderat til alvorlig smerte et år efter TKA-operationen, imens kun 19% af patienterne var utilfredse med resultatet af operationen.

Herved antydes en skævhed i forholdet mellem patienter med smerter og utilfredse patienter. Denne observation understøttes af et studie udført af Jacobs et al., 2014 [16]. I studiet blev det påvist, at størstedelen af de utilfredse TKA-opererede patienters utilfredshed er relateret til enten passiv fleksion, smerte eller funktionsnedsættelse. Der blev foretaget præoperative tests, der indikerede, at der ikke var signifikant forskel for parametrene relateret til smerte og funktion blandt patientgrupperne, der efter operationen var henholdsvis tilfredse og utilfredse. Efter operationen blev der foretaget en tilsvarende test af de enkelte forsøgspersoner, der viste, at de patienter, som var utilfredse med operationen, havde signifikant dårligere testresultater indenfor den tre nævnte parametre. Resultaterne fra et studie af Bourne et al., 2010 [17] indikerer ligeledes, at der er andre parametre end smerte forbundet med utilfredshed efter en TKA-operation; de utilfredse patienter havde, udover signifikant flere smerter, også ledstivhed samt nedsat funktion et år efter operationen, sammenholdt med gruppen af tilfredse patienter. Studiet indikerede ligeledes, at den største prædiktor for utilfredshed efter en TKA-operation er, at patientens egne forventninger til operationensresultatet ikke bliver indfriet.

3.2 Behandlingsmetoder

I dette afsnit beskrives knæleddet og hvordan artrose påvirker dette med henblik på senere forståelse for hvordan behandlingsmetoderne for knæartrose fungerer. Non-invasive behandlingsmetoder undersøges for at bestemme effekten af disse, hvorefter udførelsen af en knæalloplastik og kriterierne for en succesfuld TKA-operation analyseres med henblik på at vurdere om operationsteknikken er årsag til, at patienter får kroniske postoperative smerter.

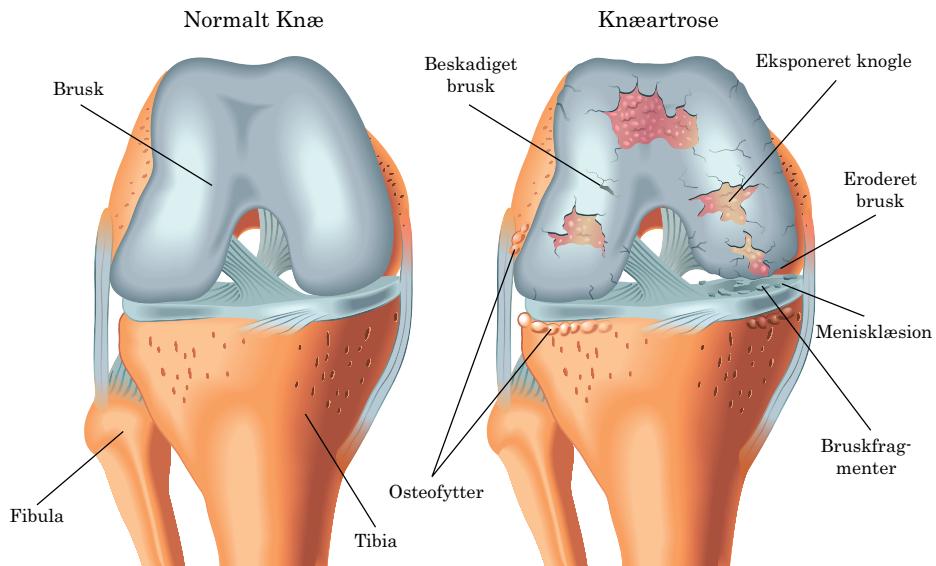
3.2.1 Knæleddet

Knæleddet er et synovialt, sammensat led med en bevægelsesgrad fra 0 til 135° for fleksion og 0 til 5° for hyperekstension. Knæleddet er kroppens største led, og er således utsat for større mekaniske påvirkninger end noget andet led i kroppen. Hermed oplever knæleddet hyppigere end noget andet led patologiske forandringer. Knæleddet er sammensat af tre knogler; femur, tibia og patella. Disse er alle på slidfladerne beklædt med et tykt lag hyalinbrusk. Dette lag kan være op til syv millimeter tykt. Sammen med meniskerne, der fordeler trykket på en større overflade, er hyalinbrusken med til at mindske friktionen i ledet. [18]

3.2.2 Knæartrose

Knæartrose opdeles i en primær og sekundær tilstand. Den primære artrose betegner artrose, der opstår som følge af ikke-udefrakommende årsager, herunder genetik og

aldring. Den sekundære artrose forårsages af tidlige skader, inflammation, overvægt og traume. Knæartrose er en tilstand, hvis hyppigste symptomer er smerter, nedsat mobilitet samt fejlstilling af ledet hos den påvirkede. Smerterne forekommer i forskellig grad fra igangsættende smerte til konstant smerte. Symptomerne forværres som lidelsen udvikler sig. [13]



Figur 3.2: Figuren viser, hvad der sker i knæleddet, når det undergår patologiske forandringer ved knæartrose. Det ses af figuren til højre, at strukturene i knæet forandrer sig. Det fremgår, at bruskelementerne, ved infektion, slid eller traume, kan blive beskadiget, hvilket vil eksponere knoglen og føre til smerte og funktionsnedsættelse. På figuren til højre ses ligeledes osteofytter. [3] [19]

3.2.3 Non-invasiv behandling

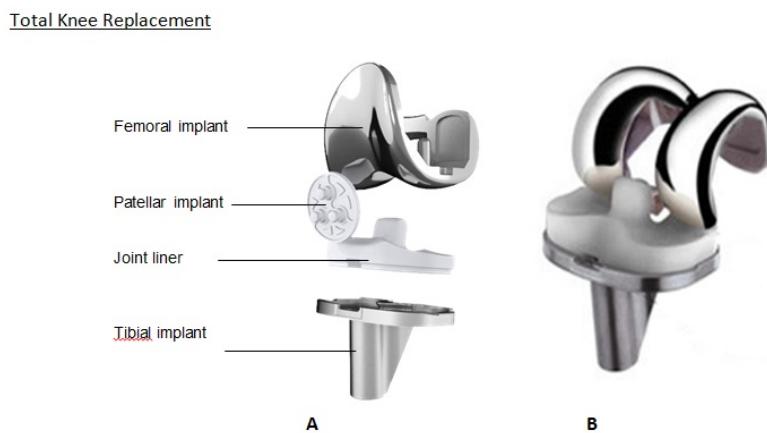
Artrose kan ikke helbredes og non-invasive behandlingsmetoder vil derfor fortrinsvis søge at smertelindre samt forbedre funktionen af knæet [2]. En essentiel del af behandlingen, består i at informere og uddanne patienten, give indsigt i sygdommen samt aktiv at indragte patienten i behandlingsforløbet. Det ønskes eksempelvis at patienten forstår vigtigheden af et vægtab, såfremt dette er nødvendigt. [2] Ved behandling af artrose benyttes ligeledes medicin til smertelindring samt forbedring af funktion. De benyttede præparater er paracetamol, men også NSAID præparater kan anvendes ved inflammation [3]. Ved kraftige smertegener, hvor de primære præparater til behandling ikke har haft den ønskede effekt, kan opioider benyttes. [2]

I både nationale og internationale kliniske retningslinjer, er der bred konsensus om, at træning er af væsentlig betydning ved behandling af knæartrose [2]. Et studie med data fra over 4.000 patienter, foretaget af Juhl et al., 2014 [20] viste, at hverken graden af den radiologiske artrose eller smerteintensitet havde indvirkning på hvor stor effekt, der kunne forventes af træningsforløbet. Det blev fundet, at patienter med svær artrose oplevede samme smertereduktion, som patienter med let til moderat artros. Et studie af Skou, 2016 [21] fandt evidens for, at smertelindringen ved træning var lige så stor som ved brug af

NSAID'er og endnu større end ved brug af paracetamol. Træning har desuden, modsat medicinsk behandling, ingen bivirkninger. [21] Et studie af Skou et al., 2015 [22] fulgte 100 forsøgspersoner, som var egnet til at få foretaget en TKA-operation, over et år. Den ene gruppe modtog non-invasiv behandling, som bestod af et træningsforløb, patientundervisning, indlægssåler og et eventuel vægtabsprogram. Den anden gruppe modtog kirurgisk behandling. Gruppen, der gennemgik kirurgisk behandling, havde en større smertelindring end gruppen, som kun modtog non-invasiv behandling. Dog havde gruppen, der modtog kirurgisk behandling, større risiko for at få komplikationer. Forsøget viste dog, at i gruppen som modtog non-invasiv behandling, fik cirka en tredjedel foretaget en TKA i løbet af forsøgsperioden. [22]

3.2.4 Kirurgisk behandling

Som kirurgisk behandling for knæartrose foretages oftest en alloplastik. Alloplastik er et operativt indgreb der har til formål helt eller delvist at udskifte knæleddet med specialdesignede metal- og plastkomponenter. Der findes to former for alloplastikker; udskiftning af hele knæleddet (TKA) eller udskiftning af en del af knæleddet (UKA). [2]



Figur 3.3: En TKA består af fire komponenter; et femoralt, patella- og tibialt implantat samt et plastiklag, der placeres mellem det femorale og tibiale implantat og mindsker friktionen. Udformningen af komponenterne gør det muligt at efterligne knæleddets naturlige bevægelse. [23]

Under alloplastik operationen ligger patienten på operationsbordet med knæet i en flekteret position. Et snit lægges over patella, hvorefter denne og senerne i leddet eleveres og blotter knæleddet. Hermed får kirurgen adgang til bruskfladerne på femur og tibia. Kirurgen fjerner det ødelagte brusk og en del af knoglen ved hjælp af en guideblok, der skrues ind i femur og sikrer præcis fjernelse af den ønskede mængde væv. Dette gentages på tibia, hvorved der skabes plads til implantaterne. Midlertidige implantater indsættes for at sikre bevægelsesfriheden er bevaret og testes ved ekstension af knæet. Når kirurgen er tilfreds med resultatet, bores guidehuller i henholdsvis femur, tibia og patella til fastmontering af de permanente implantater. Fastmonteringen sker ved at dække implantatet og monteringsstedet i bencement, der limer proteserne fast til den eksisterende knoglestruktur. Herefter sikres igen, at bevægelsesgraden er bibeholdt, førend indsnittet lukkes og operationen er fuldendt. En TKA-operation varer typisk omkring én time, hvorefter patienten kan støtte på benet

den følgende dag. Efter operationen følger et rehabiliteringsforløb for at støtte og styrke muskulaturen omkring knæet. [24] [25]

Ifølge Sundhedsstyrelsens vurdering er knæalloplastik en effektiv behandling til at mindske smerte, øge funktion og derved forøge patientens livskvalitet. Holdbarheden af knæimplantaterne vurderes ud fra antallet af implantater, der er vurderet udskiftet efter 10 år, hvor det er påvist, at 90 til 95% af implantaterne ikke er revideret. Det er ikke muligt at vurdere holdbarheden af den enkelte protese, da flertallet af patienterne dør med et velfungerende implantat. [2]

Kriterier for veludført TKA-operation

Kriterierne for succesfuld kirurgisk behandling af knæartrose er ifølge Styringsgruppen for Dansk Knæalloplastikregister (DKA) opdelt i fem kriterier. [5] Disse kriterier er opgivet i tabel 3.1, hvor standard og landsgennemsnit for Danmark ligeledes er opgivet.

Det fremgår af tabel 3.1, at der, i hele Danmark, udføres knæalloplastikker som alle overholder retningslinjerne for behandlingskvaliteten [5]. På trods af at alle operationer overholder de opstillede kriterier, har en betydelig procentdel af patienterne kroniske postoperative smerter. [17] Hermed opfyldes succeskriterierne opstillet af DKA, hvormed næsten alle knæalloplastikker kan anses som at være succesfulde. Dette er dog modstridende med andelen af operationer der er tilfredsstillende ud fra et patientsynspunkt. Det er således væsentligt at identificere eventuelle præoperative risikofaktorer for udvikling af kroniske smerter efter en TKA-operation.

Et studie af Lewis et al., 2015 [26] har undersøgt prædikatorer associeret med kroniske postoperative smerter ved TKA-operationer. Det blev fundet, at katastrofetænkning, mentalt helbred, smerte forud for operationen og smerte andre steder var de største årsager til postoperative smerter mere end tre måneder efter en TKA-operation.

	Standard [maximale %]	Landsgennemsnit (Spredning) [%]
Andel af patienter med primær TKA på baggrund af primær artrose, som, uanset diagnose, genindlægges indenfor 30 dage efter udskrivning.	10	7,3 (5,8 til 9,5)
Andel af patienter med primær TKA der er revideret indenfor et år.	3	1,8 (0,8 til 2,4)
Andel af patienter med primær TKA der er revideret indenfor to år.	5	3,3 (1,7 til 4,8)
Andel af patienter med primær TKA der er revideret indenfor fem år.	8	6 (4,2 til 6,7)
Andel af patienter, der dør indenfor 90 dage efter primær TKA.	1	0,4 (0 til 0,7)

Tabel 3.1: Tabellen viser succeskriterierne for knæalloplastikoperationer med en standardiseret grænse sammenholdt med landsgennemsnittet. Spredning er indikeret i parentes. Tabellen er modificeret fra [5]

3.3 Smerte

I dette afsnit beskrives de anatomiske og fysiologiske egenskaber ved smerte, herunder de forskellige kategorier af smerte.

3.3.1 Anatomi og fysiologi

Smerte er af The International Association for the Study of Pain (IASP) defineret som: “*An unpleasant sensory and emotional experience associated with actual or potential tissue damage, or described in terms of such damage.*” [27].

Selvom smerte er en følelse, der forsøges undgået, er det en nødvendig mekanisme for menneskets overlevelse. Det informerer kroppen om farer eller skader som skal reageres på, så yderligere skade kan undgås. Smerten opstår når hjernen den modtager stimuli fra neuroner i kroppen. Oplevelsen af smerte kaldes perception af smerte og er forskellig fra sensationen af smerte. Sensationen sker, når nociceptorer stimuleres og genererer et aktionspotentiale. Perceptionen sker først, når impulsen når til hjernen og smerten registreres. [28]

Smerte registreres af nociceptorer som befinner sig næsten overalt i kroppen. Disse nociceptorer er frie neuronender, som forgrener sig ud i hele kroppen og ligger frit i vævet. De dækker således et stort område og kan reagere på de forskellige typer stimuli som vævet udsættes for. Nociceptorerne aktiveres af enten tryk-, stræk-, termiske og kemiske stimuli. Nociceptorerne kan også være polymodale, hvilket betyder, de kan aktiveres af flere typer stimuli. Aktivering af nociceptorerne sker oftest ikke direkte, men ved hjælp af transducerproteiner. Nociceptorerne kan også aktiveres direkte, for eksempel af stofferne bradykinin og prostaglandin, som er involveret i inflammatoriske reaktioner. [29] Når en nociceptor aktiveres, vil denne videre aktivere det første afferente neuron. Dette gøres ved at ionkanalerne i neuronets membran lader Na^{2+} og Ca^{2+} strømme ind, hvorved et gradientpotentiale opbygges. Hvis dette er tilstrækkeligt højt, overskrides neuronets tærskelværdi, hvorefter et aktionspotentiale sendes afsted. Neuronfibrene, der kan lede signalet, er enten A-fibre eller C-fibre. Disse adskiller sig ved at A-fibrene er myeliniserede, hvilket C-fibrene ikke er. Dermed har A-fibre en højere ledningshastighed end C-fibre, og forårsager således den første stikkende smerte efter en vævsskade, hvorimod C-fibres aktivering forårsager en brændende smerte, der fremkommer efterfølgende. [29]

Flertallet af primære afferente fibre føres til rygmarvens baghorn, hvor de danner synapse med ascenderende neuroner i rygmarven. Signaloverførslen over den første synapsekloft sker overvejende ved at de excitatoriske transmitterstoffer glutamat og substans P. Neuronerne viderefører signalet op gennem tractus spinothalamicus, tractus spinomesencephalicus og tractus spinoreticularis til hjernestammen og thalamus. Thalamus er involveret i koordinering af signaler til højere strukturer, herunder det primære og sekundære sensoriske cortex, den primære motoriske cortex og det frontale cortex. Disse områder varetager blandt andet information om lokation, intensitet, adfærdsforandringer og kognitiv bearbejdning. Fra hjernestammen er der forbindelse til den periakvæduktale grå substans og til den rostroventrale medulla, som er involveret i smerteregulering via descenderende neuronfibre, som danner synapser i baghornet. I de descenderende baner er noradrenalin og serotonin de primære transmitterstoffer. [29]

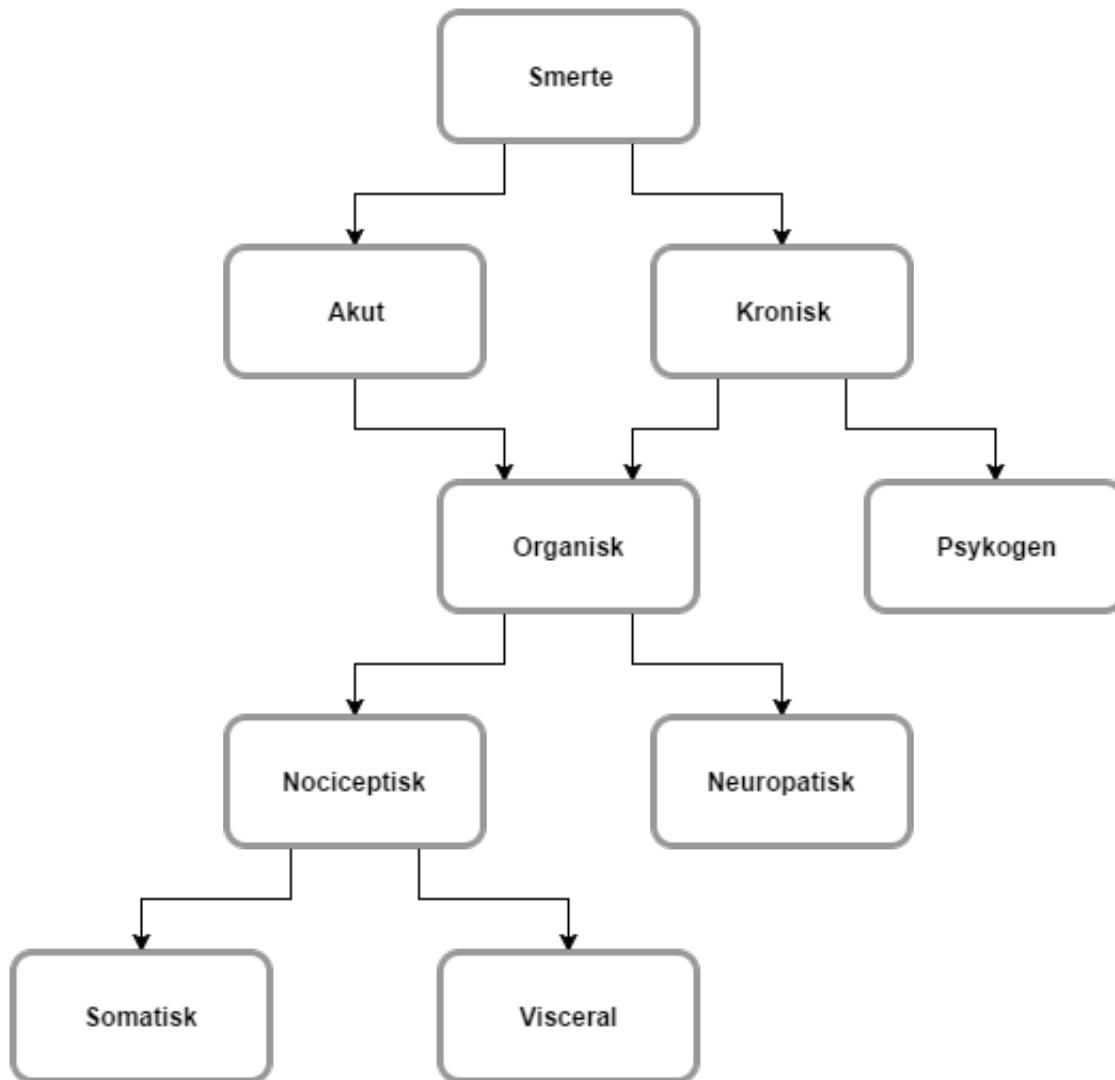
Til smertebehandling benyttes blandt andet serotonin-plus-noradrenalin-genoptagelseshæmmere (SNRI). Disse stoffer påvirker den præsynaptiske genoptagelse af serotin og noradrenalin, hvil-

ket resulterer i en øget mængde af disse i synapsekløften, som yderligere resulterer i en øget aktivitet. Den øgede aktivitet medfører en mindsket oplevelse af smerten. [29]

3.3.2 Smertetyper

Der findes flere måder at inddale smerte på, men generelt kan der skældnes mellem akut og kronisk smerte.

Hver kategori har flere undergrupperinger, som kan placeres på flere forskellige måder. [30] På figur 3.4 er en oversigt over, hvordan smerte kategoriseres i dette projekt.



Figur 3.4: Figuren viser hvordan smerte kan opdeles i en akut og kronisk del. Akut smerte opdeles videre i en organisk del, herunder neuropatisk og nociceptisk smerte. Kronisk smerte opdeles i både en organisk og psykogen del.

Akut smerte

Begræbet akut smerte dækker over den tidlige beskrevne nødvendige mekanisme, som fortæller hjernen om øjeblikkelig vævsskade, så denne hurtigt kan afværges. Akut smerte forårsages

af traumer i eller på kroppen, og der skelnes mellem to typer af smerte: nociceptisk og neuropatisk. Nociceptisk smerte udløses af skade på væv herunder indre organer, overflader af kroppen og knogler. Denne type smerte skyldes aktivering af nociceptorer, som oftest sidder som frie neuronender i væv. Da nociceptorer både er inde i og uden på kroppen, opdeles nociceptisk smerte i somatisk og visceral smertesensation. Somatisk smertesensation er information fra kroppens ydre lag. Det er således sensation fra hud og muskulaturer i overfladen af torso, hoved, hals og lemmer. [28] Smerten er øjeblikkelig og let placerbar.

Visceral smertesensation er information fra de indre organer i hals og abdomen. Sensation herfra opfattes sjældent, da de fleste indtryk er unødvendige at tage stilling til. Hvis der imidlertid opstår smerter i disse områder er denne besværlig at placere. Smerten er typisk ikke øjeblikkelig, men mere trykkende og langvarig; mavesmerter er et eksempel på visceral smerte. [28]

Fordi viscerale og somatiske neuroner deles om samme rygmarvssegment, kan visceral information fra indre organer blive opfattet som somatisk information ved refereret smerte. Smerte på grund af skade i indre organer vil derfor typisk opfattes som somatiske smerter. Ved refereret smerte kan smerte i venstre arm og skulder således være forårsaget af smerte i hjertet. [28] Nociceptisk smerte er oftest ikke årsag til kroniske smerter, med mindre smerterne bliver ved.

Neuropatisk smerte opstår af skader på nervesystemet selv, herunder neuroner, rygmarv, neurale plexi eller hjernen. Ved neuropatisk smerte registrer neuronerne et stimuli, som kan skyldes infektioner og sygdomme, herunder iskæmi, sclrose, diabetes og kræft. Stimuli kan ligeledes være forårsaget af smerter fra traume som startede med at være nociceptiske. Lokaliseringen af de stimulerede neuroner bestemmer hvilken form for neuropatisk smerte der perceptoreres. Smerten kan opleves som konstant og langvarig, hvor et typisk eksempel er fantomsmerter, men kan også være lejlighedsvis som ved hyperalgesi, hvor almindelig berøring opfattes som smertefuld. [30] [27]

Kronisk smerte

Modsat akut smerte er kronisk smerte en længerevarende oplevelse af smerte. Kronisk smerte er af IASP defineret som smerteperception, der varer længere, end det generelt ville forventes [27]. Oftest sættes denne grænse ved tre måneder, men i nogle kliniske undersøgelser, eller hos nogle kræftpatienter kan smerten allerede efter en måned kategoriseres som værende kronisk. Som det kan ses af figur 3.4 kan organisk smerte være både akut og kronisk. Dette sker, da kronisk smerte ofte opstår på baggrund af en akut smerte, som ikke stopper. Kronisk smerte kan således opleves af en person som enten har haft nociceptisk eller neuropatisk smerte. Kronisk smerte kan ligeledes være af psykogen oprindelse.

Psykogen smerte er, til forskel fra nociceptisk og neuropatisk smerte, ikke en egentlig skade på kroppens væv. Det er en imaginær perception af smerte, og derved den mest komplekse type smerte at præcisere, idet der ikke er, og muligvis aldrig har været, en fysisk årsag til smerten. Hos en person med psykogene smerter opfatter hjernen, at der forekommer nociceptiske eller neuropatiske smerter. Smerten er udelukkende psykisk hos personen, men er af den grund ikke mindre virkelig, grundet smertes subjektive natur. [30]

3.3.3 Smerte og knæartrose

Ledkapsler, sener, periost og spongiøst væv er tæt innerveret af nociceptorer, hvorimod ledbrusk ikke er inneveret af nociceptorer. Dette kan forklare, hvorfor røntgenfund og smerteintensitet korrelerer i ringe grad. [31] [29] Ved inflammation i ledkapslen ses en rekruttering af inaktive A- og C-fibre, hvilket kan føre til en sensibilisering af nervesystemet omkring det inflammerede område [29]. En forlænget inflammationstid, skade på den subkondrale knogle eller en forlænget excitation af nociceptorer kan alle medføre en perifær sensibilisering, som efterfølgende kan føre til en central sensibilisering [31]. Ved perifær sensibilisering forstås en reduktion i tærskelværdien og en øget respons af nociceptoren. Dette kan fremkomme som et resultat af vedvarende påvirkninger fra inflammatoriske mediatorer, som findes i beskadiget eller inflammatorisk væv. Ved central sensibilisering sker der en forøgelse af excitabiliten af neuronerne i CNS, så normale input giver anormal responser. Dette kan blive udløst af vedvarende aktivitet i nociceptorerne [32].

Perifær og central sensibilisering er blevet antaget som værende to af de underliggende mekanismer ved smerter, der relaterer til knæartrose og andre kroniske muskuloskeletale smertetilstande. Op til 70% af patienterne med knæartrose har somatosensoriske anomalier, der involverer sensibilisering af nervesystemet. [33] Dette kan føre til en tilstand af hypersensibilitet overfor smerte [31]. Kroniske muskuloskeletale smertepatienter, og dermed også knæartrosepatienter, har generelt en kraftigere respons på smertefuld stimuli, og hyperalgesi i dybereliggende væv [33]. For kroniske muskuloskeletale smertetilstande er det påvist, at eksempelvis temporal summation og repetitiv tryksmerte er forhøjet i forhold til raske personer [34]. Ved knæartrose tyder det ligeledes på, at den descenderende smertefacilitering og -hæmning, har betydning for om patienterne får kroniske smerter efter en TKA-operation [31]. Efter en eventuel TKA-operation kan denne hypersensibilitet normaliseres [31] [34]. Dette sker ikke for de patienter som får postoperative kroniske smerter efter en TKA-operation. Det er blevet foreslået, at en kombination af tilstedeværelsen af en forhøjet respons temporal summation og repetitiv tryksmerte muligvis kan være med til at prædiktere, hvilke patienter der udvikler kroniske smerter efter en TKA-operation. [31]

3.4 Klinisk udvælgelse af patienter

I dette afsnit undersøges det hvilke retningslinjer og faktorer, der har betydning for en klinikers udvælgelse af en patient til en TKA-operation. Dette gøres med henblik på en identifikation af eventuelle problematikker ved en udvælgelse af patienter, som udelukkende er baseret på en klinikers vurdering.

Patienter, som tilbydes en TKA-operation, udvælges på baggrund af en kirurgs observationer og erfaringer. Hermed afhænger udvælgelsen af patienter til en TKA-operation af klinikere, hvormed patienter kan opleve varierende anbefalinger og behandlingsmuligheder afhængig af hvilken kirurg, der er ansvarlig for vurderingen. I et forsøg på at standardisere behandlingen af knæartrose for alle patienter i Danmark har Sundhedsstyrelsen udarbejdet en rapport indeholdende nationale kliniske retningslinjer. Disse retningslinjer bygger hovedsageligt på lægelig konsensus. Retningslinjerne vedrørende tilbud om en TKA-operation indeholder blandt andet, at patienter kun tilbydes en TKA-operation hvis non-invasive behandlingsmetoder ikke har en tilstrækkelig virkning. En TKA-operation kan tilbydes

patienter som den første behandlingsmulighed, hvis kirurgen vurderer, at patientens artrose er så svær, at ingen non-invasive behandlingsmetoder vil have en tilstrækkelig effekt. Dette kan eksempelvis være, hvis patienten har en kraftig fejlstilling af knæet eller svær instabilitet i leddet. [2]

Sundhedsstyrelsen har ligeledes opstillet en række indikationer, som kan få kirurgen til at fravælge en patient til en operation. Disse indikationer er eksempelvis, hvis der er infektion i knoglen eller ledet, hvis patienten ingen smerter har i ledet eller hvis patienten har en kort forventet levetid. En anden indikator, som kan få en kirurg til at fravælge at operere patienten, er hvis patienten har urealistiske forventninger til operationen. [2] I et studie har Gonzalez Sáenz de Tejada et al., 2010 [35] vist, at patienter, hvis forventninger til operationen bliver opfyldt, oplever større tilfredshed efter operationen. Ligeledes er det vist, at kirurgens forventninger til en operation påvirker patientens forventninger [35]. Dette antyder, at kirurger, ved at forklare patienten hvad de kan forvente af operationen, kan være med til at mindske eller helt fjerne faktoren vedrørende urealistiske forventninger.

Ud fra et studie af Skou et al., 2016 [36] anses flere af de ovennævnte retningslinjer som nogle af de vigtigste overvejelser, når en kirurg skal bestemme, om en patient er egnet til at modtage en TKA. Skou et al., 2016 [36] fandt, at kirurger anser radiografisk omfang, smerte i knæet ved udførelse af hverdagsaktiviteter, funktionelle begrænsninger samt utilfredsstillende virkning af non-invasive behandlingsmetoder som de fire vigtigste faktorer for en patients egnethed til en TKA-operation. Det blev af Skou et al., 2016 [36] undersøgt om de faktorer, kirurgerne mente var de vigtigste for en patients egnethed for en TKA-operation, blev afspejlet i hvilke patienter kirurgerne tilbød en TKA-operation. Her blev det fundet, at radiografisk omfang samt funktionelle begrænsninger var betydningsfulde i forhold til patientens egnethed til en TKA-operation. De to andre faktorer, smerte i knæet samt utilfredsstillende non-invasive behandlinger, var ikke drivende for kirurgens vurdering af patientens egnethed til en TKA-operation. Hermed blev der af Skou et al., 2016 [36] fundet en uoverensstemmelse mellem hvilke faktorer kirurgerne fandt vigtigst iforhold til vurdering af behovet for en TKA-operation og hvilke faktorer de samme kirurger udvalgte patienter ud fra. Denne uoverensstemmelse viser, hvor kompleks udvælgelsesprocessen for en TKA er samt vanskelighederne ved at bestemme hvilke faktorer, der har størst betydning for en klinikers beslutningsprocess. Udfra resultaterne fra studiet af Skou et al., 2016 [36] antydes det, at klinikerne anvender både bevidste og ubevidste faktorer til bestemmelse af patienters egnethed til en TKA-operation.

Flere studier har undersøgt hvilke ubevidste faktorer, der kan påvirke en klinikers beslutningstagning. Eksempelvis viser resultater fra et studie udarbejdet af Borkhoff et al., 2008 [37], at en patients køn har betydning for, om klinikeren tilbyder patienten en TKA eller ej. I dette studie anvendte Borkhoff et al., 2008 [37] to standardiserede patienter med moderat knæartrose, som besøgte 71 klinikere, bestående af 38 alment praktiserende læger og 33 ortopædkiruger. Klinikerne, som deltog i studiet, blev ikke informeret om hvem de to standardiserede patienter var. De to standardiserede patienter var ens på alle andre punkter end køn. Borkhoff et al., 2008 [37] fandt, at 55% af ortopædkirugerne kun tilbød den mandlige patient en TKA-operation, mens ingen af ortopædkirugerne kun tilbød den kvindelige patient en TKA-operation. Sandsynligheden hvormed en patient vil få tilbuddt en TKA-operation afhænger af flere parametre. Eksempelvis kan patientens kommunikationsmetode have indflydelse på beslutningen vedrørende det efterfølgende behandlingsforløb. [37]

I en spørgeskemaundersøgelse, hvor ortopædkiruger blev bedt om at vurdere betydningen

af en patients køn i forhold til, om de ville henstille patienten til en TKA-operation eller ej, svarede cirka 93% af de adspurgte kirurger, at køn ikke ville have nogen betydning for deres vurdering af patienten [38]. Dette kan antyde, at den forskel Borkhoff et al., 2008 [37] fandt i deres forsøg, er følge af en ubevidst bias hos klinikerne. Teorien understøttes også af resultaterne fra et studie udarbejdet af Dy et al., 2014 [39], hvor det blev undersøgt, om en patients race og køn ville have betydning for ortopædkirurgers vurdering af patienter.

I dette studie blev videoer med patienter med svær knæartrose anvendt. Ligesom i studiet af Borkhoff et al., 2008 [37] var patienterne kun forskellige i køn og race. Dy et al., 2014 [39] fandt ingen forskel på kirurgernes vurdering af de fire standardiserede patienter. Forskellen i resultaterne mellem Borkhoff et al., 2008 [37] og Dy et al., 2014 [39] kan skyldes forskellen i patienternes grad af artrose. Ved patienter med svær artrose forekom ingen bias, mens der ved patienter med moderat artrose blev fundet bias. Dette antyder, at kirurgernes bias kun har betydning for patienter, hvor der ikke er klare indikationer på, at patienten skal opereres. I tilfælde hvor der ikke er klare indikationer på, at patienten vil have gavn af en TKA-operation, vil en metode, der kan hjælpe klinikeren med at udføre en vurdering uden bias være fordelagtig. Ved anvendelse af en sådan metode vil det være muligt at inddrage andre faktorer i udvælgelsen af patienter til TKA-operation. Dette vil eksempelvis kunne gøres ved at anvende en metode, som kan hjælpe klinikere med at vurdere patienters risiko for at udvikle kroniske smerter efter TKA-operationen. Hermed vil det være muligt at mindske fordelingen imellem den tekniske succes og den humane succes ved en TKA-operation.

Set i forhold til de opstillede succeskriterier for en TKA-operation beskrevet i afsnit 3.2.4 er stort set alle TKA-operationer succesfulde, mens kun 60 til 80% af patienterne, der gennemgår en TKA-operation, ikke oplever kroniske smerter. [15] [14] En succesfuld operation kan dermed defineres forskelligt alt efter hvilken synsvinkel, der arbejdes ud fra. Ud fra en patientmæssig synsvinkel defineres en succesfuld TKA-operation som en operation, hvor patienten er tilfreds med resultatet af denne. Ud fra en teknisk synsvinkel er en TKA-operation succesfuld, når denne opfylder kravene opstillet af Odgaard and Gentofte-Hospital, 2016 [5]. Problematikken opstår ved de TKA-operationer, som kun er succesfulde ud fra en teknisk vinkel. For at mindske andelen af disse vil det være fordelagtigt at finde en metode, som hæver antallet af tilfredse patienter uden at sænke antallet af operationer, som opfylder de tekniske krav. Da kronisk smerte er en af de hyppigste årsager til utilfredshed blandt patienter efter en TKA-operation, vil dét at minimere antallet af patienter med postoperativ kronisk smerte sænke antallet af utilfredse patienter. [17] For ikke at mindske andelen af teknisk succesfulde TKA-operationer vil en metode, som ikke påvirker selve operationsteknikken, være at foretrække. Ligeledes skal metoden kunne mindske eventuelle bias fra klinikere, og systematisere udvælgelsen af patienter til en TKA.

Udfra disse kriterier vil en metode, som gør det muligt at identificere hvilke patienter, der er i risikogruppen for at få kroniske smerter efter en TKA-operation, være fordelagtig. Hermed vil en del af de TKA-operationer, som ikke gavner patienten, kunne undgås. Denne metode vil dog give en ny patientmæssig problemstilling, idet de patienter, som ikke tilbydes en TKA-operation på grund af udvælgsesmetoden, stadig vil have moderat til svær knæartrose. Disse patienter skal tilbydes en alternativ behandlingsmetode for at løse denne problemstilling. Den alternative behandlingsmetode skal afhjælpe knæartrosen med minimal risiko for, at patienten får kroniske smerter. Dette er tilfældet, da problematikken blot flyttes til et andet område, hvis patienten ikke udredes. En sådan alternativ behandlingsmetode vil kunne undersøges

nærmere efter en metode til forudsigelse af patienter med postoperative kroniske smerter er fundet.

De ovenstående kriterier vil potentielt kunne opfyldes af flere forskellige metoder. En analyse af disse metoder vil derfor kunne identificere den mest optimale metode til præoperativ undersøgelse af patienter, således patienter med risiko for udvikling af postoperative kroniske smerter kan identificeres.

3.5 Teknologier til smerteklassificering

I denne sektion vil nuværende teknologier til undersøgelse af neural aktivitet blive beskrevet med særlig fokus på anvendelse i forbindelse med undersøgelse af smerteopfattelse. De enkelte teknologiers egenskaber, herunder økonomi, vil overordnet blive analyseret. Afslutningsvis vil der, på baggrund af de enkelte teknologiers egenskaber, blive foretaget en sammenligning med henblik på at identificere fordele og ulemper ved de enkelte teknologier.

For at understøtte klinikerens vurdering af de enkelte patienter vedrørende henstilling til TKA-operation, kan det overvejes, hvorvidt det vil være hensigtsmæssigt at tilføje en ekstra undersøgelse til patientens udredningsforløb forud for beslutningstagning. Relevante undersøgelser kan eksempelvis være objektive målinger af neural aktivitet i forskellige situationer, samt vurdering af patienternes individuelle respons på forskellige typer af stimuli.

3.5.1 Functional Magnetic Resonance Imaging

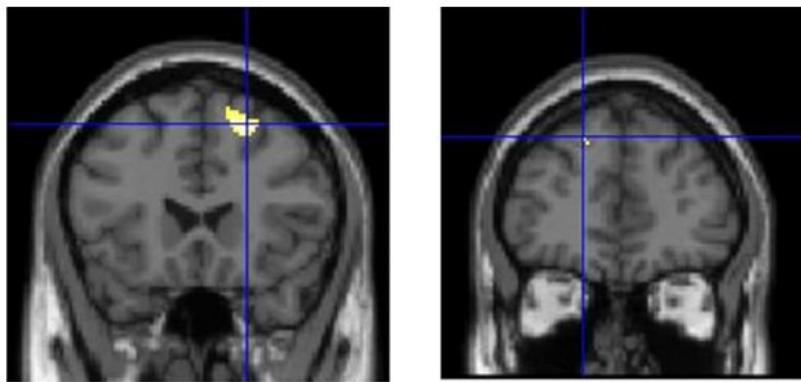
Functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI) er en metode til at undersøge aktiviteten i neuronerne i hjernen. Generelt er MRI en metode til at synliggøre protoner, hvormed det er muligt at afbilde kroppens væv, da disse primært er udgjort af hydrogen-atomer, som indeholder netop én proton. Ved en MRI-scanning udsættes objektet, eksempelvis en patient, for et eksternt magnetfelt, hvilket medfører, at der opstår et parallelt magnetfelt i objektet, hvormed det er muligt at detektere de tilstedeværende protoner. [40] Udgifterne til fMRI omfatter blandt andet indkøb af en MR-scanner samt anvendelse og vedligehold. Prisen for en MR-scanner ligger mellem 1 og 8 millioner kr. [41]

Der findes forskellige teknikker til fMRI, hvoraf de fleste anvender Blood Oxygenation Level-Dependent(BOLD) kontrast. Ved anvendelse af denne kontrast, udnyttes det, at der ved aktivitet i hjernens forskellige områder, vil ske en ændring i mængden af ilt i blodet, hvilket påvirker magnetfeltets styrke. Dermed vil det, ved hjælp af kontrastvæsken, være muligt at følge blodgennemstrømningens styrke i hjernens forskellige områder, og dermed detektere områder med øget aktivitet. [40]

fMRI har i flere studier været anvendt til at undersøge neural aktivitet i forbindelse med knæsmerter. I et studie af Parks et al., 2012 [42] er det ved hjælp af fMRI blevet undersøgt, hvorvidt der er forskel på oplevelsen af kroniske smerter hos patienter med artrose og på smerter fremkaldt med tryk. Forsøgsdeltagerne var opdelt i en gruppe patienter med knæartrose og en gruppe raske individer. Parks et al., 2012 [42] viste, at de to grupper oplevede den kunstigt fremkaldte knæsmerte ens. Hos artrosepatienterne forekom der forskel i oplevelsen af de kroniske og de kunstigt fremkaldte smerter. [42]

I et andet studie af Hiramatsu et al., 2014 [43] er det undersøgt hvilke forskelle, der forekom i cerebral respons hos en gruppe raske forsøgspersoner og en gruppe forsøgspersoner med

kroniske knæsmærter forårsaget af artrose. Begge grupper blev utsat for akut smerte i knæet gennem invasive elektroder, imens der blev foretaget en fMRI-scanning. Studiet viste, at der hos gruppen af patienter med kroniske knæsmærter forekom en højere aktivitet i det dorsolaterale præfrontale cortex end hos gruppen af raske forsøgspersoner. [43] Det præfrontale cortex udfører abstrakte interlectuelle funktioner, som eksempelvis at bedømme konsekvenserne ved at udføre en bestemt handling. [28] fMRI kan således påvise forskelle på hvordan smerte opleves af forskellige grupper af mennesker. Figur 3.5 illustrerer forskellen i neural aktivitet mellem patienterne og de raske forsøgspersoner.



Figur 3.5: Figuren illustrerer forskellen imellem henholdsvis patientgruppen og den raske forsøgsgruppe. Det fremgår, at aktiviteten i det dorsolaterale cortex er signifikant højere hos patienterne end hos de raske individer. [43]

Resultater fra et studie af Bennett et al., 2011 [44] viser dog, at anvendelse af fMRI kan være problematisk hvis der ikke i behandlingen af data tages højde for falske positiver på voxel-niveau. Disse falske positiver kan betyde, at der af scanneren opfattes et område med større blodgennemstrømning end ved hvile, selvom dette ikke er tilfældet. [44]

3.5.2 Quantitative sensory testing

Quantitative sensory testing (QST) er en metode til undersøgelse af det sensoriske nervesystems funktion. Metoden kan anvendes til undersøgelse af forskellige egenskaber, herunder smertegrænser. QST eksponerer patienten for forskellige sensoriske stimuli, herunder varme og kulde, vibration og tryk. Dermed er det muligt at identificere grænserne for henholdsvis perception og smerte. [45] Prisen for udstyr, som kan anvendes til QST, afhænger af hvilken QST-protokol, der anvendes. Firmaet Nocitech har udarbejdet en maskine, som kan anvendes til at undersøge tre parametere med henblik på detektering af muskuloskeletale smerter. Denne maskine koster cirka 200.000 kr. [46] QST kræver, i modsætning til fMRI, ikke scanning eller anden billeddiagnostisk undersøgelse.

Der findes forskellige protokoller til udførelsen af QST, afhængigt af hvad formålet er med undersøgelsen. De forskellige protokoller indeholder forskellige tests, hvilket er baseret på fokusområdet. Et eksempel er en QST-protokol udviklet af German Network on Neuropathic Pain til undersøgelse af neuropatisk smerte. [47] I et studie af Petersen et al., 2016 [31] blev en QST protokol anvendt til undersøgelse af knæartrose patienter før og efter en TKA-operation. Protokollen anvendt i dette studie bestod af tre tests der tilsammen undersøgte fire parametre. De undersøgte parametre var tryk-smerte detektionsgrænsen (PDT), grænsen

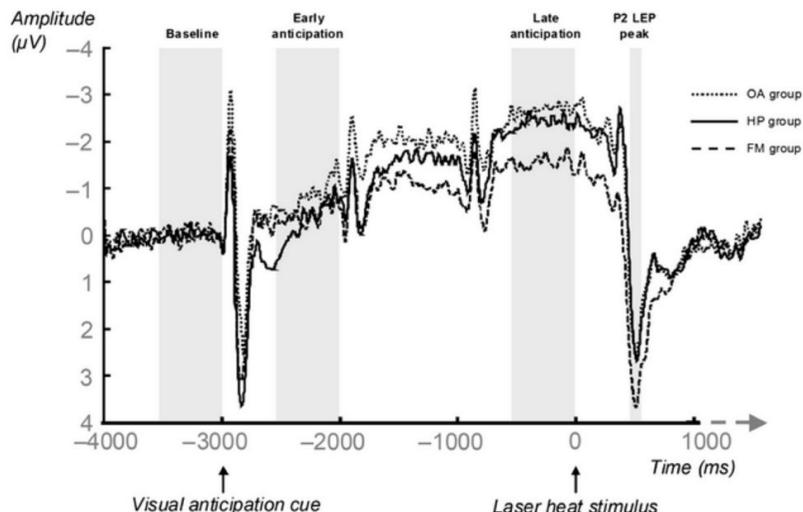
for smertetolerence (PTT), temporal sumation af smerte (TSP) og tilvært smertemodulerig (CPM). [31] Hver af disse fire parametre er blevet vist at være anormale ved patienter med knæartrose. [48] [31]

QST bliver i forskningsregi anvendt til undersøgelse af patienter, der får udført en TKA-operation. I et studie af Martinez et al., 2007 [49] er en QST-protokol anvendt til at undersøge 20 patienter med artrose i knæet før og efter en TKA. Formålet hermed var at identificere faktorer, der har indvirkning på udviklingen af postoperative smerter. QST blev udført en enkelt gang før operationen og fire gange efter operationen. Perioden fra operationen og til QST undersøgelserne var på henholdsvis en dag, fire dage, en måned og fire måneder. Parametrene, der blev undersøgt ved QST, var tærskelværdier for temperatur, mekanisk smerte og hvordan de enkelte patienter responderede på udsættelse for temperaturer over tærskelværdierne. Studiet fandt, at der forekommer en sammenhæng mellem periodiske smerter efter operationen og de patienter, der oplever hyperalgesi under eksponering for varme. [49] Der skal imidlertid tages højde for, at der er flere fejlkilder forbundet med QST, da nøjagtigheden i høj grad afhænger af både patienten og undersøgerens præcision under udførelsen af de enkelte tests. Det må således forventes, at der kan forekomme variationer mellem enkelte QST udført på den samme patient. [45] I et studie af Arendt-Nielsen et al., 2015 [50], der er baseret på reviews af 17 studier, blev det ved anvendelse af QST fundet, at perifer og central sensibilisering er et prominent fænomen ved artrose.

3.5.3 Elektrofisiologiske undersøgelsesmetoder

De elektrofisiologiske undersøgelsesmetoder dækker over tests, der detekterer elektrisk aktivitet i kroppens celler. Aktionspotentialet i neuroner kan måles ved anvendelse af invasive eller non-invasive elektroder. Til monitorering af neuronernes funktionalitet i encephalon anvendes elektroenzephalografi (EEG) mens der til monitorering af neuronernes funktionalitet i resten af kroppen anvendes elektroneuroografi (ENG). Prisen for et EEG system er cirka 550.000 kr. [51]. For at en elektrofisiologisk undersøgelse kan anvendes til at stille en diagnose, skal resultaterne herfra understøttes af andre kliniske undersøgelser, herunder prøver og lægesamtaler. [52]

I et studie af Brown et al., 2013 [53], er EEG blevet anvendt til at undersøge, hvordan to patientgrupper med forskellige sygdomme opfatter smerte. I studiet indgik en gruppe af patienter med artrose og en gruppe patienter med fibromyalgi. Fibromyalgi er en sygdom, der forårsager muskel- og ledsmørter [54]. Hos de to patientgrupper blev det undersøgt, hvordan encephalon genererer signal for henholdsvis en forventning om og en decideret udløst smerte. Disse data sammenlignes med en kontrolgruppe bestående af raske personer. Der blev foretaget to målinger for at undersøge aktiviteten under forventning om smerte samt en måling under påført smerte. For hver forsøgsperson blev det efter målingerne undersøgt, fra hvilken elektrode, der blev detekteret den højeste amplitude, hvormed denne og de otte nærmeste elektroder blev udvalgt til yderligere analyse og udregning af gennemsnitlig amplitude. De gennemsnitlige målinger for de tre forsøgsgrupper er illustreret i figur 3.6.



Figur 3.6: Figuren illustrerer de gennemsnitlige målinger for de tre forsøgsgrupper. Tidspunkter for måling af baseline, tidlig forventning, sen forventning og oplevelse af smerte er angivet på figuren. [53]

Ud fra resultaterne var det muligt at undersøge i hvilke områder, der forekom særlig aktivitet ved hjælp af blandt andet billeddannende programmer. Resultaterne for studiet antyder, at de to patientgrupper responderer ens på forventningen om smerte på trods af, at fibromyalgipatienternes respons var kraftigere. Disse resultater indikerer, at denne tendens kan være generelt gældende for patienter med kroniske smerter. [53]

3.5.4 Vurdering af teknologier til smerteklassificering

En optimal teknologi som kan fungere som supplement til klinikerens beslutningstagen, skal opfylde en række kriterier. Et af disse kriterier er, at denne teknologi skal kunne anvendes til at klassificere smerte. Hvis ikke dette krav er opfyldt, vil teknologien ikke være anvendelig til at identificere patienterne i risikogruppen for at udvikle kroniske postoperative smerter, og vil hermed ikke kunne fungere som supplerende undersøgelsesmetode. Teknologien bør tilmed være minimalt invasiv i benyttelse. Ligeledes skal omkostningerne til anskaffelse af teknologien være mindst mulige.

De analyserede teknologier er vurderet ud fra ovenstående kriterier, og resultatet heraf ses i tabel 3.2.

Teknologi	Smerteklassifikation	Minimalt invasiv	Anskaffelsespris [dkk]
fMRI	x	-	1 til 8 mio.
QST	x	x	200.000
Elektrofysiologisk	x	(x)	550.00

Tabel 3.2: I tabellen ses hvilke kriterier de forskellige teknologier opfylder. Ved angivelse af 'x', indikeres det, at kriteriet er opfyldt, mens ved '(x)' er kriteriet delvist opfyldt. Ved angivelse af '-' er kriteriet ikke opfyldt.

Alle de analyserede teknologier opfylder første kriterie vedrørende klassificering af smerte. Teknologierne opfylder ikke alle kravet vedrørende at skulle være minimalt invasiv.

Dette medfører, at fMRI bliver ekskluderet som et eventuelt supplement til klinikerens beslutningstagen. fMRI kategoriseres som en invasiv teknologi, da patienten får injiceret kontraststoffet før denne metode kan anvendes til klassificering af patienten. QST opfylder kriteriet ved ikke at benytte invasive metoder til klassificeringen af smerte. Elektrofysiologiske metoder opfylder kriteriet delvist, hvilket er et resultat af, at denne teknologi kan benytte både invasive og non-invasive elektroder til detektering af signalet, samt til dannelse af kunstig smerte gennem elektrisk stimulation.

I forhold til anskaffelsesprisen vil QST være billigst. Ved implementering af QST skal teknologien indkøbes fra ny, hvilket er et resultat af det denne på nuværende tidspunkt blot benyttes i forskningsregi. MR-scannere og elektrofysiologiske metoder er allerede implementeret og bliver benyttet til anden diagnosticering og behandling. Dermed kan det for disse teknologier antages, at nyt udstyr ikke nødvendigvis bør indkøbes. Dog betyder dét, at disse teknologier anvendes til diagnosticering af andre sygdomme, at der skal tages højde for længere ventetider for patienten end ved benyttelsen af QST.

Ud fra kriterierne og ovenstående overvejelser vil QST være den bedst egnede teknologi som supplement til klinikerens udvælgelse af patienter til en TKA-operation.

4.1 Problemafgrænsning

Selvom TKA-operationerne bliver udført i henhold til de opstillede retningslinjer, oplever cirka 20% af patienterne kroniske postoperative smerter.

Klinikere er ansvarlige for beslutningen om hvorvidt en patient er egnet til at modtage en TKA-operation og formår succesfuldt at udvælge 75 til 81% af patienterne. Denne udvælgelse sker på baggrund af klinikernes erfaring, radiologiske fund, symptomvurdering samt patientens egne udtalelser. Den resterende patientgruppe har kroniske postoperative smerter, hvilket indikerer, at udvælgelsesmetoden ikke er fyldestgørende. Det kan derfor, for både klinikere og patienter være fordelagtigt, hvis den benyttede metode bliver optimeret. Optimeringen kan bestå i benyttelse af en teknologisk metodik, der kan supplere klinikerens beslutningstagning med faktiske resultater. Hvis en teknologisk metode skal kunne implementeres kræves det, at denne muliggør identificering af patientgruppen, hvis risiko for kroniske postoperative smerter, er størst. Den teknologiske metode bør ydermere være minimalt invasiv, omkostningseffektiv og let organisatorisk implementerbar. Disse kriterier opfyldes bedst af QST blandt de analyserede smertediagnosceringsmetoder, hvormed det antydes, at QST vil være den teknologiske metode, som bedst vil kunne supplere klinikerens beslutningstagning.

4.1.1 Problemformulering

Hvilke konsekvenser er forbundet med implementering og brug af QST, som supplement til klinikerens vurdering af en patientens henvisning til en TKA-operation?

Beskrivelse og tekniske karakteristika for teknologien (TEC)

5

5.1 Formål

I dette domæne analyseres QST som et teknologisk supplement til klinikerens vurdering af en patients henvisning til en TKA-operation. For at muliggøre dette kræves viden om både klinikerens vurdering og QST. Gennem problemanalysen er klinikerens vurdering undersøgt, mens teknologidomænet danner grundlag for viden om QST.

For at opnå viden om QST forventes en forståelse for teknologiens egenskaber, virkemåde samt begrænsninger. Heraf undersøges det oprindelige formål med QST, med henblik på at bestemme, hvordan denne er tilpasset og brugt i sammenhæng med TKA-operationer. Ydermere er det nødvendigt at vide hvad QST kan, hvordan denne fungerer, samt hvordan QST begrænses. Hermed er det muligt at vurdere hvordan og i hvilket omfang QST vil kunne fungere som supplement til klinikerens vurdering af en patients egnethed til en TKA-operation. Da der er blevet tilegnet et kendskab til QST, er der grundlag for at undersøge og sammenligne QST med klinikerens vurdering. En sammenligning af QST med klinikerens metode er nødvendig for at kunne vurdere hvorvidt QST kan fungere som supplement hertil.

5.2 HTA spørgsmål

Egenskaber ved QST:

1. *Hvad er det oprindelige anvendelsesområde for QST og hvordan er QST tilpasset knæartrose på nuværende tidspunkt?*
2. *Hvordan virker QST?*

Begrænsninger ved QST:

3. *Hvilke faktorer kan påvirke QST-resultaterne?*

Sammenligning med nuværende metoder:

4. *Hvordan adskiller QST-teknologien og den nuværende medicinske teknologi sig fra hinanden?*

5.3 Metode

Til besvarelse af dette domæne tager litteratursøgningen udelukkende udgangspunkt i den generelt skitserede metode (jævnfør afsnit 2.1.2). Der er til besvarelse af domænets emner blevet søgt i følgende databaser; Primo, Pubmed, Medline og Embase. Dette har i litteratursøgningen bidraget til at specificere søgning til at kunne besvare det ønskede HTA-spørgsmål. Ved benyttelsen af databasernes syntax præfikser er det forud for søgningen taget

højde for nogle af den pågældende søgnings inklusion- og eksklusionskriterier. Eksempelvis har et eksklusionskriterie været at udelukke andre sygdomme end artrose. Ligeledes har et inklusionskriterie været litteratur omhandlende QST-undersøgelser kun udført på personer med knæartose. Dette har bidraget til at præcisere søgningen, inden den gernelle gennemgang af materiale. Igennem søgningerne er der til hvert HTA-spørgsmål blevet benyttet forskellige kombinationer af søgeord. Kombinationerne af forskellige søgeord har bidraget til at en bredere afsøgning af litteraturen inden for det specifikke HTA-spørgsmål. Dette har bidraget til at litteratursøgningen til det specifikke HTA-spørgsmål indebærer tilstrækkelig viden til netop at kunne besvare disse.

Der er i TEC-domænet kun benyttet videnskabelig litteratur af høj evidens i form af bøger og peer-reviewed materiale. Det er i TEC-domænet acceptabelt at supplere med non-peer reviewed-, ikke-publiceret materiale, fortroligt kommersIELT materiale samt generelle internetsøgninger, hvilket i denne besvarelse ikke har været nødvendig. [7]

Litteraturen der gennem den generelle udvælgelsesmetode, er fundet relevant, er blevet gennemlæst for at kunne tilegne sig viden til at besvare HTA-spørgsmålet. Al udvalgt materiale er gennemarbejdet, hvorefter dette er holdt op mod tilsvarende materiale. Dette har sikret en bred viden om teknologien, samt at forskelle og ligheder, litteratur imellem er blevet tydeliggjort.

Til besvarelse af HTA-spørgsmål (1) er der indsamlet litteratur omkring hvordan QST har udviklet sig. Denne litteratur danner grundlag for viden omkring det oprindelige formål for QST samt hvordan QST har udviklet sig til den form som kan anvendes til patienter med knæartose. Herigennem vil det være muligt at bestemme præcis hvilke QST-parametre der skal undersøges for at besvare HTA-spørgsmål (2). Ved dette spørgsmål søges om litteratur hvor de fundne QST-parametre anvendes, og metoderne for undersøgelse af disse parametre beskrevet i de enkelte studier sammenlignes.

HTA-spørgsmål (3) besvares gennem viden fra de to foregående HTA-spørgsmål omkring hvordan undersøgelserne af de udvalgte QST-parametre udføres, samt litteratur omhandlende almindeligt forekomne begrænsninger ved undersøgelser. Det sidste HTA-spørgsmål, (4), besvares gennem en sammenfatning af viden fra problemanalysen samt de foregående HTA-spørgsmål.

5.4 Teknologiens egenskaber

I følgende afsnit undersøges teknologiens egenskaber. Dette gøres for at skabe et kendskab til QST's oprindelige formål samt hvilke QST-parametre der er relevante for patienter med knæartose. Ligeledes beskrives undersøgelsesmetoden for de relevante QST-parametre.

5.4.1 Anvendelsesområde for QST

I midten af det 19. århundrede blev der udviklet flere medicinske værktøjer til kvantitativ vurdering af sensation af stimuli. Vurderingselementerne omhandlede klassificering af tærskelværdier, tolerancer og stimuli-respons forhold. [55] Forskerne i det sene 19. århundrede beskæftigede sig i større grad med tilstande, som ikke forvoldte smerter, og heraf blev de mest populære fund relateret til termisk- samt vibrationssensation. [55] QST begyndte at blive anvendt specifikt til detektion af sensationsgrænser, hvilket senere specifik blev til detektion af smertertærskel og tolerancer. QST muliggør at undersøge tilstande ved benyttelse af andre

typer stimuli. QST omfatter termisk, mekanisk, elektrisk, iskæmisk og kemisk påvirkning. [45] De forskellige typer af stimuli bidrager til at kunne undersøge forskellige typer af nervefibre. Forsøgspersonernes reaktion på de forskellige stimuli kan klassificeres som værende af forringet eller forøget effekt, og visualiseres ofte igennem en visuel analog skala (VAS) [45]. VAS benyttes til subjektiv bedømmelse af smerte, hvor smerteintensiteten angives som et tal mellem 0 og 10, hvor 0 er ingen smerte og 10 er den værst tænkelige smerte [29].

QST betegnes som en subjektiv vurderingsmetode, da det omfatter en subjektiv respons indenfor et psykofysik parameter til et kontrolleret stimuli. Den subjektive respons er på baggrund af, at patienten deltager frivilligt og af egen interesse. [56] Da vurderingsmetoden er subjektiv, kan resultatet blandt andet blive påvirket af distraktioner, kedsommelighed, mental træthed og forvirring. Ydermere kan en subjektiv respons bidrage til, at patienten bevidst fejlrapporterer på baggrund af en interesse i et bestemt resultat. [45] Da QST er en subjektiv vurderingsmetode, bør behandlingen omfatte kvalitetskontrol, eksempelvis beståede repeterbarhed, reliabilitet og statistiske sammenhænge.

Klinisk anvendelse af QST

Generelt bliver QST anvendt til at klassificere sygdomme relateret til både til det centrale nervesystem (CNS) og det perifere nervesystem (PNS), heraf flere omhandlende sensationstab. Fastsættelsen af sensationstærskler relaterer sig til PNS, hvorimod smertekontrol relateres til CNS.

Ved benyttelse af QST relateret til diabetes ses det at 50% af diabetikere har perifer neuropati, og ved anvendelse af en termisk parameter af QST, kan man tidligt i patogenesen identificere dette. Neuropati er ligeledes fundet ved flere patienter med nyresvigt, hvilket kan klassificeres igennem undersøgelse af vibration- og termisk sensation. [55] [45]

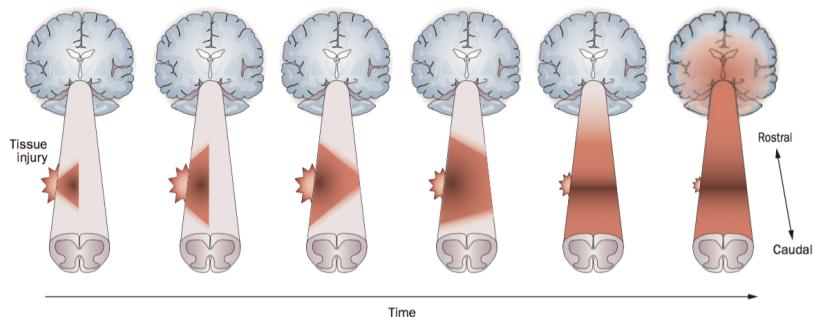
QST benyttes også til at klassificere smerter samt smertemekanismer, hvortil der er relateret en problemstilling. Da QST bygger på psykofysiske og psykologiske parametre opstår et problem i at der patienter imellem er forskel i smerteopfattelse og smertereaktion. [55] Forståelsen af disse smertemønstre, kan med den korrekte QST tilgang, bidrage til at kunne forudsige responsen på en given interaktion. [45] Ydermere kan QST i smerterege, klinisk blive benyttet til at lave kvantitative sammenligninger mellem forskellige grupperinger [57].

Generelt benyttes QST-resultater ikke, som det eneste resultat til at stille en diagnose. Dette er på baggrund af tidlige nævnte årsager relateret til det subjektive aspekt i metoden. [45]

Tilpasning af QST til knæartrose

QST bliver i knæartrosereg i forsøgt benyttet til at skabe en association imellem præoperativ smertesensation og udviklingen af kronisk postoperativ smerte. Dette ses også ved den øgede kirurgiske interesse for benyttelse af teknologien. Der ses et potentiale i anvendelsen af præoperative QST-undersøgelser, som prædiktion for omfanget af kroniske postoperative smerter. [58] Ved hjælp af QST kan klinikerne undersøge denne smertesensation igennem flere forskellige parametre eksempelvis, tryk-smerte tærskelen, kulde/varme-tærskel og tolerance, kulde-smerte rating, temporal summation og konditioneret smertemodulation. [59] Dette er blot et uddrag af parametre, der kan testes for at skabe en smertesensationsprofil. Ved benyttelse af mange parametre vil QST være omfattende og tidsskrævende, hvilket kan antages at være problematisk i et klinisk regi. Dette skaber en begrænsning i benyttelse af QST, og dermed bør kun diagnostisk relevante parametre blive benyttet. [60] En sammenfatning

af flere studier antyder, at central sensibilisering har betydning for udviklingen af kroniske postoperativesmerter efter en TKA-operation [48]. Central sensibilisering formodes at opstå som følge af langvarig smertepåvirkning, som et resultat af de degenererende forandringer, der sker i et led på grund af knæartrose. [61] Princippet bag formodningen illustreres på figur 5.1 [62].



Figur 5.1: Figuren viser, hvordan en vævsskade som forårsager lokal smerte, udvikles til central sensibilisering. Vævsskaden med dets relaterede smertereceptorer formodes at skabe central sensibilisering som et resultat af langvarig smertepåvirkning. [62]

Efter en succesfuld TKA-operation normaliseres den centrale sensibilisering i nogle tilfælde, mens for patienter med kroniske postoperative smerter forbedres den centrale sensibilisering ikke i samme grad. Central sensibilisering kan undersøges ud fra følgende QST-parametre, tryksmertetærskel (PPT), temporal summation af smerte (TSP) og konditioneret smertemodulation (CPM). [61] Flere studier har ligeledes undersøgt hvilke parametre, som er diagnostisk relateret til udviklingen af kroniske postoperative smerter. Her er den største konsensus ligeledes, at QST-parametrene med størst diagnostisk relevans for knæartrose, er nedsat PPT, faciliteret TSP og nedsat CPM. Alle disse QST parametre kan profileres igennem mekanisk QST. [14] [31] [63]

I et studie af Petersen et al., 2016 [31], blev knæartrosepatienter grupperet efter deres QST-resultater vedrørende TSP og CPM. Disse inddelinger resulterede i at hverken TSP eller CPM, som enkeltstående måleparameter, statistisk kan benyttes som indikerende faktorer for en patients postoperative resultat. Studiet indikerer heraf at patienter både med faciliteret TSP og nedsat CPM, har mindre smertelindring end andre patienter. Dette resultat understreger at multible QST-parametre bør benyttes for at QST kan opfylde dets kliniske formål. [31] Flere studier indikerer at udbredt hyperalgesi kan være en prædictivt faktor, for en patients kroniske postoperative smerter. [31] [58] Dette understøttes også i studiet af Wylde et al., 2016 [64], hvis resultater indikerer at patienter med en sværere grad af knæartrose og mere udbredt hyperalgesi, får et mindre godt udbytte af TKA, end patienter med mindre udbredt hyperalgesi. Dette resulterer i at udbredt hyperalgesi kan være en prædictiv faktor, men resultaterne er af svag statistisk evidens. [64]

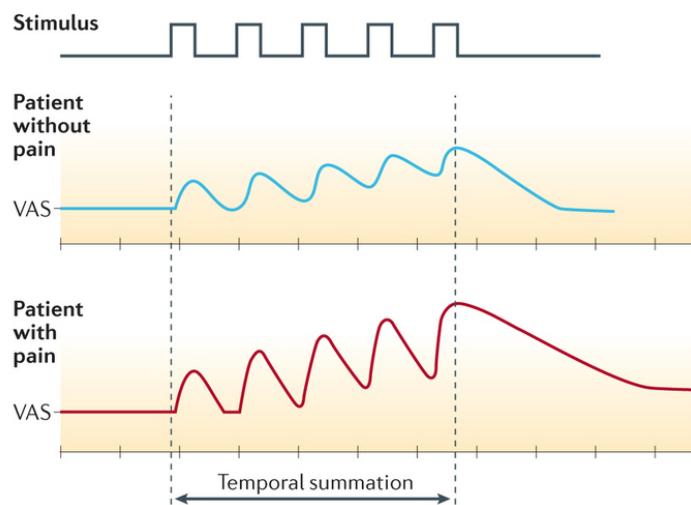
På baggrund af ovenstående analyse, ses en indikation på at QST-parametrene, PPT, TSP og CPM kan anvendes til identificering af patienter i risiko for at udvikle kroniske postoperative smerter. Heraf vil den videre analyse udelukkende omhandle QST-parametrene PPT, TSP og CPM.

5.4.2 Undersøgelse af PPT, TSP og CPM

De tre QST-parametre PPT, TSP og CPM kan testes ved forskellige typer stimuli. PPT testes mekanisk, mens TSP og CPM kan testes mekanisk, kemisk, elektrisk eller termisk. Oftest anvendes mekanisk stimuli i form af tryk. [48] [45] Det er ifølge [65], blevet påvist at ved udførelse af CPM er pålideligheden størst ved anvendelse af mekanisk tryk stimuli, sammenlignet med benyttelse af kulde og varme [65]. Heraf vil omtalte QST parametre fremtidigt tage udgangspunkt i mekanisk stimuli i form af tryk. Til trykstimuli kan udstyr fra Somedic eller NociTech anvendes [63] [31].

Ved test af PPT undersøges det, om patienten har en forstærket reaktion på tryk. Dette kan gøres både på områder i umiddelbar nærhed af det påvirkede knæ og på områder, som er længere væk fra knæet. En lav PPT-værdi, og dermed højere sensitivitet for stimuli, i området omkring det påvirkede knæ antyder perifer sensibilisering, mens en lav PPT-værdi i områder væk fra det påvirkede knæ antyder central sensibilisering. [48] Det påførte tryk stiger indtil patienten begynder at opfatte trykket som smertefuld, og angiver dette ved eksempelvis tryk på en knap. PPT defineres som det påførte tryk, da patienten angav, at trykket blev smertefuld, og angives dermed i kPa. Oftest gentages målingen tre gange, hvorefter gennemsnittet af de tre målinger anvendes som patientens PPT-værdi. [14] [63]

En forhøjet TSP kan antyde central sensibilisering, da reguleringen af TSP i neuroner er formindsket ved central sensibilisering. [61] Hermed reagerer personer med central sensibilisering stærkere på gentagende stimuli end personer som ikke har central sensibilisering, hvilket illustreres på figur 5.2. [61]



Figur 5.2: Figuren viser, hvordan patienter med faciliteret TSP responderer anderledes på gentagende samme stimuli, end patienter uden faciliteret TSP. [66]

For at undersøge en patients TSP påføres patienten gentagne tryk med samme intensitet, med tilsvarende intervaller. I studiet af Petersen et al., 2016 [31] blev patienten tilført tryk på et sekunds varighed efterfulgt af en pause på et sekund. Patienten blev i alt tilført 10 tryk. For hvert tryk angav patienten smerten på ud fra VAS, og TSP udregnes som gennemsnittet af VAS for de første fire tryk trukket fra gennemsnittet af VAS for de sidste tre tryk. [31] TSP kan ligeledes udregnes ved at trække VAS-scoren for det sidste stimuli fra VAS-scoren for det

første stimuli. [14]

Descenderende smerteregulering er en betydnende faktor for udviklingen af central sensibilisering. Den descenderende smerteregulering regulerer neuronernes reaktion på stimuli, og består af en balance mellem inhiberende og exciterende signaler. For personer med normal descenderende smerteregulering er denne hovedsageligt inhiberende. Ved central sensibilisering forskubbes balancen i den descenderende smerteregulering, således neuronernes reaktion på stimuli ikke inhiberes på samme niveau som tidligere. Denne forskydning i balancen kan ske enten ved, at færre inhiberende signaler sendes eller, at flere exciterende signaler sendes til neuronerne. [61] Den descenderende smerteregulering undersøges ved CPM. Ved test af CPM udsættes patienten for smertestimuli et sted på kroppen, mens PPT måles et andet sted på kroppen, som benævnes teststedet. Før den smertefulde stimuli tilføres patienten bliver PPT målt på teststedet. [31] Den smertestimuli der tilføres patienten kan eksempelvis være termisk eller mekanisk. CPM defineres som forskellen i PPT på teststedet før og efter den smertefulde stimuli er tilført et andet sted på kroppen. [14]

5.5 Teknologiens begrænsninger

Efter beskrivelse af de tre QST-parametre, PPT, TSP og CPM undersøges begrænsningerne for undersøgelsesmetoderne. Hermed bestemmes eventuelle svage punkter ved hver af parametrene.

5.5.1 Begrænsende faktorer ved benyttelse af QST

Ved benyttelsen af QST som supplement til klinikerenes beslutning, bør teknologiens begrænsende faktorer vurderes. Som nævnt er den største konsensus omkring diagnostisk relevante QST-parametre PPT, TSP og CPM.

Ved benyttelsen af PPT, bør metodens udførsel undersøges. Det kan forestilles, at hvis de tre målinger til at danne PPT-værdien, udføres med for kort et interval, kan der opstå komplikationer i form af en carry-over effekt. En carry-over effekt som et bias i et klinisk forsøg er når der opstår fejlresultater på baggrund af videreførsel af tidligere stimuli-respons, til fremtidige forsøg. For PPT-målinger vil denne carry-over effekt ske, hvis transmitterstoffer som blev udskilt fra neuroner ved første stimuli, ikke er blevet reabsorberet før et nyt stimuli tilføres. [28] Hvis PPT-målingerne tages med for kort interval, kan det tænkes at der vil opstå en carry-over effekt, som kan resultere i en falsk PPT-værdi. Herfor er det vigtigt at overveje hvor lang tid der går mellem hver måling, således carry-over effekten så vidt muligt undgås. [67]

For at kunne benytte QST som et led i den diagnostiske process, kræves det at klinikeren har adgang til et sæt normativ data til klassificering af anormale tilstænde. Det normative datasæt skal bestå af normale tærskler og tolerancer, samt anormale tærskler og tolerancer, førend klinikeren kan adskille patientgrupper fra hinanden. Udviklingen af sådanne normative datasæt er nødvendig førend en mulig implementering. Ved fremadrettet benyttelse af normative data kræves det at den samme metode benyttes. Hvis ikke den samme metode benyttes kan det forestilles, at resultaterne vil afvige fra det normative datasæt, og heraf skabe falsk negative/positive resultater. Heraf vil standardiserede normative datasæt bidrage til at skabe pålidelige resultater, og dermed højne teknologiens sensitivitet og specificitet. [55] Problematikken vedrørende benyttelsen af normativ data ses ligeledes i studiet af Petersen

et al., 2016 [31], hvor forsøgspopulationen inddeltes i grupperinger vurderet på baggrund af arbitraire valg. Forfatterne pointerer tilmed i studiet, at en normativ inddeling af patienter er nødvendig, og bør optimeres og gøres generaliserbar, førend implementering af QST. [31] Forbedringen skal bidrage til at optimere sensitiviteten og specifiteten og dermed øge muligheden for at kunne forudsige om en given patient får kroniske postoperative smerte efter TKA.

5.6 Sammenligning med nuværende metoder

I følgende afsnit analyseres det hvordan QST-parametrene ud fra de foregående fund, kan bidrage til vurderingsgrundlaget. Dette gøres ved at undersøge samspillet mellem QST og den medicinske teknologi i form af klinikerens nuværende vurdering.

5.6.1 Sammenspil mellem QST og klinisk vurdering

Den nuværende metode til udvælgelse af knæartrosepatienter til en TKA-operation bygger på kirurgers observationer og samtaler med patienten, og er dermed en kvalitativ vurdering. [68] [36] Den eneste kvantitative parameter som anvendes ved den nuværende metode er radiologiske fund, der ikke altid er indikative for patientens oplevelse af smerte [69]. Ved anvendelse af QST tilføjes en kvantitativ målemetode som er en mulig prædiktor for udvikling af kroniske postoperative smerter. Såfremt QST har den ønskede effekt, vil tilføjelsen styrke vurderingsgrundlaget idet en beslutningsmetode, som bygger på både kvalitative og kvantitative observationer. Dette giver et mere udførligt helhedsbillede end en beslutningsmetode som kun er bygget på den ene af de to slags observationer. [70] Herudfra kan QST fungere som et supplement til klinikerens udvælgelse på baggrund af dens kvantitative karakteristika, og mulighed for tilføjelse af ny viden til klinikerens beslutningsgrundlag. Dette kræves dog, at QST nøjagtigt kan identificere patienterne med forhøjet risiko for udvikling af kroniske postoperative smerter.

5.7 Delkonklusion

I dette afsnit sammenfattes de vigtigste pointer fra TEC-analysen, og sættes i sammenhæng hvormed disse bidrager til besvarelse af problemformuleringen.

QST var oprindeligt udviklet til undersøgelse af forsøgspersoners sensation af stimuli. Siden er der blevet udviklet en række forskellige protokoller, der har hver sit formål. Den QST-protokol som er anvendelig til undersøgelse af muskuloskeletale smerter, og hermed kroniske postoperative smerter, indeholder parametre som kan antyde central sensibilisering. Disse tre parametre er PPT, TSP og CPM. Det er ikke påvist at PPT, TSP og CPM som enkeltstående parametre kan anvendes til identificering af patienter som vil udvikle kroniske postoperative smerter, men resultater fra et studie antyder at patienter med forhøjet TSP og inhiberet CPM, har flere postoperative smerter end andre patienter. Undersøgelserne der omhandler de tre QST-parametre har en række begrænsninger. En af disse begrænsninger er at der, på nuværende tidspunkt, ikke er fundet normative værdier for de tre parametre. Uden normative værdier er det ikke muligt for klinikeren at vurdere om patienten har anormale værdier eller ej. Ligeledes er et problem med QST at undersøgelsernes resultater afhænger af patientens subjektive svar og reaktioner. Dette ekskluderer patienter som ikke har evne til at forstå

instrukserne, fra undersøgelserne.

På trods af begrænsningerne ved anvendelse af QST, indikerer flere studier at QST har potentialet til at styrke klinikerens vurderingsgrundlag. For at dette er muligt kræves det at begrænsningerne ved undersøgelserne nedbringes. Hvis dette udbedres kan QST-undersøgelserne styrke vurderingsgrundlaget, idet der ved anvendelse af QST tilføjes en kvantitativ metode til klinikerens overvejende kvalitative metode. Samlet set bør QST-undersøgelserne på et givent tidspunkt når udviklingen og optimeringen er udarbejdet, kunne fungere som supplement til klinikeren, og heraf øge kvaliteten af den nuværende behandling.

6.1 Formål

I dette domæne analyseres virkningsgraden af QST ud fra et klinisk synspunkt. For at kunne danne et vurderingsgrundlag for, hvorvidt QST skal implementeres som supplement til klinikerenes vurdering, er det nødvendigt at undersøge teknologiens effektivitet og egentlige effekt.

For at kunne vurdere virkningsgraden af QST er det nødvendigt at undersøge de gavnlige og ikke-gavnlige effekter ved brug af teknologien. Denne effektvurdering skal danne grundlag for forståelsen af, hvordan QST kan fungere som supplement til klinikerenes beslutning.

Ifølge analysen omhandlende klinikerenes vurdering, er denne ikke god nok i forhold til identificering af patienter med kroniske postoperative smerter. Beslutningen bygger ikke på tilstrækkelig viden, hvoraf det er relevant at vurdere nøjagtigheden af QST. Nøjagtigheden af resultaterne fra QST skal undersøges, med henblik på at belyse hvorvidt patienter som udvikler kroniske postoperative smerter kan identificeres mere præcist ved anvendelse af QST end uden QST. Derudover vil det også være relevant at undersøge, hvor stor en andel af patienter uden kroniske postoperative smerter teknologien kan identificere. Da patienterne med kroniske postoperative smerter bør kunne identificeres præoperativt med QST som supplement, er det relevant at undersøge hvordan QST-resultaterne for patienter uden kroniske postoperative smerter og en patient med kroniske postoperative smerter adskiller sig fra hinanden. Repeterbarheden for QST undersøges ydermere for at kunne vurdere dens egnethed som et pålideligt supplement til klinikerenes beslutning.

6.2 HTA spørgsmål

Statistisk effekt:

1. *Hvordan opfylder QST-undersøgelsene statistiske parametre som kan anvendes til bestemmelse af klinisk effekt?*

Nøjagtighed:

2. *Hvordan adskiller de præoperative QST-resultater sig fra patienter med kroniske postoperative smerter og patienter uden kroniske postoperative smerter?*
3. *Hvorvidt er undersøgelser med QST repeterbare?*

6.3 Metode

Til besvarelse af dette domæne tager litteratursøgningen udelukkende udgangspunkt i den generelt skitserede metode (jævnfør afsnit 2.1.2). For at opnå viden om den kliniske effekt af QST-undersøgelsene, vil der medtages studier hvori QST-parametrenes statistiske signifikans og styrke undersøges. Ligeledes er studier der undersøger nøjagtigheden af QST-parametrene anvendt som et inklusionskriterie. Søgetermer er tilpasset hvert HTA-spørgsmål

(se appendiks ?? for de specifikke søgetermer). Til besvarelse af de opstillede HTA-spørgsmål er publicerede studier og lærebøger anvendt. Til besvarelse af HTA-spørgsmål (1) vil studiernes resultater for den statistiske forskel blive sammenlignet, sådan effekten kan bedømmes og det kan vurderes, hvorvidt QST kan bidrage til klinikerens beslutning. Dette gøres ved vurdering af styrken i QST-resultaterne der skal bedømme hvorvidt en patient vil, eller ikke vil, udvikle kroniske postoperative smerter. HTA-spørgsmål (2) besvares ved indsamling af studier som undersøger forskellen i QST-parametrene mellem knæartrosepatienter. Resultaterne fra disse studier vil blive sammenholdt og analyseret. På samme måde besvares HTA-spørgsmål (3) ved sammenholdning og analysering af studier som undersøger repeterbarheden for undersøgelse af QST-parametrene.

6.4 Statistisk effekt

I dette afsnit undersøges de statistiske parametre som kan anvendes til at undersøge QST-undersøgelsernes kliniske effekt. Først undersøges den statistiske signifikante forskel flere studier har fundet og hvilke konklusioner der kan drages ud fra denne forskel. Herudover vurderes styrken for den signifikante forskel, for at undersøge hvor megen betydning resultaterne for QST-undersøgelserne har for detekteringen for udviklingen af kroniske postoperative smerter. Ligeledes undersøges det hvilken betydning en undersøgelses sensativitet og specificitet vil have for QST-undersøgelsernes egnethed som supplement til en klinikers vurderingsgrundlag.

6.4.1 QST-undersøgelsernens statistiske styrke

Det er af flere studier fundet, at PPT, TSP og CPM kan være prædictive for udviklingen af kroniske postoperative smerter. [64] [31] Studierne baserer disse resultater på statiske analyser. For at bestemme hvorvidt der er en statistisk forskel mellem de præoperative QST-resultater for patienter uden kroniske postoperative smerter og præoperative QST-resultater for patienter med kroniske postoperative smerter kan der udregnes en p-værdi. En p-værdi er en betegnelse for sandsynligheden for at opnå et resultat der er det samme eller mere ekstremt end det der er blevet fundet i studiet. Denne definition for p-værdien gælder, hvis det antages at der ingen statistisk signifikant forskel er mellem de to datasæt. En lav p-værdi betyder hermed en lille sandsynlighed for at en funden forskel imellem to datasæt skyldes tilfældige samplingsfejl. En stor p-værdi derimod antyder, en stor sandsynlighed for, at en funden forskel skyldes tilfældige samplingsfejl. Normalt anvendes en p-værdi på 0,05 som skillelinjen, hvor værdier under 0,05 angiver, at der er fundet en statistisk signifikant forskel, mens der ved værdier over 0,05 ikke findes en signifikant forskel. [71]

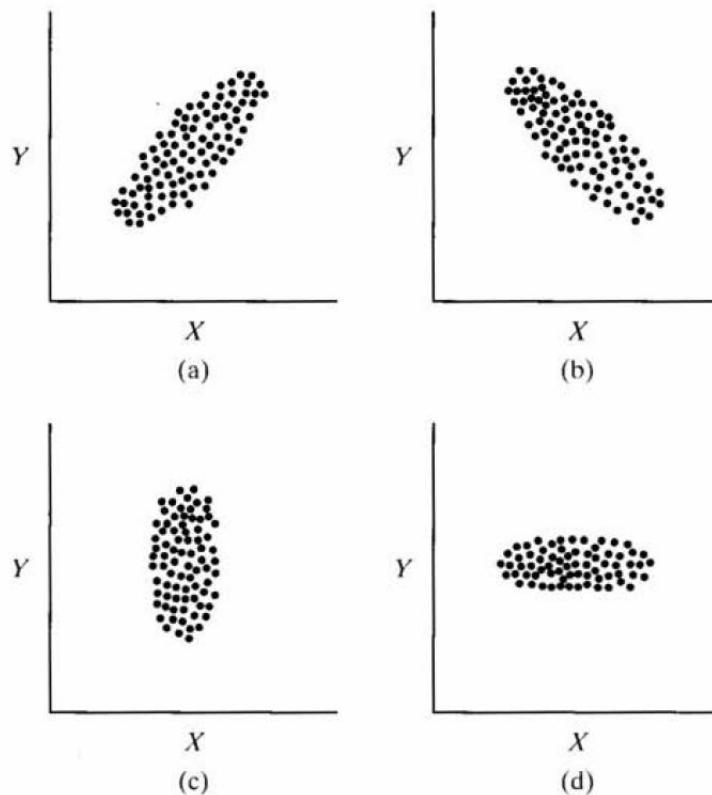
I et studie af Petersen et al., 2016 [31] blev der fundet en signifikant forskel på postoperativ smertelindring for patienter med faciliteret TSP og mindsket CPM i forhold til patienter med enten faciliteret TSP eller mindsket CPM. Disse forskelle blev i studiet vurderet signifikante på baggrund af p-værdier på henholdsvis 0,023 og 0,007. I modsætning til dette blev der fundet en forskel på postoperativ smertelindring for patienter med faciliteret TSP og mindsket CPM og patienter med normal TSP og CPM, men denne var ikke signifikant. For forskellen mellem disse to grupper var p-værdien 0,087. [31] Dette er problematisk, da det antyder, at QST-undersøgelserne ikke signifikant kan skelne mellem patienter med anormale resultater og patienter med normale resultater.

Flere andre studier har ligeledes fundet en signifikant sammenhæng mellem en af de tre QST-parametre og kroniske postoperative smerter. [58] [72] I et studie af Wright et al., 2015 [72] blev det fundet at der var en signifikant forskel på postoperativ smerte for patienter med lave præoperative PPT-værdier i forhold til patienter med højere præoperative PPT-værdier. Her blev der fundet en p-værdi på 0,002 for PPT målt ved albuen. Denne p-værdi angiver, at der er en lille sandsynlighed for at de fundne resultater skyldes en samplingsfejl, hvormed det kan indikeres at PPT kan anvendes som indikator for postoperativ smerte mellem 12 og 36 måneder efter operationen. [72] I et studie af Petersen et al., 2015 [14] blev der fundet en signifikant forskel på patienter med en faciliteret TSP og patienter med normal TSP, i forhold til udviklingen af postoperative kroniske smerter. Denne signifikante forskel blev vurderet på baggrund af en p-værdi på 0,009, hvormed sandsynligheden for at den observerede forskel skyldes samplingsfejl er på 0,9%. I studiet af Petersen et al., 2015 [14] blev CPM ligeledes undersøgt, men der blev for denne QST-parameter ikke fundet nogen signifikant forskel. Det kan udfra ovenstående udledes at flere studier har fundet, at det ved fænotypebestemmelse af patienter ud fra både PPT, TSP og CPM er muligt at finde en signifikant forskel mellem fænotyper i forhold til kroniske postoperative smerter. Det er dog problematisk at nogle studier ikke finder en signifikant forskel mellem fænotyperne. [69] Herudfra er det relevant at undersøge hvor stærk sammenhængen er mellem de præoperative QST-resultater og kroniske postoperative smerter.

Korrelationsstyrke

Den kliniske effekt af QST-undersøgelserne kan undersøges ved analyse af korrelationskoefficienterne (R-værdierne) for PPT, TSP og CPM. En korrelationskoefficient kan anvendes til at bestemme styrken af sammenhængen mellem to datasæt. Dermed undersøges det i hvilket omfang værdierne fra det ene af datasættene er afhængig af værdierne fra det andet datasæt. [71]

R-værdien er et enhedsløst tal, der kan ligge i intervallet mellem -1 og 1. Sammenhængen mellem to datasæt med en R-værdi på -1 har negativ korrelation, hvor værdierne for det ene datasæt stiger, mens værdierne for det andet datasæt falder. Hvis R-værdien for en sammenhæng er 1 vil datasættene være positivt korreleret, hvilket betyder værdierne for det ene datasæt stiger når værdierne for det andet datasæt stiger. Hvis der ingen korrelation er mellem to datasæt vil R-værdien være 0. [71] Disse korrelationer er illustreret på figur 6.1



Figur 6.1: Figuren illustrerer forskellige muligheder for korrelation mellem to datasæt. For disse grafer er Y det afhængige datasæt, mens X er uafhængig. Graf (a) illustrerer en positiv korrelation mellem X og Y , hvormed R -værdien er lig 1. På graf (b) vises negativ korrelation mellem X og Y , med en R -værdi på -1. For graf (c) og (d) er R -værdien 0, og der er dermed ingen korrelation mellem X og Y . Fra Zar, 2010 [71]

Som det ses ud fra figur 6.1 er der større korrelation mellem to datasæt jo tættere på 1 $|R|$ kommer. Hermed bestræber studier, der finder en statistisk sammenhæng mellem to datasæt, sig på, at den numeriske værdi af R for sammenhængen er så tæt på 1 som muligt. Styrken af sammenhængen mellem to datasæt kan ses i tabel 6.1.

R-værdi [numerisk]	Betydning
0,9 til 1	Meget høj korrelation
0,7 til 0,9	Høj korrelation
0,5 til 0,7	Moderat korrelation
0,3 til 0,5	Lav korrelation
0 til 0,3	Ingen korrelation

Tabel 6.1: Tabellen viser betydningen af forskellige R -værdier. R -værdierne er angivet som numeriske værdier, hvormed betydningen af værdierne gælder for både positive og negative korrelationer. Tabellen er modificeret fra Mukaka, 2012 [73]

Flere studier som har fundet en statistisk signifikant sammenhæng mellem en af det tre QST-parametre, har ligeledes undersøgt R -værdien for denne sammenhæng. For et studie

af Wylde et al., 2013 [58] blev der fundet en statistisk signifikant sammenhæng mellem præoperative PPT-resultater og udviklingen af kroniske postoperative smerter med en p-værdi på 0,008. Korrelationskoefficienten for denne sammenhæng blev fundet til 0,37. Hermed er sammenhængen mellem præoperative PPT-resultater og kroniske postoperative smerter lav, og næsten i en størrelsesorden hvor der ingen korrelation er (jævnfør tabel 6.1). Denne lave R-værdi er en tendens der er generel for studier, der har fundet en statistisk signifikant sammenhæng mellem en af de tre QST parametre og kroniske postoperative smerter. Eksempelvis er R-værdien for studiet af Petersen et al., 2016 [31], hvor der findes en sammenhæng mellem præoperativ PPT og postoperativ smertelindring, på -0,216. Udfra tabel 6.1 indikerer denne R-værdi at der ikke er nogen korrelation imellem de to datasæt. Ligeledes er R-værdien fra et studie af Petersen et al., 2015 [14] for sammenhængen mellem TSP og postoperativ kronisk smerte på 0,24. Heller ikke denne R-værdi viser en korrelation. Det at alle af de undersøgte studier har vist lav til ingen korrelation (0 til 0,5), antyder at den individuelle linære sammenhæng mellem de tre QST-parametre og kroniske postoperative smerter er dårlig. Det er i studiet af Petersen et al., 2016 [31] ikke undersøgt korrelationen mellem faciliteret TSP og mindsket CPM sammen og postoperative kroniske smerter, men dette vil kunne gøres ved anvendelse af en mutibel regressionsanalyse. [71] Hermed vil det være muligt at undersøge om styrken af den linære sammenhæng er stærkere for TSP og CPM samlet end individuelt.

Sensitivitet og specificitet

For at en kliniker vil kunne anvende QST-parametrene til at fænotypebestemme patienter med knæartrose, er det nødvendigt for klinikeren at vide hvor specifik og sensitiv QST-undersøgelserne er. Specificitet og sensitivitet angiver hvor god en undersøgelse er til at finde sande negative og sande positive patienter. Fremadrettet betegnes positive resultater som resultater der antyder central sensibilisering. Dette vil sige at et positivt resultat for PPT er en lav PPT-værdi, mens det for TSP er en høj TSP-værdi og for CPM er en lav CPM-værdi [31]. Hermed vil en patient som har et positivt resultat af undersøgelserne være centralt sensibiliseret.

Resultater fra en undersøgelse kan opdeles i fire kategorier; sande positive (SP), falske positive (FP), sande negative (SN) og falske negative (FN). Disse fire resultater er illustreret i tabel 6.2.

Som det ses ud fra tabel 6.2 kan undersøgelser vise både falsk positive og falsk negative resultater. Disse falske resultater er problematiske, idet resultaterne betyder patienten risikerer kan få den forkerte behandling [75]. For knæartrosepatienter vil falsk positive resultater betyde at patienten ikke vil blive tilbuddt en TKA-operation, selvom denne ikke har central sensibilisering. Ligeledes vil falsk negative resultater betyde at en patient med central sensibilisering vil få en TKA-operation, hvorefter denne patient har betydeligt større risiko for

		Sygdom	
		Positiv	Negativ
Testresultater	Positiv	Sand positiv	Falsk positiv
	Negativ	Falsk negativ	Sand negativ

Tabel 6.2: Tabellen viser de fire mulige resultater fra en undersøgelse. Modificeret fra Parikh et al., 2008 [74]

at udvikle kroniske smerter end andre patienter. En undersøgelses sensitivitet og specificitet kan anvendes til at undersøge risikoen for falske resultater.

Den matematiske definition af sensitivitet er:

$$\text{Sensitivitet} = \frac{SP}{SP + FN} \quad (6.1)$$

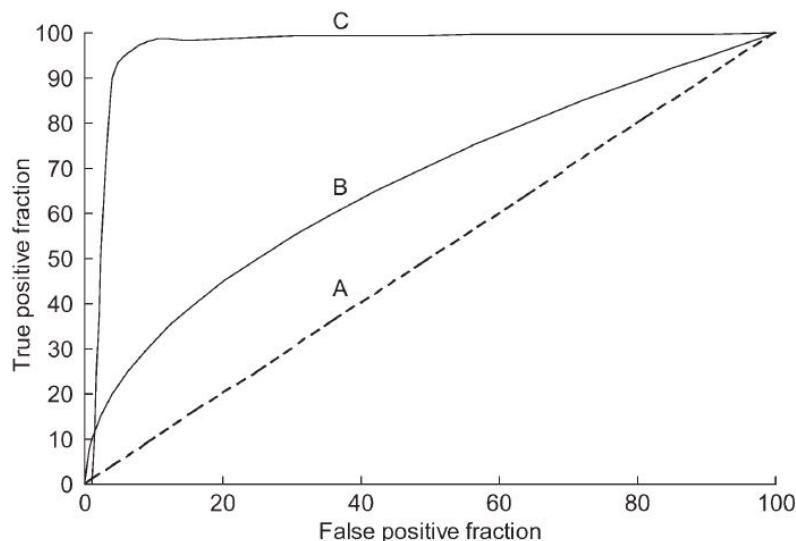
Herudfra kan det ses at sensitiviteten af en undersøgelse vil stige når antallet af falske negative resultater falder. En undersøgelse med en sensitivitet på 100% vil korrekt identificere alle patienter med sygdommen. Hvis undersøgelsen har en sensitivitet på mindre end 100% vil en del af de patienter som har sygdommen, have falsk negative resultater og hermed blive fejldiagnosticeret. Sensitivitet er dermed et udtryk for hvor stor en andel af patienterne med en sygdom undersøgelsen er i stand til at detektere. [75]

Specificitet er det modsatte af sensitivitet, hvilket vil sige en undersøgelses specificitet er et udtryk for hvor mange patienter som ikke har sygdommen undersøgelsen korrekt vil være i stand til at identificere [75]. Den matematiske definition på specificitet er:

$$\text{Specificitet} = \frac{SN}{SN + FP} \quad (6.2)$$

Dette betyder at en undersøgelses specificitet stiger når antallet af falske positive resultater falder. [75]

Ideelt set vil en undersøgelse have både en sensitivitet og specificitet på 100%, hvormed undersøgelsen altid vil identificere patienter med sygdommen som positive og patienter uden sygdommen som negative. Denne type undersøgelse er i de fleste tilfælde urealistiske, hvormed det kan være nødvendigt at lave et kompromis mellem sensitivitet og specificitet. Dette betyder at en undersøgelse med en høj sensitivitet vil have en lav specificitet, og omvendt for en undersøgelse med en høj specificitet. Om en undersøgelse skal have en høj sensitivitet eller en høj specificitet afhænger af sygdommen der undersøges for, og de etiske konsekvenser for hver af de to falske resultater (dette undersøges nærmere for QST-undersøgelser i kapitel 10). Der er på nuværende tidspunkt ikke publiceret data omkring sensitiviteten og specificiteten for QST-undersøgelserne. [58] Disse data er essentielle for om QST-undersøgelserne kan anvendes som supplement til klinikerenes vurderingsgrundlag, idet det ud fra sensitiviteten og specificiteten kan vurderes hvor stor vægt klinikeren skal lægge i resultater fra undersøgelserne. På figur 6.2 illustreres tre muligheder for sensitivitet og specificitet:



Figur 6.2: Figuren illustrerer tre mulige sammenhænge mellem sensitivitet og specifitet, når cut-off værdien for undersøgelsen ændres. Op af y-aksen er den sande positive brøkdel (sensitiviteten) angivet, mens den falske positive brøkdel (100-specifiteten) er hen ad x-aksen. Linje C viser plottet for en ideel undersøgelse, mens linje B viser det typiske plot for en undersøgelse som anvendes normalt i klinisk praksis. Den stippled linje, A, viser linjen for nul diskrimination. Fra Lalkhen and McCluskey, 2008 [75]

Den stippled linje, A, som vises på figur 6.2, angiver linjen for nul diskrimination. Dette betyder at undersøgelser hvis plot ligger på denne linje ikke kan skelne mellem sande positive og sande negative, og resultater fra undersøgelsen har 50% risiko for at være forkerte. Arealerne under kurverne angiver præcisionen for en undersøgelse, hvor en ideel undersøgelse (linje C) har et areal under kurven på 1 mens nul diskriminationslinjen (linje A) har et areal under kurven på 0,5.

Udfra dette vil QST-undersøgelserne, før disse kan være anvendelige for en kliniker, skulle have en præcision der er højere end 0,5 og så tæt på 1 som muligt. Hvis QST-undersøgelserne ikke har denne præcision vil disse være svære for klinikeren at anvende, hvormed det er nødvendigt at undersøge sensitivitet og specifitet for undersøgelserne.

6.5 Nøjagtighed

I følgende afsnit vil forskellen i QST-resultater undersøges for patienter som udvikler kroniske postoperative smærter, og patienter som ikke gør. Ligeledes vil QST-undersøgelsernes nøjagtighed blive beskrevet, både i forhold til dets resultater, men også i forhold til teknologiens relibilitet. Dette er for at kunne vurdere egentningen af QST-undersøgelserne, som et brugbart supplement.

6.5.1 Patientgruppering på baggrund af QST-resultater

Det forsøges at skabe en præoperativ fænotypebestemmelse, som indikerer hvorvidt en patient er disponeret for at udvikle kroniske postoperative smærter. Som nævnt i kapitel 5 er der en indikation på at nedsat PPT, forhøjet TSP og nedsat CPM er de diagnostisk relevante QST-

parametre, til at kunne skabe den omtalte smerteprofil.

Studiet af Suokas et al., 2012 [48] har undersøgt forskellige studiers PPT-resultater for både raske kontrolpersoner og personer som lider af knæartrose. Studierne undersøgt af Suokas et al., 2012 [48] bestemte PPT ud fra forskellige anatomiske placeringer, eksempelvis, på det påvirkede knæ, under det påvirkede knæ samt væk fra det påvirkede knæ. For patienter som led af knæartrose, var henholdsvis den laveste og højeste gennemsnitlige PPT-værdi på 177 kPa (\pm 98) og 512 kPa (\pm 221), hvilket var lavere end hos de raske kontrolpersoner. De raske kontrolpersoner opnåede gennemsnitlige PPT-værdier på imellem 333 kPa (\pm 82) og 1098 kPa (\pm 199). [48] Denne indikation på, at personer med knæartrose har en lavere PPT-værdi end raske personer, er ligeledes vist i studiet af Wylde et al., 2013 [58], som testede PPT på det påvirkede knæ, samt på underarmen. De raske forsøgspersoner opnåede i gennemsnit PPT-resultater på henholdsvis 405 kPa på knæet og 339 kPa på underarmen. Knæartrosepatienterne havde i studiet af Suokas et al., 2012 [48], lavere PPT-resultater end de raske kontrolpersoner. Den gennemsnitlige PPT-værdi for knæartrosepatienterne var henholdsvis 155 kPa på knæet og 171 kPa på underarmen. [58]

Studie	Kontrol patientgruppe: PPT [kPa]	Knæartrose patientgruppe: PPT [kPa]
Suokas et al., 2012 [48]	333 (\pm 82) til 1098 (\pm 199)	177 (\pm 98) til 512 (\pm 221)
Wylde et al., 2013 [58]	405 (knæ) og 339 (underarmen)	155 (knæ) og 171 (underarmen)

Tabel 6.3: I tabellen ses resultaterne vedrørende PPT-målinger på henholdsvis raske person og knæartrose patienter.

Resultaterne præsenteret i studierne af Suokas et al., 2012 [48] og Wylde et al., 2013 [58], som ses i tabel 6.3, viser at der imellem raske og knæartrosepatienter er en signifikant forskel på gennemsnitlige PPT-værdier. Der ses heraf en tendens til at knæartrosepatienterne kan modstå mindre tryk førend sensationen af stimulus opfattes som smerte, end raske personer.

QST bliver ligeledes benyttet af Petersen et al., 2015 [14] og Wright et al., 2015 [72], men til at undersøge forskellen af PPT-resultater knæartrosepatienter imellem. Wright et al., 2015 [72] inddelte patienterne som havde undergået en TKA-operation i grupper; en gruppe med moderat til kraftig smerte mindst 12 måneder efter operationen (Gruppe A) og en gruppe uden smerter mindst 12 måneder efter operationen (Gruppe B). Gruppe A havde gennemsnitligt PPT-værdier på 282 kPa ved knæet og på 314 kPa ved den distale albue. Gruppe B havde gennemsnitligt PPT-værdier på 416 kPa ved knæet og på 454 kPa ved den distale albue. Studiet af Petersen et al., 2015 [14] viste ikke samme grad af spredning i resultaterne mellem grupperne med og uden kronisk postoperativ smerte, men viste samme tendens som Wright et al., 2015 [72] grupperne imellem. Gruppen i studiet af Petersen et al., 2016 [31] med lave kroniske postoperative smerter havde en gennemsnitlig PPT-værdi på henholdsvis 600 ± 25 kPa ved det påvirkede knæ og 460 ± 10 kPa på armen. Gruppen med høje kroniske postoperative smerter havde en PPT-værdi på 550 ± 50 kPa ved det påvirkede knæ og 460 ± 20 kPa på armen. [14]

Studie	Lav smerte gruppe: PPT [kPa]	Høj smerte gruppe: PPT [kPa]
Wright et al., 2015 [72]	416 (knæ) og 454 (albue)	282 (knæ) og 314 (albue)
Petersen et al., 2015 [14]	600 ± 25 (knæ) og 460 ± 10 (arm)	550 ± 50 (knæ) og 460 ± 20 (arm)

Tabel 6.4: I tabellen ses resultaterne vedrørende PPT-målinger på henholdsvis en gruppering med lave og høje kroniske postoperative smerter.

Resultaterne præsenteret i studierne af Wright et al., 2015 [72] og Petersen et al., 2015 [14], som ses i tabel 6.4, viser at der blandt knæartrosepatienter med forskellig grad af kronisk postoperativ smerter, er en forskel i deres PPT-værdier. På baggrund af resultaterne opnår knæartrosepatienter med høje kroniske postoperative smerter, lavere PPT-resultater, end knæartrosepatienter med lave kroniske postoperative smerter. [72] [14]

I et studie af Vaegter and Graven-Nielsen, 2016 [76] undersøges forskellige smertemoduleringers egenskaber til at kunne fænotypebestemme patienter i forhold til kroniske smerter. Studiet undersøger påvirkningen af QST-parametrene TSP og CPM, på kroniske smertepatienter. Resultaterne fra studiet viser, at kvindelige patienter med nedsat CPM faldt 11,6% ± 19,3% fra det først målte PPT-resultat, og at mandlige patienter med nedsat CPM faldt 3,6% ± 17,1% fra det først målte PPT-resultat. Studiets resultater vedrørende TSP blev opgivet i en VAS ratio for VAS3 over VAS1. VAS3 bestod af gennemsnittet af ottende og niende stimulirespons og VAS1 bestod af gennemsnittet af første til fjedre stimulirespons. Resultaterne for både de kvindelige og mandelige patienter med faciliteret TSP var en VAS-ratio på 1,7 ± 0,4. Faciliteret TSP og nedsat CPM er påvist at kunne prædiktere kroniske smerte hos patienter der har gennemgået torakotomi og abdominal kirurgi. [76]

Studier af Petersen et al., 2016 [31] og Petersen et al., 2015 [14] er det undersøgt hvordan TSP og CPM har indflydelse på en patients kroniske postoperative smerter. I studiet af Petersen et al., 2016 [31] blev det bekræftet at patienter med faciliteret TSP og nedsat CPM var den patientgruppering med fleste kroniske postoperative smerter. I studiet blev det arbitrært bestemt at faciliteteret TSP var resultater over gennemsnittet, og at nedsat CPM var resultater under gennemsnit. CPM blev i studiet bestemt ved at trække PPT-resultat fra CPM-målingen fra det målte PPT-resultat forud for testen, og var gennemsnitligt 5,40 ± 1,05 kPa. Grupperingen med nedsat CPM havde gennemsnitligt resultatet -2 ± 0,5 kPa. TSP blev i studiet bestemt ved at trække VAS2 som værende gennemsnittet af måling [8,...,10] fra VAS1 som værende gennemsnit af måling [1,...,4] og var 1,55 ± 0,17. Grupperingen med faciliteret TSP havde gennemsnitligt resultatet 3 ± 0,5.

Studie	Gruppering med nedsat CPM	Gruppering med faciliteret TSP
Vaegter and Graven-Nielsen, 2016 [76]	-11,6 ± 19,3 % (kvinder) -3,6 ± 17 % (mænd)	1,7 ± 0,4 (kvinder og mænd)
Petersen et al., 2016 [31]	-2 ± 0,5 kPa	3 ± 0,5

Tabel 6.5: I tabellen ses resultaterne vedrørende CPM og TSP målinger på gruppering med nedsat CPM og faciliteret TSP.

Resultaterne præsenteret i studierne Vaegter and Graven-Nielsen, 2016 [76] og Petersen et al., 2016 [31], som ses i tabel 6.5, viser at kroniske smertepatienter har nedsat CPM og faciliteret TSP. Det påvises i studierne at patienter med disse tilstand har signifikant flere kroniske smerter. [76] [31]

Ovenstående resultater omhandlende patientgruppering for QST-parametrene PPT, TSP og CPM varerier tydeligt. Det ses af resultaterne at det er muligt ved benyttelse af QST, at se forskel på patienter uden central sensibilisering og patienter med. Det kan yderligere ses på resultaterne at der imellem de forskellige studiers resultater ikke er nogen eksakt konsistens, de viser dog samme tendens. Dette kan være en indikation for forskelligt anvendt udstyr, samt undersøgelsens metode. Herfor skal man udføre QST ens alle gange og med samme udstyr før det giver mening at lave et normativt dataset. Et normativt dataset til inddeling af patienter i grupperinger, med tilhørende udførelig metode til undersøgelsen, skal udarbejdes førend patienter kan klassificeres som værende i en anormal tilstand. Ovenstående indikerer, at resultaterne for PPT, TSP og CPM varierer imellem knæartrosepatienter, og at disponerede patienter for kroniske postoperative smerter har lavere PPT, faciliteret TSP og nedsat CPM.

6.5.2 Repeterbarhed for QST

I et studie af Graven-Nielsen et al., 2015 [77] er repeterbarheden for manuelt udførte PPTundersøgelser blevet undersøgt. De 136 forsøgspersoner, der indgik i studiet, blev undersøgt ved brug af et trykalgometer fra Somedic. Forsøget blev udført på låret (quadriceps) og på overarmen (biceps brachii) i forsøgspersonernes dominante side. Studiet var struktureret i to sessioner med minimum en uges mellemrum. Forsøgets resultater viste, at inter-korrelationskoefficienten (ICC) mellem de målte data for de to sessioner var 0,89 for ben og 0,87 arme. Begge disse værdier er i studiet defineret som værende høje, da de overskridt den fastsatte tærskelværdi på 0,75. Analysen af resultaterne viste endvidere en bias både for ben og arme i form af en forskel mellem de beregnede middelværdier for de to sessioner. Det samme studie undersøgte repeterbarheden for PPT-undersøgelser udført med computerstyret cuff-algometri. Til denne undersøgelse blev et cuff-algometer fra Nocitech placeret henholdsvis omkring læggen og overarmen i den non-dominante side. Forsøgspersonerne skulle under forsøget kvantificere deres smerte ved hjælp af en elektronisk VAS-tabel. Når smerten blev uudholdelig skulle forsøgspersonerne selv trykke på en knap, der stoppede trykpåvirkningen i cuff-algometeret, hvorefter forsøget var afsluttet. Resultaterne viste en interkorrelationskoefficient på 0,79 for benet og 0,85 for armen, hvilket igen i dette studie er defineret som høje korrelationer. Ligesom for den manuelle PPT-undersøgelse viste dette forsøg en systemisk fejl mellem de to sessioner, men kun for målingerne på armen.

I et litteraturstudie af Kennedy et al., 2016 [78] blev repeterbarheden for CPM-undersøgelser på forskellige områder af kroppen analyseret. Analysen var baseret på 10 studier, hvoraf fem studier anvendte PPT som teststimuli. Typen af konditionerede stimuli varierede imellem de fem studier. I et studie blev den opfølgende test lavet under samme session som den primære, imens der i tre andre studier blev udført en opfølgende test i løbet af to til 10 dage. I det sidste studie blev der både foretaget en opfølgende test i samme session som den primære og yderligere en opfølgning tre dage senere. Kennedy et al., 2016 [78] opdelte studiernes resultater i henholdsvis repeterbarhed for teststimuli og for konditioneret stimuli. Det fremgår, for forsøgene, hvor den opfølgende test er udført i samme session som den primære, at ICC ligger mellem 0,82 og 0,87 for teststimuli (PPT), hvilket overskridt grænsen for høj korrelation på 0,75. For studierne, der har afholdt to uafhængige sessioner ligger ICC i intervallet fra 0,65 til 0,79 og defineres derfor som værende god til høj. For de konditionerede stimuli, hvor den opfølgende test blev lavet i samme session som den primære, lå ICC mellem 0,60 og 0,94. For studierne, der udførte den opfølgende test i en separat session var ICC i et

interval fra 0,61 til 0,82.

Et studie af Imai et al., 2016 [65] undersøgte ligeledes, hvordan CPM-undersøgelsers repesterbarhed påvirkes ved ændring af test- og konditionerede stimuli. I studiet indgik 26 raske mænd. Hver forsøgsperson gennemgik to identiske sessioner med højst tre ugers mellemrum. Der blev anvendt fire forskellige typer teststimuli, hvoraf de to var baseret på tryk (manuel- og cuff-algometri). Trykket blev påført med et algometer fra Somedic og en manchet fra Nocitech. Både det håndholdte og cuff-algometeret var placeret på underbenet ved forsøgene. Den konditionerede stimuli blev påført kontralateralt for teststimuli og var udgjort af cold pressor threshold (CPT) og cuff-algometeret. I studiet er ICC-værdierne for forsøgene med trykbaseret teststimuli henholdsvis 0,49 og 0,44 for CPT, mens de for cuff-algometri er 0,04 og 0,53.

I studiet af Graven-Nielsen et al., 2015 [77] blev TSP undersøgt i forlængelse af de cuff-baserede tests af PPT og smertetolerance (PTT). Undersøgelsen foregik ved at cuff-algometeret blev pustet op til et tryk svarende til den fundne smertetolerance 10 gange af to sekunders varighed. Resultaterne for studiet viste en ICC på 0,60 for benet og 0,43 for armen.

Flere studier har undersøgt repesterbarheden for udførelsen af PPT- TSP- og CPM-undersøgelser. På baggrund af resultaterne kan det ses, at der generelt forekommer en høj ICC for PPT-undersøgelser baseret på de definerede tærskelværdier i de respektive studier. For CPM-undersøgelser forekommer der generelt en større variation i resultaterne. ICC-værdierne for TSP fundet af Graven-Nielsen et al., 2015 [77] er i intervallet middel til god, men dette resultat kan med fordel underbygges af flere studier. Det er ligeledes væsentligt for vurderingen af den samlede behandling, hvilke tiltag der er mulige, og hvor stor effekten er af disse, hvis QST kan identificere patienter som har en forhøjet risiko for at udvikle kronisk smerte efter en TKA-operation.

6.6 Delkonklusion

Der foreligger endnu ikke nok viden om QST-undersøgelsernes samlede effekt til at vurdere hvorvidt disse vil kunne anvendes som supplement til en klinikers vurderingsgrundlag. Det antydes af studier, at der er en statistisk signifikant sammenhæng mellem QST-parametrene og kroniske postoperative smerter, men denne sammenhæng er ikke særlig stærk. Herfor antydes det at andre parametre end QST-parametrene har betydning for en patients udvikling af kroniske postoperative smerter. Ligeledes er det nødvendigt at undersøge sensitiviteten og specificiteten for QST-undersøgelserne, hvilket kan gøres efter fastsættelsen af normative datasæt for undersøgelserne. Det antydes af studier at det er muligt at fænotypebestemme knæartrosepatienter, men der findes ingen klar opdeling imellem patienter uden kroniske postoperative smerter og patienter med kroniske postoperative smerter, idet spredningen for de to grupper ud fra flere studier overlapper hinanden. Ud fra studier der har undersøgt repesterbarheden for QST-parametrene er der fundet en god repesterbarhed for PPT og TSP, mens der er en større varians for CPM. Herudfra vil QST-undersøgelserne, hvis de implementeres på nuværende tidspunkt, have en god repesterbarhed, men det er tvivlsomt hvor meget vægt der kan lægges på resultaterne for QST-undersøgelserne idet præcisionen for undersøgelserne endnu ikke er blevet bestemt.

7.1 Formål

I dette domæne analyseres hvilke sikkerhedsmæssige konsekvenser, der kan forekomme ved implementering og brug af QST. Teknologien bør være sikker for både patienten og brugeren. Derfor er det nødvendigt at undersøge eventuelle sikkerhedsmæssige risici. Denne undersøgelse danner grundlag for en vurdering af hvorvidt QST er sikker at benytte, og deraf eventuelle konsekvenser ved brugen.

Patientsikkerhed undersøges, da patienterne eksponeres for tryk ved QST, hvorfor det er nødvendigt at kende til eventuelle sikkerhedsrisici ved brugen af denne metode.

Såfremt implementeringen og brugen af QST er forbundet med sikkerhedsmæssige konsekvenser, skal det undersøges hvilke sikkerhedsmæssige foranstaltninger, der bør tages. Dette gøres for at sikre, at patienten ikke udsættes for unødige farer ved brug af QST. Ved identificering af sikkerhedsrisici og eventuelle sikkerhedsforanstaltninger er det muligt at imødegå nogle af konsekvenserne ved implementering af QST og hermed danne et bedre grundlag for vurdering om, hvorvidt QST skal implementeres.

7.2 HTA spørgsmål

Patientsikkerhed:

1. *Hvilke sikkerhedsmæssige patientrisici kan forekomme ved benyttelsen af QST-undersøgelserne?*

Sikkerhedsforanstaltninger:

2. *Hvilke sikkerhedsforanstaltninger skal foretages ved benyttelsen af QST?*

7.3 Metode

Til besvarelse af dette domæne tager litteratursøgningen udelukkende udgangspunkt i den generelle skitserede metode (jævnfør afsnit 2.1.2). I sikkerhedsdomænet vil der hovedsageligt blive søgt efter kilder omhandlende QST-undersøgelsernes påvirkning samt eventuelle skader på forsøgspersoner. Studierne skal have fokus på rapporteringen af, hvordan teknologien påvirker forsøgspersonen. Studier, der ikke dokumenterer påvirkningen af QST på forsøgspersoner, vil derfor ikke blevet medtaget. Det blev i kapitel 5, bestemt at fokusere på QST-parametrene, PPT, TSP og CMP, udført med mekanisk trykpåvirkning. For at besvare HTA-spørgsmål (1) vurderes det hvorvidt disse undersøgelser er sikre for forsøgspersonen. Dette gøres ved at undersøge grænser for, hvad hud og væv kan modstå af mekanisk trykpåvirkning. Den fundne grænse sammenlignes med hvad en forsøgsperson kan blive udsat for ved en QST-undersøgelse for at kunne vurdere, om denne påvirkning kan påføre forsøgspersonen skade. HTA-spørgsmål (2) undersøges ved at søge efter studier, der sammenholder forskellige QST-systemer og protokoller for derudfra at kunne undersøge hvor

i undersøgelsen, der kan opstå risiko for skader og hvordan disse kan forebygges. Ligeledes vil dette kunne give viden om, hvordan der kan sikres korrekt anvendelse af teknologien.

7.4 Patientsikkerhed

Det vil i følgende afsnit blive undersøgt, hvilke fysiske grænser hud og væv har overfor trykpåvirkning, samt hvilken trykpåvirkning en patient bliver utsat for ved en QST-undersøgelse. Dette gøres for at kunne vurdere om trykpåvirkningen ved QST-undersøgelser kan udsætte patienter for en sikkerhedsmæssig risiko.

7.4.1 Sikkerhedsmæssige risici for patienter

Det er ifølge internationale retningslinjer for patientsikkerhed bestemt, at fagpersoner i bedste evne og hensigt skal behandle med patienters helbred som førsteprioritet [79]. Dette er en af mange retningslinjer, som har til formål at udbrede et internationalt budskab om, at der til enhver tid skal overvejes, hvorvidt en patient kan bringes i fare eller påføres skade, som resultat af behandling. Disse retningslinjer er således bestemt for, at sikre overholdelse af etiske principper i forhold til behandling af patienter eller ved forskning, der inddrager forsøgspersoner. Da det undersøges, hvorvidt QST kan implementeres på ortopædkirurgiske afdelinger i Region Nordjylland, skal det overvejes, om QST overholder internationale såvel som de danske retningslinjer for patientsikkerhed. [79]

QST påfører bevidst patienter smerte, hvoraf det undersøges, hvorvidt denne smerte er acceptabel i forhold til, om det pådrager patienten skader. Internationale retningslinjer proklamerer, at en given undersøgelse altid skal underlægges klinikerenes viden og bevidsthed om at sikre patientens helbred, velfærd og rettigheder. Det pointeres ligeledes, at selvom forsknings primære mål er at finde ny viden, må forskningens formål aldrig overskygge patientsikkerheden. Udbytte heraf skal derfor altid være af større betydning end den sikkerhedsrisiko, det kan udsætte patienten for. [79] De danske nationale kliniske retningslinjer (NKR) for patientsikkerhed er opsat af Sundhedsstyrelsen, og henvender sig primært til det sundhedsfaglige personale indenfor den danske sundhedssektor. Her udgør retningslinjerne et sundhedsfagligt beslutningsværktøj, som skal sikre, at udredning, behandling, pleje og rehabiliteringen i sektoren er ensartet og af høj kvalitet. [80] [81]

På baggrund af teknologianalysen i kapitel 5 er der udvalgt tre undersøgelsesparametre vedrørende QST, der undersøger PPT, TS og CPM. Undersøgelsen af QST-parametrene udsætter patienten for mekanisk tryk. Det undersøges derfor, hvilke fysiske grænser hud og væv har overfor trykpåvirkning og hvornår et givent tryk kan medføre skade på kroppen.

Mekanisk trykpåvirkning

Ved mekanisk påvirkning af tryk vil materialer deformeres, hvis kraften overstiger deres flydegrænse. Materialet vil tilmed brydes, hvis kraftpåvirkningen fortsætter og overstiger brudstyrken. Materialer som hud og blødt væv har en vis form for elasticitet, men vil ligeledes deformeres ved en kraftpåvirkning og destrueres, når cellerne i kroppen ødelægges. Dette vil ses som blodansamlinger og sår på hud og væv. Skader som følge af tryk afhænger af størrelsen på kraften og arealet af området som påvirkes. Trykket følger forholdet $P = \frac{F}{A}$, hvor P er trykket, F er kraften og A er arealet som påvirkes. Arealet som påvirkes har derfor stor betydning for trykket, da trykket vil falde i takt med et større areal påvirkes af

samme kraft. Et studie af Ní Annaidh et al., 2012 [82] har undersøgt mekaniske egenskaber ved menneskehud. Undersøgelsen har anvendt samples af menneskehud fra ryggen som er blevet testet i et apparatur der kan strække huden. Elasticiteten af huden er blevet målt løbende og indtil huden nåede sin brudstyrke. Brudstyrken blev bestemt til $21,6 \pm 8,4 \text{ MPa}$. Dette stemmer overens med et studie af Jussila et al., 2005 [83], der finder en brudstyrke på 18 MPa . Ydermere har studier undersøgt effekten af påvirkning af tryk over en længere periode. Sanders et al., 1995 [84] har sammenholdt forskellige studier og fundet, at skader på hud og muskelvæv ligeledes opstår ved en svagere kraftpåvirkning, hvis påvirkningen sker over længere tid. I studiet findes det, at der sker skader på hud og underliggende muskelstrukturer ved tryk på 13 kPa ved påvirkning i to timer. Dette skyldes at et tryk på 13 kPa er over det systoliske tryk, hvorved der lukkes af for blodgennemstrømningen i det trykpåvirkede område. Som følge deraf opstår der ved påvirkning i seks timer således komplet muskelnekrose. [84] Nogle QST-protokoller anvender cuff-algometri til PPT-tests, hvor det påvirkede areal omhandler et større område end 1 cm^2 som ved det håndholdte trykalgometre.

Overholdelse af skadegrænser

Der kan opstilles bestemte grænser for, hvad hud og muskelvæv kan modstå i forhold til påvirkning ved mekanisk tryk. Disse grænser kan sammenlignes med hvad en patient påvirkes med ved en QST-undersøgelse.

Ifølge Rolke et al., 2006 [85], som en del af QST-protokollen fra German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS), bliver en patient ved PPT-testen i en QST-undersøgelse, maksimalt udsat for et mekanisk tryk på 2000 kPa af et håndholdt algometer, på et område af 1 cm^2 . Dette er mindre end den påvirkningen på $21,6 \pm 8,4 \text{ MPa}$, som vævet kunne modstå, som det blev fundet af Ní Annaidh et al., 2012 [82] og Jussila et al., 2005 [83]. Det er dog over 13 kPa , som ifølge Sanders et al., 1995 [84] kan påføre muskel- og vævsskader. Dette er kun ved trykpåvirkning i seks timer, hvor trykpåvirkning ved QST-undersøgelsen kun tager omkring 40 sekunder [85]. Ved anvendelse af et cuff-algometer kan der påvirkes et større område af patienten, end ved et håndholdt trykalgometer. Et studie af Graven-Nielsen et al., 2016 [86] anvender et cuff-algometer der dækker et op til 13 cm bredt område, hvor der er fastsat en maksimal trykgrænse på 100 kPa , hvilket vil resultere i en lavere trykpåvirkning da manchettens areal er større end trykalgometerets areal. Dette er dog ikke et sikkerhedsmæssigt problem da trykpåvirkning stadig ikke overskrider den fastsatte grænse på 2000 kPa som opsat af DFNS. Den største forskel kan ske i patientens opfattelse af påvirkningen, da denne ikke påvirkes på et lille område, som 1 cm^2 ved håndholdt algometer, som ved et cuff-algometer som dækker hele vejen omkring et legeme.

7.5 Sikkerhedsforanstaltninger

Da det i ovenstående afsnit ikke blev fundet sikkerhedsrisici ved anvendelsen af QST, bør der umiddelbart ikke tages nogle sikkerhedsforanstaltninger.

7.6 Delkonklusion

Af QST-protokollen udarbejdet af DFNS fremgår det, at det maksimale mekaniske tryk, en patient bliver udsat for, er 2000 kPa , hvilket overskrider grænsen for muskelskade fundet i

et studie. Da denne grænseværdi er fundet efter trykpåvirkning i seks timer og da QST-undersøgelsen udføres på cirka 40 sekunder vurderes det imidlertid, at der ikke vil opstå skader på patienter, og i så fald vil skaderne forbundet hermed vil være minimale. Dermed overholdes de nationale og internationale retningslinjer for patientsikkerhed, hvilket medfører at QST-undersøgelserne ikke pådrager patienter skader. Udbyttet af QST-undersøgelsen er større end de sikkerhedsmæssige risici, patienten udsættes for. Dette sikrer, at QST-undersøgelserne på en sikker måde bidrager til klinikerens vurderingen af, hvorvidt patienten skal have foretaget en TKA-operation.

8.1 Formål

I dette domæne undersøges det, hvordan implementering af QST-undersøgelserne på ortopædkirurgiske afdelinger vil påvirke personalets arbejdsgang og daglige opgaver. Implementering af en ny teknologi kan medføre ændringer i intern kommunikation på afdelinger og personale imellem, hvorved det skal undersøges, hvilke ændringer dette vil medføre. Dette indeholder et organisatorisk aspekt, da ændringer i kommunikation og arbejdsgange påvirker, hvordan sygehusledelse og personale skal prioritere tid og arbejdskraft. Dette kan medføre en ændring i antallet af daglige patientkonsultationer, ændring i arbejdsopgaver samt allokering af personale.

Ligeledes skal det undersøges, hvilke tiltag der bør tages forud for implementeringen af QST, da korrekt anvendelse af en ny teknologi kan være vanskeligt at sikre, hvis personalet ikke introduceres grundigt hertil. Det undersøges derfor, i hvilket omfang oplæring vil være nødvendigt for at sikre korrekt og sikker brug af QST. Ved implementering af QST vil der tilføjes en ny undersøgelsesmetode til afdelingen, som muligvis vil kræve regulær vedligeholdelse for at sikre, at udstyret kan anvendes korrekt og ikke udsætter patienter for sikkerhedsmæssige risici. Dermed er det væsentligt at undersøge behovet for vedligeholdelse af QST-systemerne.

8.2 HTA spørgsmål

Organisatoriske ændringer:

1. *Hvordan påvirker QST arbejdsgangene og intern kommunikation på ortopædkirurgisk afdeling?*
2. *Hvilke overvejelser skal der tages forbehold for, førend en teknologi bliver anvendt korrekt?*

Oplæring og vedligeholdelse:

3. *Hvorvidt kræves der efteruddannelse af personalet i forbindelse med anvendelse af QST?*
4. *I hvilken grad er vedligeholdelse af QST-systemer påkrævet?*

8.3 Metode

Til besvarelse af dette domæne tager litteratursøgningen udelukkende udgangspunkt i den generelle skitserede metode (jævnfør afsnit 2.1.2) I domænet er litteratursøgningen også udbredt til ikke udelukkende at søge materiale i videnskabelige databaser. Dette er nødvendigt, da analysen omhandler den nuværende organisationsstruktur samt behandlingsforløbet for TKA-operationer. Viden herom er tilgængelig gennem RN's hjemmeside, som har specifikt materiale om interne strukturer og Aalborg Universitetshospitals (AAUH) behandlingsforløb for TKA-operationer. Der er desuden inddraget grå litteratur i form af en mailkorrespondance

med producenter af QST-udstyr. Ydermere er den ortopædkirurgiske afdeling på Aalborg Universitetshospital Farsø besøgt, hvor en patientkonsultation i et TKA-behandlingsforløb blev observeret.

Analysen redegør for HTA-spørgsmål (1) bestående i det nuværende behandlingsforløb for TKA-operationer og undersøger hvor implementering af QST vil være mest hensigtsmæssig. Dette gøres på baggrund af en redegørelse for behandlingsforløbet, hvor det nuværende forløb sammenholdes med det forløbet, hvor QST er implementeret. Dermed er det muligt at undersøge forskelle i personalets arbejdsgange og opgaver.

Det undersøges for HTA-spørgsmål (2) hvilke forholdsregler, der ved implementering af QST kan sikre, at personalet opnår kendskab til korrekt anvendelse af teknologien. Implementering af QST vil ligeledes kræve personale, som korrekt kan anvende teknologien, korrekt kan vedligeholde udstyret. For HTA-spørgsmål (3) undersøges det derfor i hvilken grad implementering af QST vil kræve efteruddannelse af personale, så korrekt anvendelse kan sikres. Vedligeholdelse af udstyr antages ligeledes at have en potentiel påvirkning på arbejdsgangen.

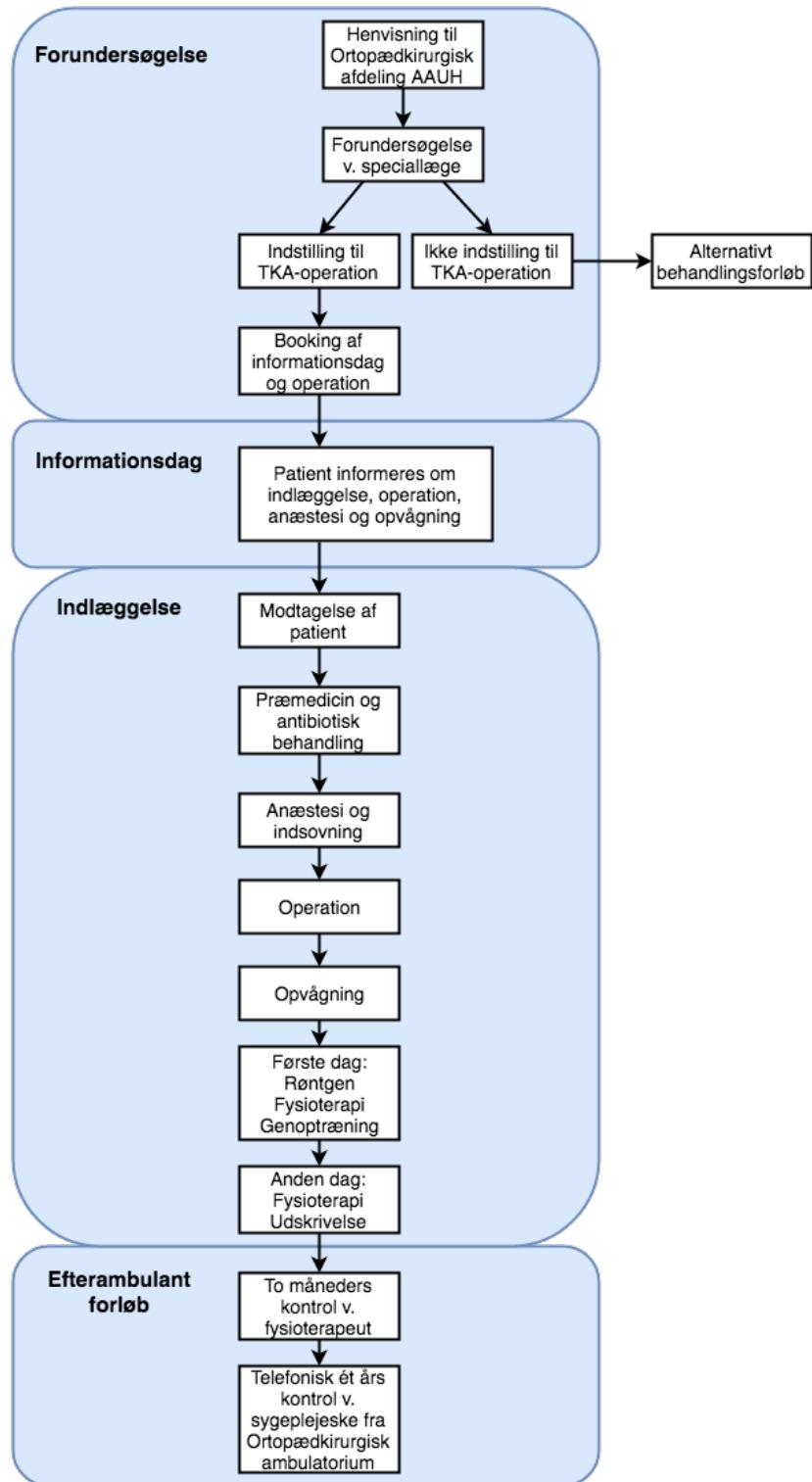
Ud fra kapitel 6 og for besvarelse af HTA-spørgsmål (4) er det væsentligt, at personalet, der skal udføre QST-undersøgelser, modtager undervisning af producenterne af udstyret, for at sikre korrekt anvendelse heraf. På baggrund heraf tages kontakt til producenter af udstyr fra NociTech og Somedic. Der tages ligeledes kontakt til Cephalon A/S, som forhandler medicinsk udstyr fra Medoc. Dette gøres med henblik på indsamling af information om oplæring og varighed heraf samt de enkelte produkters krav i forhold til vedligeholdelse.

8.4 Organisatoriske ændringer

I følgende afsnit beskrives det nuværende behandlingsforløb for patienter med knæartrose. Dette sammenlignes med forløbet, hvor QST er implementeret, hvormed ændringer i arbejdsgange og kommunikation kan specificeres. Ligeledes undersøges det hvilke tiltag, der kræves ved implementering af en ny teknologi på en hospitalsafdeling, førend det sikres, at teknologien vil blive accepteret efter hensigten, så den vil blive modtaget og anvendt korrekt.

8.4.1 Nuværende behandlingsforløb for TKA-patienter

For at kunne vurdere hvilke ændringer implementeringen af QST-undersøgelserne på ortopædkirurgiske afdelinger vil medføre, er det nødvendigt først at kende det nuværende forløb for TKA-patienter. Et overblik over det nuværende patientforløb er illustreret i figur 8.1, hvor det kan ses, at forløbet overordnet er inddelt i fire trin: Forundersøgelse, informationsdag, indlæggelse og et efterambulant forløb.



Figur 8.1: Figuren illustrerer det nuværende TKA-forløb for patienter med knæartrose.

Som det fremgår af figur 8.1 starter hele forløbet i området forundersøgelse med henvisning til en ortopædkirurgisk afdeling. Denne henvisning vil oftest komme fra egen læge. Patienten vil komme til en forundersøgelse ved en kirurg fra ortopædkirurgisk afdeling. Kirurgen konsulterer patienten, og de fastlægger i samarbejde en plan for behandlingen på baggrund af kirurgens

vurdering af stadiet for knæartrosen. I denne forbindelse besluttes det, om patienten ønsker og er egnet til en TKA-operation.

Under konsultationen samtaler kirurgen med patienten, mens der føles og trykkes på det afficerede knæ. Patienten fortæller kirurgen, hvordan og hvor på knæet der opleves smerter. Patient og kirurg gennemgår ligeledes røntgenbilleder for at vurdere stadiet af artrosen [87]. Ud fra patientens reaktion på tryk, røntgenbilledet og patientens egen indstilling til forløbet, vurderer kirurgen, om patienten skal indstilles til TKA-operation. Patienter som indstillet til TKA-operation præsenteres for protesen og teknikken ved operationen, så vedkommende er indforstået med indgrebet. Derefter informeres patienten om indlæggelsesforløbet. Patienter som ikke indstilles til TKA-operation, udelukkes af TKA-behandlingsforløbet og ledes videre til et andet forløb, hvilket ligger udenfor denne rappers fokus. Efterfølgende får patienten praktisk information om indlæggelsen af personale fra ambulatoriet. Afsluttende aftales dato for informationsdag og operation i samråd med patienten. [87]

Efterfølgende følger en informationsdag, hvor patienten modtager information om det samlede behandlingsforløb. Operationen sker på den planlagte dag, og forløber som beskrevet i kapitel 3. Efter operationen er patienten indlagt i to dage inden udskrivelse. Patienten har opfølgning ved fysioterapeut to måneder og et år efter indgrebet. [87]

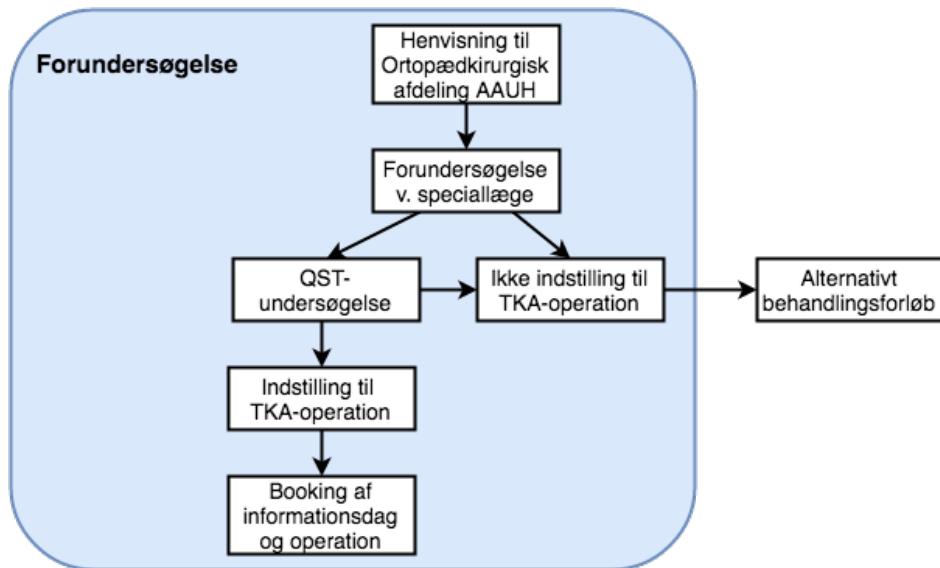
På informationsdagen gennemgås indlæggelsesforløbet fra indlæggelse til udskrivning i detaljer, herunder træningsprogram, operationens forløb, anæstesi og opvågning. Patienten har ligeledes mulighed for at få besvaret egne spørgsmål til hele forløbet. På operationsdagen modtages patienten om morgenen og instrueres i at påklæde sig operationstøj, komme på toilettet og muligvis tage bad, hvis dette ikke er gjort hjemmefra. Patienten præmedicineres med vanlig smertebehandling og smertestillende medicin ordineret af speciallægen. Patienten bedøves herefter med sedative og indsover. Patienten klargøres til operation ved at operatøren kontrollerer hvilket knæ, der skal opereres på ved at tjekke røntgenbilleder. Benet, som skal opereres, fastspændes i en sidestøtte, så benet er i korrekt position. En blodtomhedsmanchet spændes om låret over knæet som skal opereres. Operation og indsættelse af protese forløber som beskrevet i problemanalysen jf. kapitel 3. [87]

Patienten lægges til opvågning og derefter til sengeafdelingen, hvor personale kontrollerer patientens generelle tilstand. Resten af dagen for operationen observeres og vejledes patienten af personale. Første dag efter operation gennemgår patienten fysioterapi og et træningsprogram to gange i løbet af døgnet. Resten af dagen går med hvile samt kontrol og dokumentation af patientens tilstand. På andendagen gennemgår patienten igen fysioterapi to gange i løbet af døgnet. Ved samtale vurderes, om patienten har opnået udskrivningskriterier og denne udskrives og hjemsendes hvis disse er opfyldt. [87] Opfølgende kommer patienten to måneder efter operationsdagen til kontrol ved en fysioterapeut. Her vurderes patientens tilstand og selvtræningsprogram tilpasses herefter. Næste kontrol sker ét år efter operationsdagen ved telefonisk kontakt med en sygeplejerske fra ortopædkirurgisk ambulatorium. [87]

8.4.2 Behandlingsforløb ved implementering af QST

I forhold til implementering af QST som supplement til klinikeren, vil det essentielle i patientforløbet være vurderingen, kirurgen laver i samarbejde med patienten, da denne vurdering er afgørende for, om patienten får en TKA-operation eller ej. Som det fremgår af kapitel 6 bliver op imod 20% af patienterne fejlvurderet og modtager TKA, hvor det viser

sig ikke at have lindrende effekt på deres smerter. Det vurderes derfor, at QST skal indgå som et led i forundersøgelsen, hvormed de 20% kan identificeres, inden de indstilles til en TKA-operation. På figur 8.2 er det illustreret, hvor det vil være hensigtsmæssigt, at implementere QST i forløbet.



Figur 8.2: TKA-forløb med QST som supplement

Som det fremgår at figur 8.2 indgår QST-undersøgelserne ikke direkte sammen med forundersøgelsen med kirurgen, men et trin senere. Dette skyldes, at det ikke ville være tidsmæssigt eller økonomisk hensigtsmæssigt, at undersøge patienter med QST, hvis kirurgen allerede ved forundersøgelsen kan ekskludere patienten fra en TKA-operation. Efter en QST-undersøgelse vil det kræve en kirurgs vurdering af resultaterne og en sammenholdning med vurderingen fra samtale med patienten. QST vil således kunne bidrage på samme niveau som røntgenbilleder gør på nuværende tidspunkt. Implementering af QST vil dermed indføre et ekstra led i forløbet efter patientens samtale med kirurgen, hvor det er blevet besluttet, at patienten kan gennemføre TKA-operationen.

Ifølge informationer fra NociTech og Cephalon A/S, som henholdsvis er producent og leverandør af QST-udstyr, tager en QST-undersøgelse, med PPT, TSP og CPM, omkring 20 minutter at udføre. Denne undersøgelse vil foregå efter patientens samtale med kirurgen. Dermed vil der ske en forlængelse af undersøgelsestiden, der ligger forud for indstillingen og bookingen af en TKA-operation. Det vil senere undersøges nærmere hvilke færdigheder, det kræver for sundhedspersonalet at udføre undersøgelsen. Såfremt en sygeplejerske skal varetage undersøgelsen, vil kirurgen kunne starte forundersøgelse og samtale med næste patient mens sygeplejersken foretager QST-undersøgelse af den første patient. Det vil resultere i, at den ekstra tid den samlede forundersøgelse vil tage, er den tid det vil tage kirurgen at vurdere QST-resultaterne og sammenholde disse med vurderingen fra samtale med patienten. Da samtalen med patienten typisk tager omkring 15 og 20 minutter, kan dette tilpasses med, at kirurgen kan videresende en patient til QST-undersøgelse og tage ny patient ind til samtale. Når samtale med den anden patient er endt, vil QST-resultaterne for den første patient være klar og kirurgen ville kunne vurdere disse mellem konsultationen af anden og tredje patient.

Implementeringen af QST vil således skabe en ny arbejdsgang for lægen og dennes vurdering af patienter med hensyn til en ekstra vurdering af resultater. Det antages, at dette vil svare til vurdering af røntgenbilleder i forbindelse med konsultationen. Hvis QST-undersøgelsen skal varetages af en sygeplejerske, vil dette skabe en ny kommunikationsvej ved overlevering af QST-resultaterne. Da denne overlevering antages at være på niveau med røntgenbilleder, anses dette ligeledes ikke som at have en større effekt på kommunikationen.

8.4.3 Korrekt anvendelse af QST

Hvilke overvejelser skal der tages forbehold for, førend en teknologi bliver accepteret og implementeret? For at sikre, at en teknologi vil blive brugt og anvendt korrekt efter implementering er det vigtigt at teknologien introduceres til personalet, som skal anvende denne. Hvis ikke personalet har forståelse for teknologien, dens anvendelse og resultater, er det muligt, at teknologien ikke vil blive anvendt korrekt eller i værste fald slet ikke blive brugt. Dette vil ved implementering af QST dog ikke være en relevant problematik, da QST vil implementeres som en obligatorisk del af behandlingsforløbet for TKA. Personalet kan således ikke vælge at undlade udførelse af undersøgelsen, hvormed det ikke vil være et problem, hvorvidt teknologien anvendes eller ej, men nærmere om anvendelsen sker korrekt.

For at sikre korrekt anvendelse af QST vil dette kræve introduktion til teknologien. Vigtigheden heraf er en kendt faktor blandt mange producenter og leverandører af medicinsk udstyr i dag, herunder også producenter og leverandører af QST-udstyr. Producenterne Medoc og Nocitech anbefaler derfor oplæring af personale til udførelse af QST-undersøgelse, ved køb af QST-udstyr. Dette sikrer, at personalet kan anvende udstyret korrekt og derved overholdes patientsikkerhed. Derudover sikres mere korrekt udførelse af undersøgelser, hvormed disse vil have større præcision. Ligeledes sikres det for producenterne, at deres udstyr anvendes korrekt og de holder muligheden åben for senere at kunne levere udstyr til sundhedssektoren.

Det er derfor væsentligt at få oplært personalet i korrekt anvendelse af QST-udstyr. Det vil i denne forbindelse være relevant at undersøge omfanget af oplæringen i forhold til brug og vedligeholdelse af udstyret. Dette er medvirkende til at sikre korrekt udførelse af at QST-undersøgelser og korrekt vedligeholdelse så udstyret fungerer.

8.5 Oplæring og vedligeholdelse

I følgende afsnit vil det på baggrund af forrige HTA-spørgsmål blive undersøgt i hvilken grad der kræves oplæring af personale for korrekt anvendelse af QST-udstyr. Herunder redegøres der for omfanget af vedligeholdelsen af QST-udstyret, så det kan vurderes, om personale på afdelingen kan varetage dette, eller om det vil kræve specialiseret personale.

8.5.1 Efteruddannelse

For at personalet på de ortopædkirurgiske afdelinger kan udføre en QST-undersøgelse med udstyret beskrevet i kapitel 5, er det nødvendigt at gennemgå oplæring i anvendelsen heraf. Dette er ligeledes for at sikre præcisionen af undersøgelsen som beskrevet i afsnit kapitel 6. Køb af trykalometeret Algomed fra Medoc omfatter både algometeret og tilhørende software til udførelse og aflæsning af målinger [88]. Der medfølger cirka to timers undervisning i korrekt brug af udstyret og anvendelsen af den tilhørende software. Da Algomed er et håndholdt

trykalgometer antages det, at undervisningen ligeledes omfatter korrekt placering og brug af dette.

Det antages, at oplæringstiden for trykalgometeret fra Somedic ligeledes vil være omkring to timer, da dette system indbefatter måleudstyr lignende Algomed trykalgometeret samt software [89]. Trykalgometeret fra Somedic kan dog fungere uden tilkobling til computersystem, da resultatet kan aflæses direkte på displayet på algometeret [89]. For trykalgometeret fra Somedic antages det, at fokusområderne for undervisningen vil være tilsvarende undervisningen i Algomed fra Medoc, da begge algometre er håndholdte. For oplæring i brug af cuff-algometeret fra NociTech skal der beregnes en halv dag per person (jævnfør mailkorrespondance). Købet af udstyret fra NociTech vil omfatte manchetter med tilbehør samt software [46]. Fokusområdet for undervisningen vil således antages at være korrekt placering af manchetter og brugen af den tilhørende software.

8.5.2 Vedligeholdelse af udstyr

Det er af Cephalon A/S oplyst, at Algomed fra Medoc kræver udskiftning af det genopladelige 9V batteri, når dette ikke længere fungerer. Derudover kræves ingen vedligeholdelse af trykalgometeret. Da trykalgometeret fra Somedic ligeledes er batteridrevet kan det antages, at vedligeholdelsen ligeledes vil omfatte udskiftning af disse. Det er fra NociTech oplyst, at manchetterne, der anvendes til QST-undersøgelse, kan anvendes til 200 målinger. Herefter skal disse udskiftes.

8.6 Delkonklusion

Da implementeringen af QST-undersøgelserne vil medføre et nyt trin i behandlingsforløbet for TKA-patienter, vil det lede til nye arbejdsopgaver og derved nye arbejdsgange for personalet. Det vurderes, at kirurgen, som udfører forundersøgelse og konsultation med patienter, vil få mere arbejde, da vedkommende skal samtale med en patient to gange i stedet for én. Dette sker, da de patienter, som kirurgen tidligere ville have indstillet direkte til en TKA-operation nu først skal have foretaget en QST-undersøgelse, inden den endelige vurdering kan laves. Resultatet fra den ekstra undersøgelse skal vurderes på samme niveau som røntgen, og der kræves derfor en yderligere samtale med kirurgen.

Dette betyder, at der ved implementering af QST-undersøgelserne må forventes, at der kan konsulteres færre patienter om dagen end uden QST. Dette skal opvejes imod, at QST-undersøgelserne potentielt kan sikre at 20% flere patienter vil få en korrekt behandling. Det foreslæede forløb vil ligeledes kræve, at eksempelvis en sygeplejerske skal ansættes til at foretage QST-undersøgelserne. Dette vil skabe en ny kommunikationsvej mellem undersøgeren og kirurgen, men det vurderes ikke som et problem da det vil ske på niveau med kommunikationen mellem undersøger og kirurg ved røntgenundersøgelser. Det vurderes som værende hensigtsmæssigt at uddanne sygeplejersker til at foretage QST-undersøgelserne, da disse vil kunne lære det på cirka en halv arbejdsdag med undervisning fra producenter eller leverandører. Det vurderes derfor, at det ikke vil kræve ansættelse af specialuddannet personale, men i stedet en oplæring og dermed allokering af nuværende personale. Vedligeholdelse af QST-udstyret vil ligeledes ikke kræve tilsyn fra teknikere eller andre specialister, da vedligeholdelsen udelukkende omfatter udskiftning af enkelte komponenter.

Det konkluderes herved, at implementering af QST vil have en indvirkning på arbejdsgangen på ortopædkirurgiske afdelinger af samme omfang som eksempelvis en røntgenundersøgelse. Konsekvenserne er, at kvantiteten af gennemførte behandlingsforløb kan falde, men der vil samtidig ske en stigning i kvaliteten af udførte behandlinger.

9.1 Formål

I dette domæne undersøges og analyseres det hvilke konsekvenser en implementering af QST som supplement til klinikerens vurdering vil have på patienten. Hvis QST implementeres som et supplement til klinikeren i forbindelse med vurdering af, hvorvidt der skal foretages en TKA-operation, er det væsentligt at vide, om alle patienter kan undersøges med QST, eller om der findes faktorer, som vil bidrage til eksklusion af patienter fra undersøgelsesmetoden. Dette er relevant at undersøge, da dette potentielt vil medføre, at nogle patienter ikke kan vurderes på samme grundlag som andre, grundet den manglende undersøgelse. Derudover er det relevant at undersøge, hvordan patienten vil påvirkes ved implementering af QST-undersøgelerne som supplement til klinikerens vurderingsproces. Patientens videre behandlingsforløb kan potentielt være anderledes end det behandlingsforløb der ville igangsættes uden QST-undersøgelsen. Derfor er det væsentligt at undersøge, om det vil have positive eller negative konsekvenser for patienten, at implementere QST.

9.2 HTA spørgsmål

Teknologiens påvirkning på patienten:

1. *Er der eksterne faktorer vedrørende teknologien til stede, som kan ekskludere en gruppe patienter fra at benytte teknologien?*
2. *Hvilken betydning vil implementering af teknologien have for patienten?*

9.3 Metode

Til besvarelse af dette domæne tager litteratursøgningen udelukkende udgangspunkt i den generelle skitserede metode (jævnfør afsnit 2.1.2). Litteratursøgning har haft øget fokus på litteratur omhandlende QST i forhold til patienten. Litteratursøgningen afviger også fra den generelle metode, da der også er søgt i Mendeley, som er databasen, hvor fundet litteratur fra tidligere søgninger er gemt og udgør dermed en specialiseret database for dette projekt. Det er i søgningen valgt ikke at ekskludere andre sygdomme, da det antages, at mængden af litteratur, der behandler det område, der ønskes undersøgt, kan være begrænset. Dette gøres, da teknologien stadig anvendes på forsøgsbasis i forhold til knæartrose. Der er ekskluderet QST metoder der benytter varme-stimuli, samt studier med præoperativ medicinering. Der er gennem litteratursøgningen ikke fundet studier, der konkret undersøger HTA-spørgsmålene. Derfor anvendes informationer fra TEC-, SAF- og ORG-domænet, da det vurderes, at disse domæner vil bidrage med information om hvordan QST vil have indflydelse på, hvilke patienter der vil kunne gennemgå undersøgelsen, og hvilken påvirkning undersøgelsen vil have på disse. I TEC- og SAF-domænet undersøges henholdsvis teknologiens udformning og hvilke sikkerhedsmæssige aspekter, der skal tages højde for, hvilket kan være medvirkende til at præcisere hvilke patienter, der kan gennemgå undersøgelsen eller om der i forhold til disse

domæner forekommer faktorer, der ekskluderer visse grupper, hvilket bidrager til besvarelse af HTA-spørgsmål (1). I ORG-domænet undersøges, hvordan arbejdsgange og det generelle forløb for udredning af knæartrose ændres. Det antages, at dette domæne kan medvirke til at undersøge, hvordan forløbet ligeledes vil ændres fra et patientmæssigt perspektiv, hvilket bidrager til besvarlse af HTA-spørgsmål (2).

9.4 Teknologiens påvirkning på patienten

I dette afsnit undersøges, hvorvidt der ved anvendelse af QST-undersøgelserne, er eksterne faktorer til stede, som kan bidrage til at patienter ekskluderes. Ligeledes undersøges det, hvilke konsekvenser det vil have for de patienter, der kan undersøges med QST, at metoden implementeres som del af den nuværende undersøgelsesproces forud for TKA-operationer.

9.4.1 Eksklusion af patienter

Det er i TEC-domænet fundet, at QST-undersøgelser med trykstimuli kan udføres med et håndholdt trykalgometer, fra Somedic eller et cuff-algometer, fra Nocitech. Ifølge resultaterne fra SAF-domænet er de sikkerhedsmæssige problemstillinger, der kan opstå ved påførelse af mekanisk tryk på en patient, ikke væsentlige ved anvendelse af ovennævnte udstyr, da disse undersøgelser ligger indenfor grænserne for skadespåførelse både i forhold til styrke og varighed (jævnfør kapitel 7). Såfremt de identificerede sikkerhedsforanstaltninger, i form af personaleuddannelse og krav til undersøgelseslokaler overholdes, kan det antages, at der ikke forekommer faktorer, der gør det nødvendigt at ekskludere patienter fra QST-undersøgelse, hvormed alle patienter bør kunne undersøges med teknologien. Det kan imidlertid overvejes om der forekommer begrænsninger i forhold til hvilket QST-udstyr, der benyttes; cuffen fra Nocitech kan have begrænsninger i forhold til patienter med arme eller ben hvis omkreds ligger over eller under intervallet som cuffens omkreds kan indstilles til. Dette kan være problematisk hvis patienten enten er overvægtig eller undervægtig i forhold til tilpasning af manchetten. Ved QST-undersøgelser tages der i algoritmerne ikke højde for patienternes intelligens, psykologiske tilstedeværelse eller bias i retning af et bestemt testresultat [90]. Hvis patienten ikke er i stand til at følge instruktionerne, der kræves af undersøgelsen, antages det, at grundlaget for vurdere patientens egnethed til TKA-operation svækkes, da resultatet kan være misvisende for patientens tilstand.

9.4.2 Betydning af QST for patienten

På nuværende tidspunkt udvikler omkring 20% af de patienter som får en TKA-operation kroniske postoperative smerter. Ved en implementering af QST som supplement til kirurgens beslutning vil der være to mulige udfald; patienten kan være eller ikke disponeret for udviklingen af kroniske postoperative smerter. Dette er gældende, hvis det antages, at QST-undersøgelserne har en høj præcision. I et behandlingsforløb vil begge resultater være gavnlige for både patient og den ortopædkirurgiske afdeling. Ved at udføre QST-undersøgelsen vil det være muligt at vælge den korrekte behandlingsstrategi, såfremt QST fungerer efter hensigten. Hvis patienten, på baggrund af klinikerens samlede vurdering, er disponeret for kroniske smerter efter en TKA-operation fravælges operationen. Dette er ensbetydende med, at patienten, foruden generelle risici forbundet med operationen, også vil undgå en behandling som kan medføre at de udvikler kroniske postoperative smerter. Hvis resultatet

af QST-undersøgelsen derimod indikerer, at patienten ikke vil være disposeret for kroniske postoperative smerter kan patienten, såfremt klinikerens øvrige undersøgelser understøtter det, modtage en TKA-operation.

Implementeringen af QST vil både for kliniker og patient forbedre beslutningsgrundlaget i forhold til valg af det videre behandlingsforløb. Således vil både sandt negative og sandt positive QST-resultater være hensigtsmæssige for alle parter.

Ifølge de nationale kliniske retningslinjer for knæartrose vil patientforløbet for en artrosepatient, der har gennemført alle tænkelige alternativer, være en TKA. [2] Ved implementering af QST vil patienten undergå undersøgelsen. Hvis QST resultatet er positivt, hvorved patienten klassificeres som i risiko for kroniske postoperative smerter, vil patienten såfremt den kliniske vurdering er enig, ikke indstilles til en TKA-operation. Her vil patientens behandlingsforløb ifølge Brostrøm, 2012 [2] skulle genvurderes, hvor et alternativ er smertelindrendebehandling med henblik på senere konsultation. I appendiks A ses en figur der illustrerer forløbet yderligere. Hvis ingen af disse løsninger er en mulighed må patienten accepterer situationen. Dette sætter et fokus på vigtigheden af videre behandlingsalternativer, hvilket vil blive belyst i perspektivering (se afsnit 11.7).

9.5 Delkonklusion

På baggrund af, at der ikke foreligger sikkerhedsmæssige problematikker ved benyttelse af QST-undersøgelser kan det antages, at kun patientens mentale kapacitet kan nødvendiggøre eksklusion af visse patienter fra undersøgelsen. Der kan også opstå udfordringer i forhold til udstyret der benyttes til en QST-undersøgelse, som kan bidrage til eksklusion af patienter. Disse udfordringer afhænger af hvilket udstyr der anvendes til at udføre undersøgelserne. QST-undersøgelserne vil være medvirkende til at give kirurgen et bedre beslutningsgrundlag for patientens videre forløb og sikre en korrekt og mere hensigtsmæssig behandling.

De patientmæssige konsekvenser ved implementering af QST-undersøgelserne som beslutningsværktøj til kliniker vil således være positive, da QST er med til at sikre det bedst mulige behandlingsforløb for den enkelte patient. Dette gøres idet de patienter, der vurderes til at være i risiko for udvikling af kroniske smerter tilbydes en anden behandling end en TKA-operation. Heraf vil konsekvensen ved en implementering af QST-undersøgelserne, hvis disse fungerer efter hensigten, bidrage til en korrekt behandling af en patientgruppe, hvori en andel er disposeret for udviklingen af kroniske postoperative smerter.

10.1 Formål

I dette domæne analyseres de etiske problemstillinger relateret til implementeringen af QST som supplement til klinikerens vurdering af en patients henvisning til en TKA-operation. Indførelse af ny teknologi i sundhedsvæsenet kan medføre, at der opstår nye etiske problematikker, der bør undersøges. Dette kan således også være tilfældet ved en implementering af QST på ortopædkirurgiske afdelinger. Ved en implementering af QST vil etiske problemstillinger, der især knytter sig til de patientmæssige aspekter være relevante. Da klinikeren, ved hjælp af QST, antageligvis skal undersøge en stor gruppe patienter, der ikke får kroniske smerter, er der flere faktorer, der skal tages i betragtning i forhold til de konsekvenser, der opstår ved en implementering af QST. Heraf vil en undersøgelse af konsekvenserne for fejlresultater, både i form af falsk negative og falsk positive resultater være nødvendig for at vurdere teknologiens egnethed som et supplement til klinikerens vurdering.

10.2 HTA spørgsmål

Patientetik:

1. *Hvordan påvirkes patienten af henholdsvis falsk positive og falsk negative testresultater?*

10.3 Metode

Til besvarelse af dette domæne tager litteratursøgningen udgangspunkt i humanistisk sundhedslitteratur. Dette betyder, at databaser, som PsychInfo, inddrages sammen med videnskabelige databaser, som beskrevet i den generelle metode (jævnfør afsnit 2.1.2). Til besvarelse af HTA-spørgsmål (1) undersøges de etiske dilemmaer, der kan opstå ved at give patienter falsk positive og falsk negative testresultater som led i et behandlingsforløb. Der overvejes herunder, hvordan dette kan påvirke patienten og dennes videre behandling.

10.4 Patientetik

I dette afsnit analyseres de etiske problemstillinger, der knyttes til anvendelse af QST og testresultaters påvirkning af patienten. Konsekvenserne i forhold til falsk positive og falsk negative testresultater vil blive undersøgt og analyseret.

Ved indførelse af QST-undersøgelse som supplement til klinikerens vurdering, vil alle patienter, der indstilles til en TKA, få målt fysiologiske parametre relateret til smerteopfattelse for at opnå viden til vurdering af risikoen for udviklingen af kroniske postoperative smerter. Det klarlægges i ORG-domænet, jævnfør kapitel 8, at implementering af QST vil medføre en obligatorisk undersøgelse ved QST, inden endelig indstilling til TKA-operation. Ved en sådan undersøgelse er der, som det fremgår af EFF-domænet kapitel 6, fire mulige testresultater;

sand positiv/negativ og falsk positiv/negativ. Jævnfør kapitel 6 er hverken sensitiviteten eller specificiteten ved QST 100Ved forundersøgelse, inden indstilling til TKA-operation, inddrager klinikeren røntgenbilleder, og ved implementering af QST, vil testresultater herfra ligeledes medtages i overvejelserne (jævnfør kapitel 8).

Den samlede vurdering tager således udgangspunkt både i røntgenbilleder, QST-resultater og klinikerens samtale med patienten. Problematikken opstår, når klinikeren modtager et falsk svar fra QST-undersøgelsen og anerkender resultatet som sandt. Den samlede vurdering kommer således til at bygge på et forkert grundlag, hvilket i retrospekt kan lede til valg af den forkerte behandling. For falsk positive svar kan dette medføre, at vurderingen vil indikere, at patienten ikke indstilles til TKA-operation, selvom denne skulle have modtaget TKA. For falsk negative svar kan dette betyde, at vurderingen vil indikere, at patienten skal indstilles til TKA-operation, selvom vedkommende ikke skulle have modtaget TKA. I begge tilfælde fejldiagnosticeres patienten og vil sandsynligvis fortsat opleve smærter i det afficerede knæled.

10.5 Delkonklusion

Beslutningsgrundlaget for indstilling af en patient til en TKA-operation kan påvirkes af både falsk positive og falsk negative QST-resultater. Et givent QST-resultat kan påvirke klinikerens og patientens planlægning af det videre behandlingsforløb. Herudfra er der både fordele og ulemper ved en implementering af QST-undersøgelserne. En fordel er muligheden for at tilføje et redskab, der kan skåne særligt udsatte patienter for kroniske smærter, samt tilføjelsen af en kvantitativ måling til en ellers kvalitativ undersøgelse. En ulempe ved implementeringen af QST-undersøgelserne vil være risikoen for falske testresultater, der kan medføre et forkert beslutningsgrundlag, hvilket kan føre til valget af et forkert behandlingsforløb for den pågældende patient. Behandlingsforløbet har således ikke hjulpet patienten, og implementeringen af QST har haft ingen eller negativ effekt på patientens behandlingsforløb. Det er derfor væsentligt, at klinikeren inddrager alle fakta fra udredningsprocessen og ikke udelukkende baserer den endelige vurdering på baggrund af QST-resultater.

Omkostninger og økonomisk evaluering (ECO)

11

11.1 Formål

I dette domæne undersøges det hvilke økonomiske konsekvenser der vil opstå ved implementeringen af QST. Ved implementering af QST forventes det, at der vil være omkostninger i forhold til indkøb, personel, drift og anlæg. Disse økonomiske omkostninger skal redegøres for, således disse kan danne grundlag for den finansielle beslutning om hvorvidt QST bør implementeres som supplement til klinikeren. Herudover undersøges de økonomiske omkostninger ved QST i forhold til effekten.

Ved implementering af QST vil der ske økonomiske ændringer, og dermed opstår der en problematik omhandlende ressourceudnyttelse. For at kunne vurdere den egentlige budgetpåvirkning er det nødvendigt at kende omfanget af omkostningerne relateret til implementeringen og drift af QST.

11.2 HTA spørgsmål

Effekten af QST i forhold til omkostninger:

1. *Hvad indebærer omkostningerne kontra effekt ved implementeringen af QST?*

Ressourceudnyttelse:

2. *Hvordan vil implementeringen af QST påvirke regionens budget?*

11.3 Metode

Til besvarelse af dette domæne tager litteratursøgningen udelukkende udgangspunkt i den generelle skitserede metode (jævnfør afsnit 2.1.2), og benyttes hovedsageligt tre typer af litteratur, reviews af publiceret økonomisk evidens, reviews af eksisterende økonomiske evalueringer og de Novo økonomiske evalueringer. For at udvælge relevante analyser til ECO må der tages højde for tre faktorer; Resultatet af den økonomiske evaluering, tilgængeligheden af brugbar data samt guidelines for de enkelte økonomianalyser. For en evaluering af QST er det fundet relevant at benytte cost-effectiveness analyse (CEA) og budget-influens analyse (BIA). Disse giver et billede af QST omkostninger målt i monetære enheder, samt dennes indvirkning på budgettet i RN. Når resultater fra de forskellige analyser forelægges må det siden hen vurderes transferabiliteten mellem afdelinger/regioner med videre. Det vil ved en analyse af ECO-domænet være nødvendigt at foretage antagelser og simplificeringer, såfremt der ikke foreligger præcise tal, der er nødvendige for den pågældende økonomiskeanalyse. Antagelser lavet i forbindelse med analyserne vil blive udført på en sådan måde at de fremstår transparente for ikke at virke misvisende.

Litteratursøgningen benyttet til at kunne besvare HTA-spørgsmål (1) tager udelukkende udgangspunkt i den generelt skitserede metode (jævnfør afsnit 2.1.2). Der er til besvarelse af domænets emner blevet søgt i følgende databaser; Cochrane Library, PubMed, Embase, Dansk National Research Database, Medline Google Scholar, Health Education Journal, Scandinavian Journal of Public Health, Nursing and Health Sciences og International Journal of Medical Informatics. Søgningen i disse databaser har ikke bidraget med nok viden til at kunne besvare HTA-spørgsmål (1) i ECO-domænet, hvorfaf der er blevet indhentet viden hos producenter af QST-udstyr.

HTA-spørgmål (2) besvares på baggrund af viden omhandlende pris for implementering og brug af QST fundet ved besvarelse af HTA-spørgsmål (1), samt litteratur omhandlende budgettet for Region Nordjylland i år 2017.

11.3.1 Tilegnelse af økonomisk viden om QST

Til besvarelse af HTA-spørgsmål (1) er en mængde litteratur gennemgået, hvoraf resultatet af litteratursøgningen ikke var tilstrækkelig til at besvarer HTA-spørgsmålet (jævnfør appendiks ??). Det fastslås at grundet den begrænsede benyttelse af QST foreligger der begrænsede økonomiske analyser der netop belyser den ønskede problemstilling. Der må derfor stilles yderligere uddybende spørgsmål for at danne grundlag for en estimeret omkostning ved implementering af QST. Det forventes at nødvendig viden kan findes hos producenter, samt andet grå litteratur, med det forbehold at resultatet må blive en estimeret omkostning.

Der opstilles følgende uddybende spørgsmål som vil blive stillet til producenter af QST-udstyr.

Der er blevet taget kontakt til henholdsvis Medoc, Somedic og Nocitech der er leverandører af QST-udstyr. I den forbindelse er der indhentet indkøbspriser, driftsomkostninger samt brugerspecifikationer i forhold til hvad det kræves at benytte udstyret. Med implementerings- og driftsomkostninger fastslået er det sammenholdt med patientflow muligt at estimere meromkostningen forbundet med implementeringen af QST som et supplement til klinikernes beslutning om endelig indstilling til en TKA-operation.

11.4 Teknologiens effekt i forhold til omkostninger

I følgende afsnit undersøges teknologiens effekt i forhold til omkostningerne relateret hertil. Dette gøres for at skabe et kendskab til omkostningerne forbundet med implementering af QST, samt hvilken den økonomisk effekt der kan opnås ved implementering af QST. Der blev til følgende analyse stillet informationer tilrådighed af Nocitech og Cephalon A/S, leverandør af Medoc-udstyr i Danmark.

11.4.1 Omkostninger ved implementering af QST

I det følgende afsnit, listes og udregnes omkostninger forbundet med udgifterne for implementeringen af forskellige QST-producenter. Priserne er stillet til rådighed af producenter og leverandører af det pågældende udstyr. Alle priser i følgende beregninger er opgivet i danske kroner (kr) med mindre andet er angivet. Der tages ikke forbehold for eventuelle kursændringer.

Tal fra Odgaard and Gentofte-Hospital, 2016 [5] viser at antallet af primære TKA-operationer i Region Nordjylland (RN) ligger i omegnen af 600 TKA-operationer årligt. [5] I RN laves

TKA-operationer på afdelingerne Farsø og Frederikshavn. På baggrund af at der udføres TKA-operationer flere steder, varierer implementeringsomkostningerne alt efter hvor mange afdelinger QST skal implementeres på.

Den videre analyse er baseret på 600 patienter, hvilket reelt kan forventes at variere heraf. Ved implementering af QST kan det forventes at klinikeren vil henvise en patientgruppe til QST, som forinden implementeringen ikke ville have været henvist til en TKA-operation. Dette kan være patienter, som klinikeren vurderer som kroniske smertepatienter eller patienter der befinder sig på grænsene til at være egnet.

Nocitech

Der er oplyst følgende priser for cuff-algometeret der måler PPT, TSP og CPM.

Med udgangspunkt i 600 patienter vil det koste RN 4.800 kr. for materialer. Da der i RN laves TKA-operationer på flere afdelinger, kan implementeringsomkostningerne varierer alt efter hvor mange afdelinger QST skal implementeres på. Da størstedelen af primære TKA-operationer udføres på henholdsvis hospitalerne i Farsø og Frederikshavn er de økonomiske omkostninger beregnet ud fra en implementering på disse to afdelinger. Udgifter til løn svarer til cirka 60.000 kr, her regnes der med omkostninger til sygeplejerskelønninger på ≈ 300 kr. per time.[91][92]. Den samlede udgift beløber sig således til: 314.800 kr., her er ikke påregnet uddannelse af operatører eller mertid til lægefaglig vurdering.

Medoc

Fra Cephalon, der er leverandør af Medoc-udstyr i Danmark er oplyst priser på Algomed fra Medoc, der er et computerstyret trykalgometer. Algomed kan anvendes til måling af PPT og CPM. [93] [88]

Med udgangspunkt i samme forudsætninger som ved cuff-algometeret fra Nocitech vil omkostningerne for undersøgelse af 600 patienter med løn og implementering på to afdelinger, Farsø og Frederikshavn, beløbe sig til cirka 133.300 kr. Her er ikke påregnet uddannelse af operatører eller mertid til lægefaglig vurdering. Der skal ved implementering af Algomed tages højde for at algometeret ikke kan måle TSP, hvorved en meromkostning må forventes, i form af yderligere udstyr.

11.4.2 Økonomisk effekt ved implementering af QST

Den økonomiske påvirkning af en implementering af QST som et supplement til klinikerens vurderingsgrundlag, er en besparelse i form af antallet af TKA-operationer hvor patienten ender med at få kroniske postoperative smerter. Hvis patienten har positive QST-resultater og dermed vil være i risikogruppen for at få kroniske postoperative smerter efter en operation, vil operation af disse patienter være en fejlbehandling. Afhængigt af TKA-operationens omkostninger og QST-undersøgelsens evne til at finde patienterne i risikogruppe vil der være en besparelse i form at et mindre antal TKA-operationer. Ifølge Sundhedsstyrelsens DRG-takster for 2016 er omkostningerne forbundet med en TKA-operation i omegnen af 72.000 kr. for primære operationer. [94]

Cost-effectiveness

Da der i litteraturen ikke findes konkret evidens for sensitiviteten og specificiteten må der her laves antagelser for at kunne estimere cost-effectiveness (jævnfør kapitel 6). På baggrund af kapitel 6, opstilles to scenarier for teknologiens effekt, det dårligste og den bedste. Ved det dårligste scenarie har QST en præcision på 0,5. Dette vil svare til at halvdelen af patienterne bliver korrekt klassificeret. Det bedste scenarie vil tage udgangspunkt i en perfekt præcision på 1 hvor alle patienter bliver klassificeret korrekt, hvilket vil resultere i at ingen patienter fejlklassificeres.

Med udgangspunkt i tallene fra RN vil op mod 20% af de 600 årligt TKA-opererede være kroniske smertepatienter (jævnfør kapitel 1). Ved det dårligste scenarie vil det resultere i 60 færre smertepatienter mens der i det bedste scenarie vil være 120 færre fejldiagnosticerede patienter. Det vil udmønte sig i en besparelse for RN på mellem 4.3 og 8.6 millioner kroner om året. Dermed vil en implementering af QST-udstyr, såfremt de fremlagte forbehold er gældende, kunne betyde at en omkostning for en QST-undersøgelse med udstyr fra Nocitech vil ligge mellem 2.600 og 5.200 kr. Med udstyr fra Medoc vil omkostningerne ligge mellem 1.110 og 2.220 kr. Dette er gældende for indkøbsåret. Efterfølgende vil udgifter udelukkende omhandle drift af udstyret. For Nocitech vil udgiften være indkøb af nye manchetter for hver 200 patienter. For Medoc består driftsudgiften i indkøb af 9V batterier.

11.5 Ressourceudnyttelse

I følgende afsnit undersøges hvordan implementering af QST på en afdeling sker på bekostning af yderligere udgifter. I det følgende afsnit vil det vurderes hvordan en implementering af QST vil påvirke budgettet for sundhedsområdet i Region Nordjylland.

11.5.1 Påvirkning af Region Nordjyllands budget

I RN er budgettet for sundhedsområdet 11 milliarder kr., hvilket udgører 90% af regionens samlede økonomi. [95] Der er ifølge Region Nordjylland, 2016 [95] afsat yderligere 70 millioner kr. som regionsrådet kan disponerer over til nye initiativer og øvrige merudgifter. Herudover har RN fået 55 millioner kr. til nationalt, at iværksatte initiativer. Altså i alt 125 millioner kr. som yderligere er tilføjet i budgetter 2017.

Såfremt regionen ønsker at implementerer QST på de relevante afdelinger vil den økonomiske konsekvens være afhængig af implementerings-, uddannelses- og brugsomkostninger ved det valgte udstyr (jævnfør afsnit 11.4). Overordnet vil den største udgift ikke ligge i implementeringen af udstyret, men derimod lønomkostninger til personalet som benytter QST. Det vil derfor være op til RN at bestemme om den øgede udgift vil være fordelagtig i forhold til den besparelse og forøget kvalitet, der på sigt vil kunne opnås.

I Danmark er det estimeret at der hvert år tabes 1 million arbejdssdage som et resultat af kronisk smerte. [96] Ved at implementering af QST med en høj præcision kan det forventes at nogle patienter vil genvinde deres mobilitet og heraf kunne genoptage deres arbejde. Patientgruppen som stadig befinder sig på arbejdsmarkedet er i den samlede patientgruppe en minoritet (jævnfør kapitel 1). Ved at denne andel kan genoprette deres arbejde vil det kunne bidrage til regionens budget i form af skatter.

11.5.2 Transferabilitet

Der vil ved implementering af QST i andre regioner skulle tages udgangspunkt i antallet af afdelinger hvor primære TKA-operationer udføres, samt antallet af patienter. Der vil i den forbindelse skulle laves nye udregninger for at estimere udgiften for den pågældende afdeling. Udgiften til den enkelte patient afhænger af antallet af patienter og mængden af det nødvendige QST-udstyr. Da en undersøgelse tager 15-20 minutter bør der ligeledes overvejes om en QST-enhed per afdeling er tilstrækkeligt. QST-udstyr vil, såfremt budgettet tillader det i den pågældende region, godt kunne implementeres på et nationalt plan.

11.6 Delkonklusion

Ved en implementering af QST-undersøgelserne vil dette medføre en meromkostning ved undersøgelser relateret til beslutningen vedrørende en patients indstilling til en TKA-operation. Dette er tilfældet da der i første købsår vil komme en udgift per patient og per QST-undersøgelse på mellem 2.600 kr. og 5.200 kr. ved anvendelse af NociTech udstyr, og 1.110 kr. til 2.220 kr. ved anvendelse af Medoc udstyr. Disse omkostninger varierer som et resultat af, at præcisionen af QST-undersøgelserne, endnu ikke er fastsat, hvorfor omkostningerne er et estimat. Afhængig af præcisionen for QST vil den potentielle besparelse, foruden føromtalte brugsomkostninger, bestå af operationsomkostninger. Dette vil bidrage henholdsvis for det dårligste og bedste scenarie, til en besparelse på mellem 4.3 og 8.6 millioner kr. Gevinsten i form af returnering til arbejdsmarkedet, såfremt patienten har været sygemeldt, vil formentlig være af mindre karakter, da størstedelen af patientgruppen enten er på vej ud af arbejdsmarkedet eller pensioneret. Det er således på denne baggrund ikke muligt at vurdere den økonomisk besparelse for implementeringen af QST-undersøgelserne, som følge af genvundet arbejdskraft, men en besparelse vil være at finde i et reduceret antal primære TKA-operationer. Implementeringen af QST vil konsekvent betyde en meromkostning i den præoperative fase, men skabe en besparelse på antallet af udførte TKA-operationer. En direkte overføring af omkostninger til andre regioner, end Region Nordjylland, er ikke muligt, da antagelserne tager udgangspunkt i lokale forhold, antal behandlingssteder og patientantal. Ved implementering af QST-undersøgelserne vil budgettet i RN påvirkes ved en meromkostning bestående af, implementerings-, uddannelses- og brugsomkostninger. Den største budgetmæssige påvirkning vil ikke befinde sig på selve erhvervelse af QST-udstyret, men de vedvarende driftsomkostningerne. Meromkostningen til vurderingsprocessen vil være i omegnen af mellem 1.110 kr. og 5.200 kr. per patient, afhængig af udstyr.

11.7 Perspektivering

Litteratur

- [1] Andrew David Beswick, Vikki Wylde, Rachael Goberman-Hill, Ashley Blom, and Paul Dieppe. What proportion of patients report long-term pain after total hip or knee replacement for osteoarthritis? A systematic review of prospective studies in unselected patients. *BMJ open*, 2(1):12, 2012. ISSN 1471-2474. doi: 10.1186/s12891-015-0469-6. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4389991/>{&}tool=pmcentrez{&}rendertype=abstract.
- [2] Søren Brostrøm. *Knæartrose - nationale kliniske retningslinjer og faglige visitationsretningslinjer*. 2012. ISBN 978-87-7104-442-3.
- [3] Torben Schroder. *Basisbog i medicin og kirugi 5. udgave*. 2012.
- [4] Esben Maulengracht Flachs, Louise Eriksen, and Mette Bjerrum Koch. Sygdomsbyrden i danmark. 2015.
- [5] Anders Odgaard and Gentofte-Hospital. Dansk Knæalloplastikregister, Aarsrapport 2016. 2016.
- [6] DKR. *Dansk Knæalloplastik Register*. 2011. ISBN 9788799336432.
- [7] The Eunetha Ja, European Union, and Health Programme. EUnetHTA Joint Action 2, Work Package 8. HTA Core Model ® version 3.0 (Pdf). 3.0:410, 2016.
- [8] Sundhedsstyrelsens enhed for medicinsk teknologivurdering. *Metodehåndbog for medicinsk teknologivurdering*. Sundhedsstyrelsen, København, 2007. ISBN 9788776766207. URL <http://www.sst.dk/mtv>.
- [9] Redaktionen. Metaanalyse, 2009. URL http://denstoredanske.dk/Krop,_psyke_og_sundhed/Sundhedsvidenskab/Sundhedsvidenskabelig_forskning/metaanalyse.
- [10] Nils Engelbrecht. kontrolleret klinisk undersøgelse, 2009. URL http://denstoredanske.dk/Krop,_psyke_og_sundhed/Sundhedsvidenskab/Sundhedsvidenskabelig_forskning/kontrolleret_kliniskUnders%C3%B8gelse.
- [11] Redaktionen. Case-kontrol-undersøgelse, 2012. URL http://denstoredanske.dk/Krop,_psyke_og_sundhed/Sundhedsvidenskab/Samfundsmedicin/case-kontrol-unders%C3%B8gelse.
- [12] Stationaere DRGtakster 2016.
- [13] Martin Lind. Artrose, Knæ, 2016. URL <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/ortopaedi/tilstande-og-sygdomme/knae/artrose-knae/>.

- [14] Kristian Kjær Petersen, Lars Arendt-Nielsen, Ole Simonsen, Oliver Wilder-Smith, and Mogens Berg Laursen. Presurgical assessment of temporal summation of pain predicts the development of chronic postoperative pain 12 months after total knee replacement. *Pain*, 156(1):55–61, 2015. ISSN 18726623. doi: 10.1016/j.pain.0000000000000022.
- [15] V I Sakellariou, L A Poultides, Y Ma, J Bae, S Liu, and T P Sculco. Risk Assessment for Chronic Pain and Patient Satisfaction After Total Knee Arthroplasty. *Orthopedics*, 39(1):55–62, 2016. ISSN 0147-7447. doi: 10.3928/01477447-20151228-06. URL [{\T1\textless}GotoISI{\T1\textgreater}://WOS:000377409200010.](https://doi.org/10.3928/01477447-20151228-06)
- [16] Cale A. Jacobs, Christian P. Christensen, and Tharun Karthikeyan. Patient and Intraoperative Factors Influencing Satisfaction Two to Five Years After Primary Total Knee Arthroplasty. *Journal of Arthroplasty*, 29(8):1576–1579, 2014. ISSN 15328406. doi: 10.1016/j.arth.2014.03.022. URL <http://dx.doi.org/10.1016/j.arth.2014.01.008>.
- [17] Robert B. Bourne, Bert M. Chesworth, Aileen M. Davis, Nizar N. Mahomed, and K. D J Charron. Patient satisfaction after total knee arthroplasty: Who is satisfied and who is not? *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 468(1):57–63, 2010. ISSN 0009921X. doi: 10.1007/s11999-009-1119-9.
- [18] Finn Bojsen Møller. *Bevægeapparatets anatomi*. Gyldendal Akademisk, 12 edition, 2001. ISBN 9788762803077.
- [19] Adobe Stock. URL <https://stock.adobe.com/dk/>.
- [20] C. Juhl, R. Christensen, E. M. Roos, W. Zhang, and H. Lund. Impact of exercise type and dose on pain and disability in knee osteoarthritis: A systematic review and meta-regression analysis of randomized controlled trials. *Arthritis and Rheumatology*, 66(3):622–636, 2014. ISSN 23265205. doi: 10.1002/art.38290.
- [21] Søren T. Skou. Træning som smertestillende medicin ved artrose er effektiv og uden alvorlige bivirkninger. *ugeskrift for læger*, 178:1139, 2016. URL <http://ugeskriftet.dk/videnskab/traening-som-smertestillende-medicin-ved-artrose-er-effektiv-og-uden-alvorligehttp://ugeskriftet.dk/files/V68364{ }0.pdf>.
- [22] Søren T. Skou, Roos E.M., Laursen M.B., Rathleff M.S., Arendt-Nielsen L., and Simonsen O. A Randomized, Controlled Trial of Total Knee Replacement. *New England Journal of Medicine*, 373(17):1597–1606, 2015. ISSN 1533-4406. doi: 10.1056/NEJMoa1505467. URL [http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1505467\\$& delimiter"026E30F\\$nhttp://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed13&NEWS=N&AN=2015469720\\$& delimiter"026E30F\\$nhttp://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed13&NEWS=N&AN=26488691](http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1505467$& delimiter).
- [23] ROBODOC®. Prosthetic Implants. URL http://www.robodoc.com/patient{_}about{_}faqs.html.

- [24] Marco Sanna, Cristina Sanna, Francesco Caputo, Giuseppe Piu, and Massimiliano Salvi. Surgical approaches in total knee arthroplasty. *Joints*, 1(2):34–44, 2013. ISSN 2282-4324. doi: 10.1111/jts/2013.1.2.034. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/article/fcgi?artid=4295696&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
- [25] The Stone Clinic. Total knee replacement surgical technique. URL <http://www.stoneclinic.com/tkrillustration>.
- [26] G. N. Lewis, D. A. Rice, P. J. McNair, and M. Kluger. Predictors of persistent pain after total knee arthroplasty: A systematic review and meta-analysis. *British Journal of Anaesthesia*, 114(4):551–561, 2015. ISSN 14716771. doi: 10.1093/bja/aeu441.
- [27] Amiram Carmon. *Classification of chronic pain*. 1994. ISBN 0931092051.
- [28] Bartholomew EF Martini FH, Nath JL. *Fundamental of Anatomy and Physiology*. Pearson, 9th edition, 2012. ISBN 9780321709332. doi: 10.1017/CBO9781107415324.004.
- [29] Jørgen B. Dahl, Lars Arendt-Nielsen, and Troels Staehelin Jensen. *Smerter (Baggrund, Evidens, Behandling)*. FADL's Forlag A/S, 3. udgave edition, 2013. ISBN 9788777497032.
- [30] L. Giangregorio, A. Papaioannou, A. Cranney, N. Zytaruk, and J. D. Adachi. Fragility Fractures and the Osteoporosis Care Gap: An International Phenomenon. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 27(1):293–305, 1997. ISSN 00490172. doi: 10.1016/j.semarthrit.2005.11.001.
- [31] Kristian Kjær Petersen, Thomas Graven-Nielsen, Ole Simonsen, Mogens Berg Laursen, and Lars Arendt-Nielsen. Preoperative pain mechanisms assessed by cuff algometry are associated with chronic postoperative pain relief after total knee replacement. *Pain*, 157(7):1400–1406, 2016. ISSN 0304-3959. doi: 10.1097/j.pain.0000000000000531. URL <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00006396-90000000-99581>.
- [32] Matthew Thakur, Anthony H Dickenson, and Ralf Baron. Osteoarthritis pain: nociceptive or neuropathic? *Nature reviews. Rheumatology*, 10(6):374–80, 2014. ISSN 1759-4804. doi: 10.1038/nrrheum.2014.47. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24686507>.
- [33] Lars Arendt-Nielsen, Hongling Nie, Mogens B. Laursen, Birgitte S. Laursen, Pascal Madeleine, Ole H. Simonsen, and Thomas Graven-Nielsen. Sensitization in patients with painful knee osteoarthritis. *Pain*, 149(3):573–581, 2010. ISSN 03043959. doi: 10.1016/j.pain.2010.04.003. URL <http://dx.doi.org/10.1016/j.pain.2010.04.003>.
- [34] T. Graven-Nielsen, T. Wodehouse, R. M. Langford, L. Arendt-Nielsen, and B. L. Kidd. Normalization of widespread hyperesthesia and facilitated spatial summation of deep-tissue pain in knee osteoarthritis patients after knee replacement. *Arthritis and Rheumatism*, 64(9):2907–2916, 2012. ISSN 00043591. doi: 10.1002/art.34466.
- [35] Marta Gonzalez Sáenz de Tejada, Antonio Escobar, Carmen Herrera, Lidia García, Felipe Aizpuru, and Cristina Saraqueta. Patient expectations and health-related quality of life. *Value in Health*, 13(4):447–454, 2010. ISSN 1369-7625. doi:

- 10.1111/j.1524-4733.2009.00685.x. URL
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20088892>.
- [36] Søren T. Skou, Ewa M. Roos, Mogens B. Laursen, Michael S. Rathleff, Lars Arendt-Nielsen, Ole Simonsen, and Sten Rasmussen. Criteria used when deciding on eligibility for total knee arthroplasty - Between thinking and doing. *Knee*, 23(2):300–305, 2016. ISSN 18735800. doi: 10.1016/j.knee.2015.08.012. URL
<http://dx.doi.org/10.1016/j.knee.2015.08.012>.
- [37] Cornelia M. Borkhoff, Gillian A. Hawker, Hans J. Kreder, Richard H. Glazier, Nizar N. Mahomed, and James G. Wright. The effect of patients' sex on physicians' recommendations for total knee arthroplasty. *Cmaj*, 178(6):681–687, 2008. ISSN 08203946. doi: 10.1503/cmaj.071168.
- [38] J. G. Wright, P. Coyte, G. Hawker, C. Bombardier, D. Cooke, D. Heck, R. Dittus, and D. Freund. Variation in orthopedic surgeons' perceptions of the indications for and outcomes of knee replacement. *Cmaj*, 152(5):687–697, 1995. ISSN 08203946.
- [39] Christopher J. Dy, Stephen Lyman, Carla Boutin-Foster, Karla Felix, Yoon Kang, and Michael L. Parks. Do Patient Race and Sex Change Surgeon Recommendations for TKA? *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 473(2):410–417, 2014. ISSN 15281132. doi: 10.1007/s11999-014-4003-1.
- [40] Wolfgang Walz. *fMRI techniques and protocols, Chapter 1*. 2009. ISBN 9781603279185.
- [41] Laice Glover. Why Does an MRI Cost So Darn Much?, 2014. URL
<http://time.com/money/2995166/why-does-mri-cost-so-much/>.
- [42] Elle L Parks, Paul Y Geha, Marwan N Baliki, Jeffrey Katz, Thomas J Schnitzer, and A Vania Apkarian. NIH Public Access. 15(8):1–18, 2012. doi: 10.1016/j.ejpain.2010.12.007.Brain.
- [43] Takeshi Hiramatsu, Kazuyoshi Nakanishi, Shinpei Yoshimura, Atsuo Yoshino, Nobuo Adachi, Yasumasa Okamoto, Shigeto Yamawaki, and Mitsuo Ochi. The dorsolateral prefrontal network is involved in pain perception in knee osteoarthritis patients. *Neuroscience Letters*, 581:109–114, 2014. ISSN 18727972. doi: 10.1016/j.neulet.2014.08.027. URL
<http://dx.doi.org/10.1016/j.neulet.2014.08.027>.
- [44] Craig M Bennett, Abigail A Baird, Michael B Miller, and George L Wolford. Neural Correlates of Interspecies Perspective Taking in the Post-Mortem Atlantic Salmon: An Argument For Proper Multiple Comparisons Correction. *Journal of Serendipitous and Unexpected Results*, 1(1):1–5, 2011. ISSN 1757-790X. doi: 10.1136/bcr.07.2008.0593. URL <http://www.jsur.org/v1n1p1>.
- [45] David Yarnitsky and Michal Granot. *Handbook of Clinical Neurology, Chapter: Quantitative Sensory Testing*, volume 81. PAIN, 81 edition, 2006. ISBN 978-0-444-51901-6. doi: 10.1016/S0072-9752(06)80031-X. URL
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18808849\\$delimiter"026E30F\\$nhhttp://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S007297520680031X](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18808849$delimiter).

- [46] NociTech. Cuff Pressure Algometry, 2016. URL <http://nocitech.com/technology.html>.
- [47] R. Rolke, R. Baron, C. Maier, T. R. Tölle, R. D. Treede, A. Beyer, A. Binder, N. Birbaumer, F. Birklein, I. C. Bötefür, S. Braune, H. Flor, V. Huge, R. Klug, G. B. Landwehrmeyer, W. Magerl, C. Maihöfner, C. Rolko, C. Schaub, A. Scherens, T. Sprenger, M. Valet, and B. Wasserka. Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): Standardized protocol and reference values. *Pain*, 123(3):231–243, 2006. ISSN 03043959. doi: 10.1016/j.pain.2006.01.041.
- [48] A. K. Suokas, D. A. Walsh, D. F. McWilliams, L. Condon, B. Moreton, V. Wyld, L. Arendt-Nielsen, and W. Zhang. Quantitative sensory testing in painful osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. *Osteoarthritis and Cartilage*, 20(10):1075–1085, 2012. ISSN 10634584. doi: 10.1016/j.joca.2012.06.009. URL <http://dx.doi.org/10.1016/j.joca.2012.06.009>.
- [49] Valéria Martinez, Dominique Fletcher, Didier Bouhassira, Daniel I. Sessler, and Marcel Chauvin. The evolution of primary hyperalgesia in orthopedic surgery: Quantitative sensory testing and clinical evaluation before and after total knee arthroplasty. *Anesthesia and Analgesia*, 105(3):815–821, 2007. ISSN 00032999. doi: 10.1213/01.ane.0000278091.29062.63.
- [50] L. Arendt-Nielsen, L. L. Egsgaard, K. K. Petersen, T. N. Eskehave, T. Graven-Nielsen, H. C. Hoeck, and O. Simonsen. A mechanism-based pain sensitivity index to characterize knee osteoarthritis patients with different disease stages and pain levels. *European Journal of Pain (United Kingdom)*, 19(10):1406–1417, 2015. ISSN 15322149. doi: 10.1002/ejp.651.
- [51] Biosemi. How much does a BioSemi biopotential measurement system cost?, 2016. URL <http://www.biosemi.com/faq/prices.htm>.
- [52] Andrew J. Robinson and Lynn Snyder-Mackler. *Clinical Electrophysiology*. 2008.
- [53] Christopher A. Brown, Wael El-Deredy, and Anthony K. P. Jones. When the brain expects pain: common neural responses to pain anticipation are related to clinical pain and distress in fibromyalgia and osteoarthritis. *European Journal of Neuroscience*, 2013.
- [54] Gigtforeningen. Fibromyalgi – årsager, symptomer og behandling, 2016. URL <https://www.gigtforeningen.dk/viden-om-gigt/diagnoser/fibromyalgi/>.
- [55] David Yarnitsky. Quantitative Sensory Testing. *MUSCLE & NERVE*, 20(2):198–204, 1997. doi: 10.1002/(SICI)1097-4598(199702)20:2<198::AID-MUS10>3.0.CO;2-#.
- [56] M. Mücke, H. Cuhls, L. Radbruch, R. Baron, C. Maier, T. Tölle, R. D. Treede, and R. Rolke. Quantitative sensorische Testung (QST). *Schmerz*, pages 1–8, 2016. ISSN 14322129. doi: 10.1007/s00482-015-0093-2.
- [57] Lars Arendt-Nielsen and David Yarnitsky. Experimental and Clinical Applications of Quantitative Sensory Testing Applied to Skin, Muscles and Viscera. *Journal of Pain*, 10(6):556–572, 2009. ISSN 15265900. doi: 10.1016/j.jpain.2009.02.002. URL <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpain.2009.02.002>.

- [58] V. Wylde, S. Palmer, I. D. Learmonth, and P. Dieppe. The association between pre-operative pain sensitisation and chronic pain after knee replacement: An exploratory study. *Osteoarthritis and Cartilage*, 21(9):1253–1256, 2013. ISSN 10634584. doi: 10.1016/j.joca.2013.05.008. URL <http://dx.doi.org/10.1016/j.joca.2013.05.008>.
- [59] M Cornelius, J Walker, M Pejsa, M Hand, C Campbell, J Haythornthwaite, P Khanuja, R Sterling, M Smith, and R Edwards. Pre-surgical Quantitative Sensory Testing predicts persistent postoperative pain in total knee replacement patients. *Journal of Pain*, 16(4 SUPPL. 1):S26, 2015. ISSN 1526-5900. doi: 10.1016/j.jpain.2015.01.116. URL AvailablefromElsevierinhttp://linker.worldcat.org/?rft.institution{_}id=129788{&}spage=S26{&}pkgName=ckjournalathens{&}issn=1526-5900{&}linkclass=to{_}article{&}jKey=15265900{&}issue=4+SUPPL.+1{&}provider=elsevier{&}date=2015-04{&}aulast=Cornelius+M.{&}atitle=Pre-surgical+Qu.
- [60] H N Mjöbo, A. Rudin, P R Nielsen, and M U Werner. Postoperative pain prediction: A systematic review of preoperative experimental pain studies. *Pain Practice*, 9(6):148–149, 2009. ISSN 1530-7085. URL [http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord{&}from=export{&}id=L70207406\\$\\ delimiter"026E30F\\$\\ http://dx.doi.org/10.1111/j.1533-2500.2009.00267.x\\$\\ delimiter"026E30F\\$\\ http://sfx.library.uu.nl/utrecht?sid=EMBASE{&}issn=15307085{&}id=doi:10.1111/j.1533-2500.2009.00267.x{&}atitle=Postoperative+](http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord{&}from=export{&}id=L70207406$\\ delimiter).
- [61] Lars Arendt-Nielsen, Søren T. Skou, Thomas A. Nielsen, and Kristian K. Petersen. Altered Central Sensitization and Pain Modulation in the CNS in Chronic Joint Pain. *Current Osteoporosis Reports*, 13(4):225–234, 2015. ISSN 15442241. doi: 10.1007/s11914-015-0276-x.
- [62] Thomas Graven-Nielsen and Lars Arendt-Nielsen. Assessment of mechanisms in localized and widespread musculoskeletal pain. *Nature reviews. Rheumatology*, 6(10):599–606, 2010. ISSN 1759-4790. doi: 10.1038/nrrheum.2010.107. URL <http://dx.doi.org/10.1038/nrrheum.2010.107>.
- [63] Vikki Wylde, Adrian Sayers, Erik Lenguerrand, Rachael Gooberman-Hill, Mark Pyke, Andrew D Beswick, Paul Dieppe, and Ashley W Blom. Preoperative widespread pain sensitization and chronic pain after hip and knee replacement: a cohort analysis. *Pain*, 156(1):47–54, 2015. ISSN 1872-6623. doi: 10.1016/j.pain.0000000000000002. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4410022/>{&}rendertype=abstract.
- [64] V. Wylde, A. Sayers, A. Odutola, R. Gooberman-Hill, P. Dieppe, and A.W. Blom. Central sensitization as a determinant of patients' benefit from total hip and knee replacement. *European Journal of Pain*, pages 1–9, 2016. ISSN 10903801. doi: 10.1002/ejp.929. URL <http://doi.wiley.com/10.1002/ejp.929>.
- [65] Y. Imai, K. K. Petersen, C. D. Mørch, and L. Arendt Nielsen. Comparing test-retest reliability and magnitude of conditioned pain modulation using different combinations of test and conditioning stimuli. *Somatosensory & Motor Research*, 0(0):1–9, 2016.

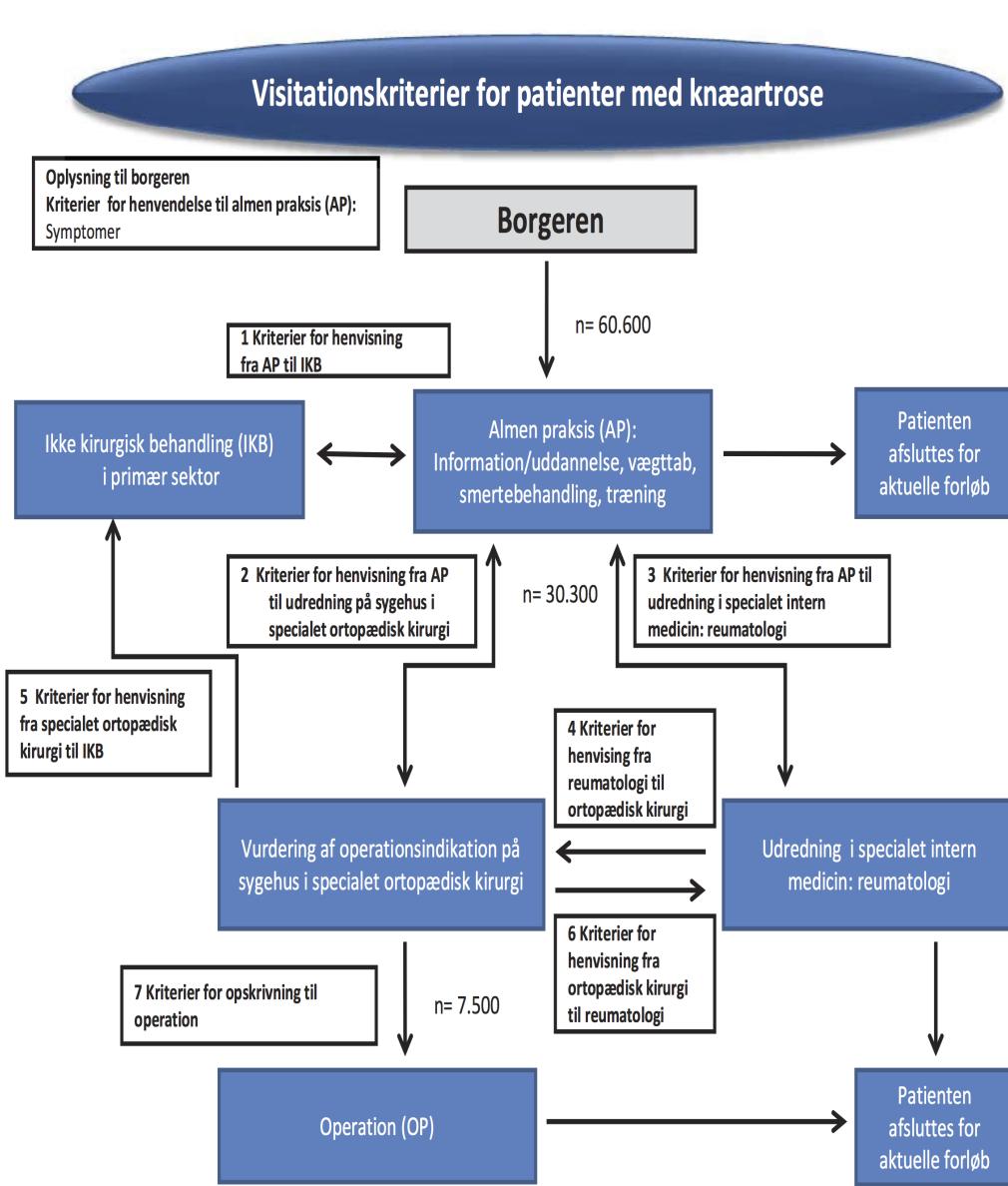
- ISSN 0899-0220. doi: 10.1080/08990220.2016.1229178. URL
<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/08990220.2016.1229178>.
- [66] W. Stuart Reynolds, Roger Dmochowski, Alan Wein, and Stephen Bruehl. Does central sensitization help explain idiopathic overactive bladder? *Nature reviews Urology*, 13(8), 2016. doi: 10.1038/nrurol.2016.95.
- [67] Miquel Porta. *A Dictionary of Epidemiology*. Oxford University Press, 5 edition, 2008. URL <http://www.oxfordreference.com/view/10.1093/acref/9780195314496.001.0001/acref-9780195314496-e-212>.
- [68] Anders Troelsen, Henrik Schrøder, and Henrik Husted. Opinions among Danish knee surgeons about indications to perform total knee replacement showed considerable variation. *Danish Medical Journal*, 59(8), 2012. ISSN 22451919. doi: A4490[pii].
- [69] Helen O Leary, Keith M Smart, Niamh A Moloney, and Catherine M Doody. Nervous System Sensitization as a Predictor of Outcome in the Treatment of Peripheral Musculoskeletal Conditions : A Systematic Review. *Pain Practice*, (August), 2016. ISSN 1533-2500. doi: 10.1111/papr.12484.
- [70] S. Grønmo. Kvalitative og kvantitative metoder I. (1):85–91, 2012.
- [71] Jerrold H. Zar. *Biostatistical Analysis*. Pearson Prentice Hall, fifth edit edition, 2010. ISBN 978-0-13-100846-5.
- [72] Anthony Wright, Penny Moss, Karen Sloan, Richard J. Beaver, Jarle B. Pedersen, Gerard Vehof, Henrik Borge, Luca Maestroni, and Philip Cheong. Abnormal Quantitative Sensory Testing is Associated With Persistent Pain One Year After TKA. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 473(1):246–254, 2015. ISSN 15281132. doi: 10.1007/s11999-014-3990-2.
- [73] M. M. Mukaka. Statistics corner: A guide to appropriate use of correlation coefficient in medical research. *Malawi Medical Journal*, 24(3):69–71, 2012. ISSN 19957262. doi: 10.1016/j.cmpb.2016.01.020.
- [74] Rajul Parikh, Mathai Annie, Shefali Parikh, G Chandra Sekhar, and Ravi Thomas. Understanding and using sensitivity, specificity and predictive values. *Indian J Ophthalmology*, 2008. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2636062/>.
- [75] Abdul Ghaaliq Lalkhen and Anthony McCluskey. Clinical tests: Sensitivity and specificity. *Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care and Pain*, 8(6):221–223, 2008. ISSN 17431816. doi: 10.1093/bjaceaccp/mkn041.
- [76] H B Vaegter and T Graven-Nielsen. Pain modulatory phenotypes differentiate subgroups with different clinical and experimental pain sensitivity. *Pain*, 157: 1480–1488, 2016. ISSN 0304-3959. doi: 10.1097/j.pain.0000000000000543. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26963852>.
- [77] Thomas Graven-Nielsen, Henrik Bjarke Vaegter, Sara Finocchietti, Gitte Handberg, and Lars Arendt-Nielsen. Assessment of musculoskeletal pain sensitivity and temporal

- summation by cuff pressure algometry: a reliability study. *Pain*, 156(11):2193–2202, 2015. ISSN 1872-6623 (Electronic). doi: 10.1097/j.pain.0000000000000294.
- [78] Donna L. Kennedy, Harriet I. Kemp, Deborah Ridout, David Yarnitsky, and Andrew SC Rice. Reliability of Conditioned Pain Modulation. *Pain*, 157:1, 2016. ISSN 0304-3959. doi: 10.1097/j.pain.0000000000000689. URL <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00006396-90000000-99437>.
- [79] World Medical Association;. WMA Declaration of Helsinki - Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, (June 1964):1–8, 2013. ISSN 0019-5847. URL <http://www.wma.net/es/30publications/10policies/b3/>.
- [80] Sundhedsstyrelsen. Nationale Kliniske Retningslinjer. pages 1–2, 2016. URL <https://sundhedsstyrelsen.dk/da/sundhed/kvalitet-og-retningslinjer/{~}/media/382DCD3C38B54200823EB20DFF6DBD0D.ashx>.
- [81] Sundhedsstyrelsen. Kommissorium for udarbejdelse af nationale kliniske retningslinjer. (4):1–4, 2012. URL <https://sundhedsstyrelsen.dk/da/sundhed/kvalitet-og-retningslinjer/{~}/media/EA5CFD60216C4DAA9102C21DF6C121D1.ashx>.
- [82] Aisling Ní Annaidh, Karine Bruyère, Michel Destrade, Michael D. Gilchrist, and Mélanie Otténo. Characterization of the anisotropic mechanical properties of excised human skin. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, 5(1):139–148, 2012. ISSN 17516161. doi: 10.1016/j.jmbbm.2011.08.016. URL <http://dx.doi.org/10.1016/j.jmbbm.2011.08.016>.
- [83] Jorma Jussila, Ari Leppäniemi, Mikael Paronen, and Erkki Kulomäki. Ballistic skin simulant. *Forensic Science International*, 150(1):63–71, 2005. ISSN 03790738. doi: 10.1016/j.forsciint.2004.06.039.
- [84] J E Sanders, B S Goldstein, and D F Leotta. Skin response to mechanical stress: adaptation rather than breakdown—a review of the literature. *Journal of rehabilitation research and development*, 32(3):214–226, 1995. ISSN 0748-7711.
- [85] R. Rolke, W. Magerl, K. Andrews Campbell, C. Schalber, S. Caspary, F. Birklein, and R. D. Treede. Quantitative sensory testing: A comprehensive protocol for clinical trials. *European Journal of Pain*, 10(1):77–88, 2006. ISSN 10903801. doi: 10.1016/j.ejpain.2005.02.003.
- [86] T. Graven-Nielsen, M. Izumi, K. K. Petersen, and L. Arendt-Nielsen. User-Independent Assessment of Conditioned Pain Modulation by Cuff Pressure Algometry. *EJP*, pages 1–10, 2016. ISSN 10903801. doi: 10.1002/ejp.958.
- [87] Poul Hedevang Christensen. Total knæalloplastik (TKA) - Patientforløbsbeskrivelse Definition af begreber Beskrivelse Indholdsfortegnelse :. 2015.
- [88] Medoc. AlgoMed Brochure.

- [89] Somedic Senselab. Somedic Senselab - Algometer, 2016. URL
[http://www.somedic.com/.](http://www.somedic.com/)
- [90] Dyck PJ, Kennedy WR, Kesserwani H, Melanson M, Ochoa J, Shy M, Stevens JC, Suarez GA, and O'Brien PC. Limitations of quantitative sensory testing when patients are biased toward a bad outcome. *Neurology*, 50(5), 1998. doi: 10.1212/WNL.50.5.1213.
- [91] DST.dk. URL
<http://www.statistikbanken.dk/statbank5a>SelectVarVal/saveselections.asp>.
- [92] DTS.dk. URL
<http://www.statistikbanken.dk/statbank5a>SelectVarVal/saveselections.asp>.
- [93] Medoc. AlgoMed - Computerized Pressure Algometer, 2016. URL
<http://medoc-web.com/products/algomed/>.
- [94] Sundhedstyrrelsen Afdeling for sundhedsdokumentation. Takstsysten Vejledning. 18.12.2016.
- [95] Region Nordjylland. Budgetaftale 2017 -. 2016.
- [96] Jørgen Eriksen, Per Sjøgren, Eduardo Bruera, Ola Ekholm, and Niels K. Rasmussen. Critical issues on opioids in chronic non-cancer pain:. An epidemiological study. *Pain*, 125(1-2):172–179, 2006. ISSN 03043959. doi: 10.1016/j.pain.2006.06.009.

Appendiks: Borgerforløb

A



Figur A.1: Figuren illustrerer