
Teknologivurdering af QST
som et diagnostisk værktøj til prædiktion af
kroniske smerter efter en total knæalloplastik

Semesterrapport sundhedsteknologi, 5. semester

GRUPPE 5406:

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

AALBORG UNIVERSITET, 02/09/2016 TIL 19/12/2016



Titel

Teknologivurdering af QST
som et diagnostisk værktøj til prædiktion af kroniske smerter efter en total knæalloplastik.

Projekt

P5 - Klinisk teknologi

Projektperiode

02/09/2016 til 19/12/2016

Projektgruppe

5406

Deltagere

Christan Ulrich
Kristine S. Sørensen
Martin S. Jensen
Morten S. Larsen
Nikoline S. Kristensen
Oliver Damsgaard

Vejledere

Pia B. Elberg
Kristian K. Petersen
Sten Rasmussen

Oplagstal: Online

Sidetal: 97 (PDF: 106)

Antal appendikser: 2

Afleveret: 19/12/2016

Abstract:

Chronic postoperative pain in patients, who have undergone a total knee arthroplasty (TKA), is a common problem. Approximately 20% of patients with knee osteoarthritis develop chronic postoperative pain after a TKA operation. It is believed that central sensitization can be a factor in the development of chronic postoperative pain. Quantitative sensory testing (QST) is a battery of tests, which are used to detect patient response to stimuli. Three of these tests: pressure-pain threshold (PPT), temporal summation of pain (TSP) and conditioned pain modulation (CPM), can be used to detect central sensitization in patients.

In this study, a systematic search of current literature is performed to assess, how QST can be implemented as a supplement to the decision of whether or not the patient is eligible for a TKA operation is made. This assessment is analyzed within nine different perspectives such as QST, the patient and the organization.

It is concluded that PPT, TSP and CPM could work as a supplementary diagnostic tool to reinforce the decision, but it is necessary to compile normative data before the clinician can categorize the patients based on the tests.

Forord

Dette projekt er udarbejdet af gruppe 5406, som er sundhedsteknologistuderende på 5. semester, i perioden fra den 2. september til den 19. december 2016. Projektet er udarbejdet på baggrund af det overordnede tema klinisk teknologi. Projektet omfatter en vurdering af quantitative sensory testing (QST) som supplement til en klinikers vurdering af knæartrosepatienters risiko for at udvikle kroniske smerter efter en total knæalloplastik (TKA). Gruppen har gennem projektperioden modtaget vejledning fra tre forskellige vejledere. I den forbindelse skal Kristian Kjær Petersen have tak for vejledning i forhold til teknologiske aspekter i projektet. Ligeledes skal metodevejleder Pia Britt Elberg have tak for vejledning i forhold til metodiske aspekter, herunder analysemodeller og litteratursøgning. Klinisk vejleder Sten Rasmussen skal have tak for information og vejledning i forhold til det kliniske aspekt ved teknologiens anvendelse, patienter og økonomi. Igennem projektperioden er der taget kontakt til producenter og forhandlere af udstyr relevant for teknologivurderingen. I den forbindelse vil gruppen gerne takke Cephalon A/S og NociTech for informationer vedrørende specifikke produkters egenskaber, priser og oplæringstider. For forståelse af den nuværende kliniske procedure har gruppen besøgt ortopædkirurgisk ambulatorium på Aalborg Universitetshospital, Farsø, hvormed personalet her også skal have tak for præsentationen af arbejdsgang og undersøgelsesmetoder i forbindelse med knæartrose.

Læsevejledning

Projektrapporten er inddelt i 12 kapitler, der yderligere er inddelt i afsnit og tilhørende underafsnit. Kapitler, afsnit og underafsnit er nummereret, og angivet i rapportens indholdsfortegnelse. Kilder refereres til ved anvendelse af Vancouver metoden, hvor hver kilde angives med et tal, [x]. Ved henvisning af kilder i en sætning angives kilden med efternavn på første forfatter, årstal og kildens tal, således *Efternavn, årstal /x/*. I litteraturlisten er alle kilder anvendt i projektet samlet. Appendikser findes efter rapportens litteraturliste. Figurer og tabeller samt disses placering i forhold til hinanden er ligeledes angivet med tal. Hermed er eksempelvis den første figur i kapitel 1 angivet som figur 1.1. Jævnfør projektets generelle metode 4.2.1, indgår der forskellige domæner i projektet. Hvert domæne er tilknyttet et kapitel. Domænerne kan læses i rækkefølgen opstillet i rapporten, men kan også læses enkeltvis for at opnå information indenfor et specifikt domæne.

Ord, der anvendes i forkortet form gennem projektrapporten, skrives ud første gang de nævnes, hvorefter der følger en parentes med forkortelsen for ordet. Disse ord er samlet forrest i rapporten i en forkortelsesliste således det er muligt at slå betydningen af de anvendte forkortelser op.

Forkortelsesliste

BIA	Budget influence analysis
BOLD	Blood oxygenation level dependent
CEA	Cost-effectiveness analysis
CNS	Centralnervesystemet
CPM	Conditioned pain modulation
CPT	Cold pressor threshold
CUR	Sundhedsmæssigt problem og nuværende brug af teknologien
DFNS	German Research Network on Neuropathic Pain
DKA	Dansk Knæalloplastikregister
DRG	Diagnose-relaterede grupper
ECO	Omkostninger og økonomisk evaluering
EEG	Elektroencephalografi
EFF	Klinisk effekt
ENG	Elektroneuroografi
ETH	Etik
fMRI	Functional magnetic resonance imaging
FN	Falsk negativ
FP	Falsk positiv
HTA	Health Technology Assessment
IASP	The International Association for the Study of Pain
ICC	Intraclass correlation coefficient

LEG	Juridiske aspekter
NSAID	Non steroidal anti-inflammatory drug
NKR	Nationale kliniske retningslinjer
ORG	Organisatoriske aspekter
PDT	Pressure detection threshold
PNS	Perifernervesystem
PPT	Pressure pain threshold
PTT	Pain tolerance threshold
QST	Quantitative sensory testing
QST-protokol	PPT, TSP og CPM
RCT	Randomized controlled trial
RN	Region Nordjylland
SAF	Sikkerhed
SN	Sand negativ
SNRI	Serotonin norepinephrine reuptake inhibitor
SOC	Patientaspekter
SP	Sand positiv
TEC	Beskrivelse og tekniske karakteristika for teknologien
TKA	Total knæalloplastik
TSP	Temporal summation of pain
UKA	Unikompartimental knæalloplastik
VAS	Visual analogue scale
AAUH	Aalborg Universitetshospital

Indholdsfortegnelse

Kapitel 1 Introduktion	1
1.1 Initierende problemstilling	1
Kapitel 2 Problemanalyse	2
2.1 Knæartrosepatienter	2
2.1.1 Knæleddet og knæartrose	2
2.1.2 Demografi	3
2.2 Behandlingsforløb	3
2.2.1 Non-invasiv behandling	4
2.2.2 Invasiv behandling	4
2.3 Smerte	7
2.3.1 Anatomi og fysiologi	7
2.3.2 Smertetyper	8
2.3.3 Smerte og knæartrose	9
2.4 Klinisk udvælgelse af patienter	10
2.5 Teknologier til smerteklassificering	13
2.5.1 Functional Magnetic Resonance Imaging	13
2.5.2 Quantitative sensory testing	13
2.5.3 Elektrofisiologiske undersøgelsesmetoder	14
2.5.4 Vurdering af teknologier til smerteklassificering	15
Kapitel 3 Problemafgrænsning	17
3.1 Problemformulering	17
Kapitel 4 Metode	18
4.1 Projektets metode	18
4.1.1 Argumentation for valg af domæner	20
4.2 Litteratursøgning	21
4.2.1 Evidenshierarki	23
Kapitel 5 Beskrivelse og tekniske karakteristika for teknologien (TEC)	25
5.1 Formål	25
5.2 Analyse-spørgsmål	25
5.3 Metode	25
5.4 Teknologiens egenskaber	26
5.4.1 Anvendelsesområde for QST	26
5.4.2 Undersøgelse ved QST-protokollen	28
5.5 Teknologiens begrænsninger	29
5.5.1 Begrænsende faktorer ved benyttelse af QST	29
5.6 Sammenligning med nuværende metoder	30
5.6.1 Sammenspil mellem QST og klinisk vurdering	30

5.7	Delkonklusion	30
Kapitel 6	Klinisk effekt (EFF)	32
6.1	Formål	32
6.2	Analyse-spørgsmål	32
6.3	Metode	32
6.4	Statistisk effekt	33
6.4.1	QST-protokollens statistiske styrke	33
6.5	Nøjagtighed	37
6.5.1	Patientgruppering på baggrund af QST-resultater	37
6.5.2	Reproducerbarhed for QST-protokollen	40
6.6	Delkonklusion	41
Kapitel 7	Omkostninger og økonomisk evaluering (ECO)	43
7.1	Formål	43
7.2	Analyse-spørgsmål	43
7.3	Metode	43
7.3.1	Tilegnelse af økonomisk viden om QST-protokollen	44
7.4	Teknologiens effekt i forhold til omkostninger	44
7.4.1	Omkostninger ved implementering af QST	44
7.4.2	Økonomisk effekt ved implementering af QST	46
7.5	Ressourceudnyttelse	46
7.5.1	Påvirkning af Region Nordjyllands budget	46
7.5.2	Transferabilitet	47
7.6	Delkonklusion	47
Kapitel 8	Organisatoriske aspekter (ORG)	48
8.1	Formål	48
8.2	Analyse-spørgsmål	48
8.3	Metode	48
8.4	Organisatoriske ændringer	49
8.4.1	Nuværende behandlingsforløb for TKA-patienter	49
8.4.2	Behandlingsforløb ved implementering af QST-protokollen	51
8.4.3	Korrekt anvendelse af QST-protokollen	52
8.5	Oplæring og vedligeholdelse	53
8.5.1	Efteruddannelse	53
8.5.2	Vedligeholdelse af udstyr	53
8.6	Delkonklusion	53
Kapitel 9	Sikkerhed (SAF)	55
9.1	Formål	55
9.2	Analyse-spørgsmål	55
9.3	Metode	55
9.4	Patientsikkerhed	56
9.4.1	Sikkerhedsmæssige risici for patienter	56
9.5	Sikkerhedsforanstaltninger	57
9.6	Delkonklusion	57

Kapitel 10 Patientaspekter (SOC)	59
10.1 Formål	59
10.2 Analyse-spørgsmål	59
10.3 Metode	59
10.4 Påvirkning af QST på patienten	60
10.4.1 Eksklusion af patienter	60
10.4.2 Betydning af QST-protokollen for patienter	60
10.5 Delkonklusion	61
Kapitel 11 Etik (ETH)	62
11.1 Formål	62
11.2 Analyse-spørgsmål	62
11.3 Metode	62
11.4 Patientetik	62
11.4.1 Betydningen af falske QST-resultater	63
11.5 Delkonklusion	64
Kapitel 12 Syntese	65
12.1 Diskussion	65
12.1.1 Præcision af QST-protokollen	65
12.1.2 Normative datasæt	66
12.1.3 Patientaspekter	67
12.1.4 Økonomi og organisation	67
12.1.5 Metode	68
12.2 Konklusion	70
12.3 Perspektivering	71
12.3.1 Kroniske smertepatienter	71
12.3.2 Forløb for patienter med positiv QST-undersøgelse	71
12.3.3 Videre forskning	72
Litteratur	73
Appendiks A Borgerforløb	83
Appendiks B Søgeprotokol	84
B.1 TEC	84
B.2 EFF	86
B.3 ECO	88
B.4 ORG	90
B.5 SAF	94
B.6 SOC	96
B.7 ETH	97

Introduktion

1

Knæartrose er en af de hyppigst forekommende artroseformer 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 [2]. Prävalensen for knæartrose i Danmark forventes at stige. Dette antages da både andelen af ældre og overvægtige er stigende, og begge disse er væsentlige faktorer for udviklingen af knæartrose. [3] Hermed kan det ligeledes forventes, at flere personer vil blive behandlet for knæartrose.

Knæartrose er en kronisk ledsgdom, der primært rammer ledfladens bruskdele, men alle ledstrukturer kan påvirkes af sygdommen. [4] Typiske symptomer på knæartrose er funktionsnedsættelse, smerter ved daglige aktiviteter og ledstivhed. Der er variation i graden af symptomerne på knæartrose blandt patienter, hvormed nogle patienter kan leve relativt upåvirkede med sygdommen, mens andre oplever, at sygdommen svækker både arbejdsevne og livskvalitet. [3] Herudover er der kun i ringe grad en sammenhæng mellem den radiologiske artrose og patientens gener. Hermed bygger vurderingen om behandling af patienten på en sammenfatning af røntgenfund og en klinikers objektive fund. [5] Idet knæartrose er en kronisk sygdom findes der ingen kur, og behandling for sygdommen har hermed fokus på at mindske eller fjerne symptomerne. Behandling af knæartrose kan være både invasiv og non-invasiv, hvor non-invasiv behandling eksempelvis er vægtreduktion og medicinering mens invasiv behandling eksempelvis er knæalloplastikker.

Selv med non-invasiv behandling vil de fleste knæartrosepatienter nå til et stadige hvor artrosen er så fremskreden, at kun invasiv behandling vil kunne lindre deres symptomer. [2] Den invasive behandling består i en, enten hel eller delvis, udskriftning af det påvirkede knæled. Denne type behandling kaldes en knæalloplastik og kan opdeles i en total knæalloplastik (TKA) eller unikompartimental knæalloplastik (UKA). Den hyppigste form for knæalloplastik er en TKA, hvor der i 2015 blev udført cirka 8.800 af disse i Danmark. [6] TKA-operationer anvendes som den sidste behandlingsmetode for knæartrosepatienter, hvormed resultatet af operationen har stor betydning for patienterne [2]. Herudfra er det problematisk, at cirka 20 % af knæartrosepatienterne, som undergår en TKA-operation, udvikler kroniske postoperative smerter. Disse patienter har dermed ikke fået reduceret deres smerter ved TKA-operationen. For en tilsvarende operation af hofteleddet er dette tal cirka 9 %. [1] Herudfra antydes det, at der er mulighed for at formindske andelen af knæartrosepatienter, som udvikler kroniske smerter efter en TKA-operation.

1.1 Initierende problemstilling

På baggrund af ovenstående introduktion udledes følgende overordnede problemstilling:

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

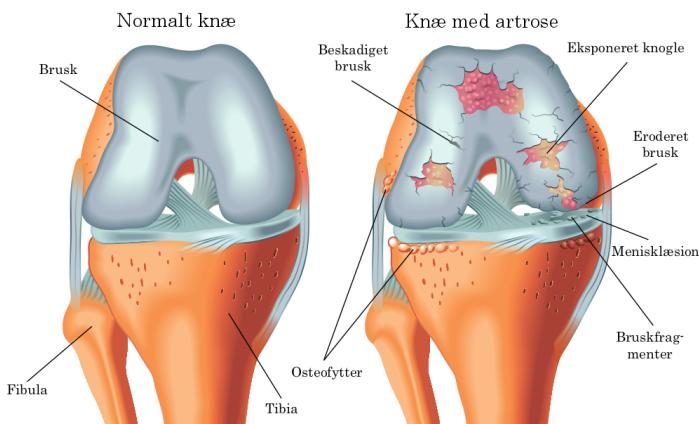
2.1 Knæartrosepatienter

Følgende afsnit omhandler knæleddet, knæartrose og patientgruppen. Afsnittet redegør for patientgruppen samt de forskellige disponeringsfaktorer for lidelsen. Dette vil danne grundlag for at klassificere gruppen af patienter, som tilbydes en TKA-operation.

2.1.1 Knæleddet og knæartrose

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 leddet. [7]

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 smerte, nedsat mobilitet samt fejlstilling af leddet hos den påvirkede. Smerten forekommer i forskellig grad fra igangsættende smerte til konstant smerte. Symptomerne forværres som lidelsen udvikler sig. [8]



Figur 2.1: 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. [4] [9]

Af figur 2.1 kan ses de patologiske forandringer der sker i knæet når artose udvikler sig. Udover at ledbrusk og menisker beskadiges og fragmenteres, vokser der små udvækster af kalk, kaldet osteofytter, langs kanten af ledbrusken. Osteofytter kan vokse så meget de trykker på omkringliggende væv og neuroner, og derved øge smerten omkring knæet. [4]

2.1.2 Demografi

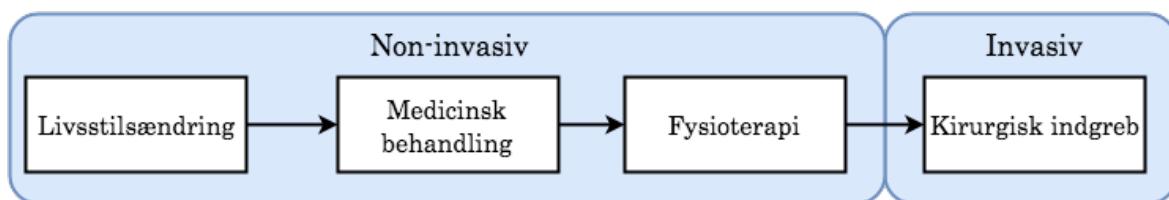
En længere række faktorer har betydning for udviklingen af artrose. Hvis en eller flere af disse faktorer er til stede, er den påvirkede mere disponeret for knæartrose. Disse faktorer kan være alder, overbelastning ved arbejde og fritid, tidligere knæskader, genetisk arv, overvægt samt køn [2]. Knæartrose er til stede blandt 45 % af alle 80-årige i befolkningen. Prævalensen for knæartrose kan formodes at stige da levealderen i Danmark stiger.

En af risikofaktorerne for udviklingen af knæartrose er overvægt, hvilket 47 % af den danske befolkning kan kategoriseres som [10]. Ydermere stiger andelen af overvægtige med alderen, hvilket ligeledes er tilfældet for knæartrose. Overvægtige med en høj body-mass-index ($BMI > 30$ [11]) er disponeret for knæartrose med en relativ risiko på en faktor tre, hvoraf en kombination af ovenstående faktorer øger risikoen for lidelsen. Dog kan der opstå problematikker vedrørende benyttelsen af BMI, da metoden ikke skelner mellem fedt og muskler. [2] [8]

2.2 Behandlingsforløb

I dette afsnit beskrives behandlingsforløbet for knæartrosepatienter, herunder de forskellige behandlingsmetoder, der kan anvendes. Non-invasive behandlingsmetoder undersøges for at bestemme effekten af disse, hvorefter anvendelsen af invasive behandlingsmetoder samt kriterierne for et succesfuldt kirurgisk indgreb analyseres med henblik på at vurdere, om operationsteknikken er årsag til, at patienter udvikler kroniske postoperative smerter.

Behandlingsforløbet for en patient med knæartrose består af flere behandlingsmetoder. Målet med behandling af knæartrose er smertelindring, mobilitetsforøgelse samt forebyggelse. Generelt kan metoderne inddeltes i non-invasive og invasive, og behandlingsvalget afhænger af sygdommens omfang. [8] Et flowchart over behandlingsforløbet for en artrosepatient ses på figur 2.2.



Figur 2.2: Figuren illustrerer et flowchart der viser de forskellige behandlingsmetoder, en patient med knæartrose gennemgår. Livesstilsændring dækker eksempelvis vægtreduktion, mens medicinsk behandling er smertelindrende stoffer og kirurgiske indgreb er eksempelvis alloplastikker. [8]

Som det ses på figur 2.2 indebærer non-invasiv behandling livesstilsændringer, medicinsk behandling samt fysioterapi og den invasive behandling omhandler kirurgiske indgreb. Hvert område vil blive gennemgået nedenfor.

2.2.1 Non-invasiv behandling

Artrose kan ikke helbredes og non-invasive behandlingsmetoder vil derfor fortrinsvis søge at smertelindre samt forbedre mobiliteten af knæleddet. En essentiel del af behandlingen består i at informere og uddanne patienten, give indsigt i sygdommen samt at inddrage patienten i behandlingsforløbet. [2] Som det ses på figur 2.2, består første fase i den non-invasive behandling af en livsstilsændring, hvor en vægtreduktion samt øget fysisk aktivitet forsøges for at 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. De benyttede medikamenter er paracetamol, men også non steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) præparater kan anvendes ved inflammation [4]. 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 [12] 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 artrose. Et studie af Skou, 2016 [13] 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. [13] Et studie af Skou et al., 2015 [14] fulgte 100 knæartrosepatienters behandlingsforløb over et år. Den ene gruppe modtog non-invasiv behandling, som bestod af et træningsforløb, patientundervisning, indlægssåler og et eventuelt vægtabbsprogram. Den anden gruppe modtog kirurgisk behandling. Gruppen, der gennemgik kirurgisk behandling, havde en større smertelindring end gruppen, som kun modtog non-invasiv behandling. Gruppen der modtog kirurgisk behandling, havde imidlertid større risiko for at få svære komplikationer. Forsøget viste dog, at i gruppen som modtog non-invasiv behandling, fik omkring en tredjedel foretaget en TKA-operation i løbet af forsøgsperioden. [14] Herudfra er der indikationer for, at non-invasiv behandling er en effektiv metode til behandling af knæartrose, og kan anvendes som metode til at udskyde behovet for et invasivt indgreb. Det antydes imidlertid ligeført, at invasiv behandling stadig vil være nødvendigt.

2.2.2 Invasiv behandling

Som det fremgår af figur 2.2 er invasiv behandling det sidste trin i behandlingsforløbet for en patient med knæartrose. Invasive behandlingsmetoder kan anvendes, når de non-invasive behandlingsmetoder ikke længere afhjælper lidelsen i en grad hvor patienten er tilfreds. Som invasiv behandling for knæartrose foretages oftest en alloplastik. En alloplastik er et kirurgisk, 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 eller udskiftning af en del af knæleddet. [2] Protesen der indsættes ved udskiftning af hele knæ ses på figur 2.3.



Figur 2.3: Figuren illustrerer en TKA-protese, som består af fire komponenter; et femoralt, patella- og tibialt implantat samt et plastiklag, der placeres mellem det femorale og tibiale implantat og mindske friktionen. Udformningen af komponenterne gør det muligt at efterligne knæleddets naturlige bevægelse. [15]

Under operationen ligger patienten på operationsbordet med knæet i en flekteret position. Et snit lægges over patella, hvorefter denne og senerne i ledet leveres 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, som ses på figur 2.3. Midlertidige implantater indsættes for at sikre bevægelsesfriheden er bevaret og testes ved ekstension af knæet. Efterfølgende bores der 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. [16] [17]

Ifølge Sundhedsstyrelsens vurdering er TKA-operationen en effektiv behandling til at øge patientens livskvalitet ved at mindske smerte og øge patientens funktionalitet. Holdbarheden af knæimplantaterne vurderes ud fra antallet af implantater, der er udskiftet efter 10 år, hvor det er påvist, at 90 til 95 % af implantaterne ikke er revideret. Det er ikke den reelle holdbarhed 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. [6] Disse kriterier er opgivet i tabel 2.1, hvor standard og landsgennemsnit for Danmark ligeledes er opgivet.

	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 2.1: Tabellen viser succeskriterierne for knæalloplastikoperationer med en standardiseret grænse sammenholdt med landsgennemsnittet. Spredning er indikeret i parentes. Tabellen er modificeret fra [6]

Det fremgår af tabel 2.1, at der i hele Danmark udføres knæalloplastikker, som alle overholder retningslinjerne for behandlingskvaliteten [6]. På trods af at alle operationer overholder de opstillede kriterier, har en betydelig procentdel af patienterne kroniske postoperative smerter. [18] Hermed opfyldes succeskriterierne opstillet af DKA, hvormed næsten alle knæalloplastikker kan anses som værende succesfulde. Dette er imidlertid 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 [19] 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 risikofaktorer for kroniske smerter efter en TKA-operation.

Postoperative TKA-resultater

I 2014 blev der udført cirka 8.800 TKA-operationer, hvoraf 1,8 % af disse var revisioner et år efter primæroperationen. [6] Et studie af Petersen et al., 2015 [20] viste, at 19 % af patienterne efter en primær TKA-operation havde svære til uudholdelige smerter. Det samme var gældende for 47 % af patienterne, der fik en revision. Et review 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 til 34 %.

Et studie af Petersen et al., 2015 [20] viste, at 11 % af patienterne med primær TKA-operation og 25 % af patienterne med revisionsoperationen ikke var tilfredse med operationen. [20] Sakellariou et al., 2016 [21] har også undersøgt, hvor stor en andel af patienter, der oplever kroniske postoperative smerter efter en TKA-operation. Ud fra resultaterne viste Sakellariou et al., 2016 [21], 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 [22]. I studiet blev det påvist, at utilfredsheden i det fleste tilfælde var relateret til enten passiv fleksion, smerte eller funktionsnedsættelse. Der blev foretaget præoperative tests, der indikerede, at der ikke

var signifikant forskel på smerte og funktion blandt patienterne, 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 de tre nævnte parametre. [22] Resultaterne fra et studie af Bourne et al., 2010 [18] indikerer ligeledes, at der er andre parametre end smerte forbundet med utilfredshed efter en TKA-operation; de utilfredse patienter havde, uddover 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. Derfor kan der ikke sættes lighedstegn imellem patienters oplevede smerter og deres tilfredshed.

2.3 Smerte

I dette afsnit beskrives de anatomiske og fysiologiske egenskaber ved smerte, herunder de forskellige kategorier af smerte. Ligeledes undersøges det hvilke neurologiske ændringer, der kan have betydning for udviklingen af kroniske postoperative smerter.

2.3.1 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*” [23].

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 modtager stimuli fra neuroner i kroppen. Oplevelsen af smerte kaldes perception og er forskellig fra sensationen. Sensationen sker, når nociceptorer stimuleres og genererer et aktionspotentiale. Perceptionen sker først, når potentialet når til hjernen og smerten opfattes. [24]

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-, termisk eller kemisk stimuli. Nociceptorerne kan også være polymodale, hvilket betyder, de kan aktiveres af flere typer stimuli. [25] Når en nociceptor aktiveres, vil denne videre aktivere det primære 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 tilstrækkelig 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. [25]

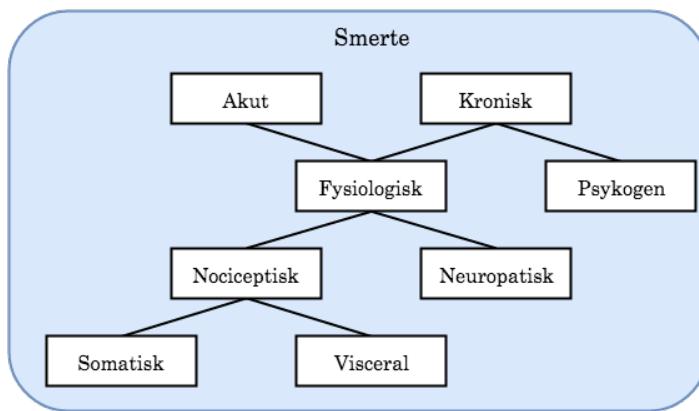
Flertallet af primære afferente fibre føres til rygmarvens baghorn, hvor de danner synapse med ascenderende neuroner i rygmarven. Signaloverførslen over den første synapsekløft sker overvejende ved de excitatoriske transmitterstoffer glutamat og substans P. Neuronerne viderefører signalet op gennem rygmarven til hjernestammen og thalamus. Thalamus er

involveret i koordinering af signaler til højere strukturer, herunder det primære og sekundære sensoriske cortex, det 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 rostro-ventrale 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. [25]

Til smertebehandling benyttes blandt andet serotonin-plus-noradrenalin-genoptagelseshæmmere (SNRI). Disse stoffer påvirker den præsynaptiske genoptagelse af serotonin og noradrenalin, hvilket medfører en øget mængde af disse i den decenderende synapsekløft, som resulterer i en øget aktivitet. Den øgede aktivitet medfører en mindsket oplevelse af smerten. [25]

2.3.2 Smertetyper

Der findes flere måder at inddale smerte på, men generelt kan der skelnes mellem akut og kronisk smerte. Hver kategori har flere undergrupperinger, som kan placeres på flere forskellige måder. [26] På figur 2.4 er en oversigt over, hvordan smerte kategoriseres i dette projekt.



Figur 2.4: Figuren viser hvordan smerte kan opdeles i en akut og kronisk tilstand. Akut smerte opdeles videre i en fysiologisk tilstand, herunder neuropatisk og nociceptisk smerte. Kronisk smerte opdeles i både en fysiologisk og psykogen tilstand. [26]

Akut smerte

Begrebet akut smerte dækker over den tidligere beskrevne nødvendige mekanisme, som informerer 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 i dybt og overfladisk væv, 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. Smerten er øjeblikkelig og let lokaliserbar. [24] 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 vanskelig at lokalisere. Smerten er typisk ikke øjeblikkelig, men mere trykkende og langvarig; mavesmerter er et eksempel på visceral smerte. [24]

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 eksempelvis være forårsaget af smerte i hjertet. Nociceptisk smerte er oftest ikke årsag til kroniske smerter, med mindre smerterne bliver ved. [24]

Neuropatisk smerte opstår på grund af skader direkte på nervesystemet, herunder neuroner, rygmarv eller hjernen. Ved neuropatisk smerte registrer neuronerne et stimuli, som kan skyldes infektioner og sygdomme, blandt andet 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 percepieres. 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. [23] [26]

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 [23]. 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 2.4 kan fysiologisk 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. [26]

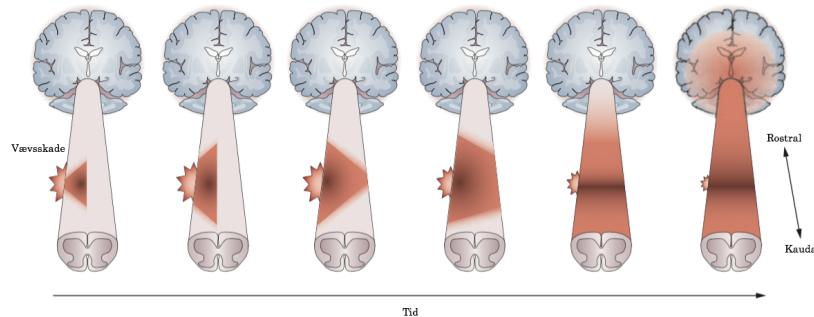
Psykogen smerte er, til forskel fra nociceptisk og neuropatisk smerte, ikke en egentlig skade på kroppens væv. Det er en imaginær perception af smerte, og derved den mest komplekse type smerte at præcisere, idet der ikke er, og muligvis aldrig har været, en fysisk årsag til smerten. Hos en person med 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. [26]

Der findes således flere forskellige typer af smerte og både fysiologiske og psykiske årsager til udvikling heraf. Det er dermed relevant at undersøge de mekanismer, der forårsager smerte hos knæartrosepatienter, og hvilke faktorer, der kan være medvirkende til udviklingen af kroniske smerter hos disse.

2.3.3 Smerte og knæartrose

Ledkapsler, sener, periost og spongiøst væv er tæt innerveret af nociceptorer, hvorimod ledbrusk ikke er innerveret af nociceptorer. Dette kan forklare, hvorfor røntgenfund og smerteintensitet korrelerer i ringe grad. [25] [27] 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 [25]. En forlænget inflammationstid, skade på den

subkondrale knogle eller en forlænget excitation af nociceptorer kan alle medføre en perifer sensibilisering, som efterfølgende kan føre til en central sensibilisering [27]. Ved perifer 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 excitabiliteten af neuronerne i det centrale nervesystem (CNS), så normale input giver abnormal respons. [28] Princippet bag central sensibilisering illustreres på figur 2.5.



Figur 2.5: 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. Modificeret fra Graven-Nielsen and Arendt-Nielsen, 2010 [29]

Perifer 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 abnormaliteter, der involverer sensibilisering af nervesystemet. [30] Dette kan føre til en tilstand af hypersensibilitet overfor smerte [27]. Kroniske muskuloskeletale smertepatienter, og dermed også knæartrosepatienter, har generelt en kraftigere respons på smertefuld stimuli, og hyperalgesi i dybereliggende væv [30]. For kroniske muskuloskeletale smertetilstande er det påvist, at eksempelvis temporal summation og repetitiv tryksmerte er forhøjet i forhold til raske personer [31]. Ved knæartrose tyder det ligeledes på, at den descenderende smertefacilitering og -hæmning, har betydning for om patienterne får kroniske smerter efter en TKA-operation [27]. Efter en eventuel TKA-operation kan denne hypersensibilitet normaliseres. Dette sker ikke for de patienter, som får kroniske smerter efter en TKA-operation. [27] [31]

2.4 Klinisk udvælgelse af patienter

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

Patienter, som tilbydes en TKA-operation, udvælges på baggrund af en klinikernes 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 kliniker, der er ansvarlig for vurderingen. I et forsøg på at standardisere

behandling 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 klinikeren 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 ledet. [2]

Sundhedsstyrelsen har ligeledes opstillet en række indikationer, som kan få klinikeren til at vurderer at en patient ikke er egnet til en TKA-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 kliniker 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 [32] vist, at patienter, hvis forventninger til operationen bliver opfyldt, oplever større tilfredshed efter operationen. Ligeledes er det vist, at klinikerens forventninger til en operation påvirker patientens forventninger [32]. Dette antyder, at klinikere, 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 [33] anses flere af de ovennævnte retningslinjer som nogle af de vigtigste overvejelser, når en kliniker skal bestemme, om en patient er egnet til at modtage en TKA. Skou et al., 2016 [33] fandt, at klinikeren anser røntgenresultater, 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 [33] undersøgt om de faktorer, klinikerne mente var de vigtigste for en patients egnethed for en TKA-operation, blev afspejlet i hvilke patienter klinikerne tilbød en TKA-operation. Her blev det fundet, at radiologiske resultater 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 klinikerens vurdering af patientens egnethed til en TKA-operation. Hermed blev der af Skou et al., 2016 [33] fundet en uoverensstemmelse mellem hvilke faktorer klinikerne fandt vigtigst i forhold til vurdering af behovet for en TKA-operation og hvilke faktorer de samme klinikere 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. Ud fra resultaterne fra studiet af Skou et al., 2016 [33] 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 antyder resultater fra et studie udarbejdet af Borkhoff et al., 2008 [34], at en patients køn har betydning for, om klinikeren tilbyder patienten en TKA eller ej. I dette studie anvendte Borkhoff et al., 2008 [34] to standardiserede patienter med moderat knæartrose, som besøgte 71 klinikere, bestående af 38 alment praktiserende læger og 33 ortopædkirurger. 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 [34] 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. [34]

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 klinikere, at køn ikke ville have nogen betydning for deres vurdering af patienten [35]. Dette kan antyde, at den forskel Borkhoff et al., 2008 [34] 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 [36], hvor det blev undersøgt, om en patients race og køn ville have betydning for klinikernes vurdering af patienter.

I dette studie blev videoer med patienter med svær knæartrose anvendt. Ligesom i studiet af Borkhoff et al., 2008 [34] var patienterne kun forskellige i køn og race. Dy et al., 2014 [36] fandt ingen forskel på klinikernes vurdering af de fire standardiserede patienter. Forskellen i resultaterne mellem Borkhoff et al., 2008 [34] og Dy et al., 2014 [36] 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 klinikernes bias kun har betydning for patienter, hvor der ikke er klare indikationer på, at patienten bør opereres. I tilfælde hvor der ikke er klare indikationer på, at patienten vil opnå bedring ved en TKA-operation, vil en teknologi, der kan hjælpe klinikeren med at udføre en vurdering uden bias være fordelagtig. Ved anvendelse af en sådan teknologi vil det være muligt at inddrage andre faktorer i udvælgelsen af patienter til TKA-operation. Dette vil eksempelvis kunne gøres ved at anvende en teknologi, 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 patientmæssig succes ved en TKA-operation.

Set i forhold til de opstillede succeskriterier for en TKA-operation beskrevet i afsnit 2.2.2 er stort set alle TKA-operationer succesfulde, mens omkring 80% af patienterne, der gennemgår en TKA-operation, ikke oplever kroniske smerter. [21] [20] 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 et teknisk perspektiv er en TKA-operation succesfuld, når denne opfylder kravene opstillet af DKA [6]. Problematikken opstår ved de TKA-operationer, som kun er succesfulde ud fra et teknisk perspektiv. For at mindske andelen af disse vil det være fordelagtigt at finde en teknologi, 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 en reduktion i antallet af patienter med kroniske postoperative smerter sænke antallet af utilfredse patienter. [18]

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

2.5 Teknologier til smerteklassificering

I denne sektion vil nuværende teknologier til undersøgelse af central sensibilisering blive beskrevet. De enkelte teknologiers egenskaber, 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.

2.5.1 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 ved hjælp af radiobølger er muligt at detektere de tilstedeværende protoner. [37] Udgifterne til fMRI omfatter blandt andet indkøb af en MR-scanner samt anvendelse og vedligehold. Prisen for en MR-scanner ligger mellem en og otte millioner kr. [38]

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. [37]

fMRI har i flere studier været anvendt til at undersøge neural aktivitet i forbindelse med knæsmerter. I et studie af Parks et al., 2012 [39] 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 personer. Parks et al., 2012 [39] 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. [39]

I et andet studie af Hiramatsu et al., 2014 [40] er det undersøgt hvilke forskelle, der forekom i cerebral respons hos en gruppe raske forsøgspersoner og en gruppe forsøgspersoner med kroniske knæsmerter forårsaget af artrose. Begge grupper blev udsat 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 knæsmerter forekom en højere aktivitet i det dorsolaterale præfrontale cortex end hos gruppen af raske forsøgspersoner. [40] fMRI kan således påvise forskelle på hvordan smerte opleves af forskellige grupper af mennesker.

Resultater fra et studie af Bennett et al., 2011 [41] 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 opfatter et område med større blodgennemstrømning end ved hvile, selvom dette ikke er tilfældet. [41]

2.5.2 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. [42] Prisen for udstyr, som kan anvendes til QST, afhænger af hvilken QST-protokol, der anvendes. Priserne på QST-udstyr befinner sig i omegnen af 40.000 til 240.000 kr., og 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, alt efter hvad fokusområdet for protokollen er. Et eksempel er en QST-protokol udviklet af German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS) til undersøgelse af neuropatisk smerte. [43] I et studie af Petersen et al., 2016 [27] blev en QST-protokol anvendt til undersøgelse af knæartrosepatienter før og efter en TKA-operation. Protokollen anvendt i dette studie bestod af tre tests der tilsammen undersøgte fire parametre. De undersøgte parametre var pressure detection threshold (PDT), pain tolerance threshold (PTT), temporal summation of pain (TSP) og conditioned pain modulation (CPM). [27] Hver af disse fire parametre er blevet vist at være abnormale ved patienter med knæartrose. [44] [27]

QST bliver i forskningsregi anvendt til undersøgelse af patienter, der får udført en TKA-operation. I et studie af Martinez et al., 2007 [45] 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 kroniske 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. [45] Der skal imidlertid tages højde for, at der er flere fejlkilder forbundet med QST, da nøjagtigheden i høj grad afhænger af både patienten og klinikerens præcision under udførelsen af de enkelte tests. Det må således forventes, at der kan forekomme variationer mellem QST-målinger udført på den samme patient. [42] I et review af Arendt-Nielsen et al., 2015 [46], blev det ved anvendelse af QST fundet, at perifer og central sensibilisering er et prominent fænomen ved knæartrose.

2.5.3 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 hjernen anvendes elektroencefalografi (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. [47]. For at en elektrofisiologisk undersøgelse kan anvendes til at stille en diagnose, skal resultaterne herfra understøttes af andre kliniske undersøgelser, herunder prøver og lægesamtaler. [48]

I et studie af Brown et al., 2013 [49], 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 ledsmærter [50]. Hos de to patientgrupper blev det undersøgt,

hvordan hjernen 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.

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. Hermed kan elektrofysiologiske undersøgelsesmetoder benyttes til at identificerer knæartrosepatienter udfra raske personer. [49]

2.5.4 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 non-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 2.2.

Teknologi	Smerteklassifikation	Non-invasiv	Anskaffelsespris [kr.]
fMRI	x	-	1 til 8 mio.
QST	x	x	40.000 til 240.000
Elektrofysiologisk	x	(x)	550.00

Tabel 2.2: 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 non-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.

I forhold til anskaffelsesprisen vil QST være billigst. Ved implementering af QST skal teknologien indkøbes fra ny, hvilket er et resultat af at teknologien på nuværende tidspunkt 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 det, 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 klinikerenes udvælgelse af patienter til en TKA-operation.

Problemafgrænsning

3

Selvom TKA-operationerne bliver udført i henhold til de opstillede retningslinjer, udvikler cirka 20 % af patienterne kroniske postoperative smerter. Klinikere er ansvarlige for at vurdere hvorvidt en patient er egnet til at modtage en TKA-operation og formår succesfuldt at udvælge omkring 80 % af patienterne. Denne udvælgelse sker på baggrund af klinikernes erfaring, radiologiske fund, symptomvurdering samt patientens egne udtalelser. Den resterende patientgruppe udvikler kroniske postoperative smerter, hvilket indikerer, at udvælgesmetoden ikke er god nok. Det kan derfor, for både klinikere og patienter være fordelagtigt, hvis den benyttede metode bliver forbedret. Forbedringen kan bestå i benyttelse af en teknologi, der kan supplere klinikerens beslutningstagen med kvantitative resultater. Hvis en teknologi skal kunne implementeres kræves det, at denne muliggør identificering af patientgruppen, hvis risiko for udviklingen af kroniske postoperative smerter, er forhøjet. Teknologien bør ydermere være ikke-invasiv og omkostningseffektiv. Disse kriterier opfyldes bedst af QST blandt de analyserede smertediagnosticeringssmetoder, hvormed det antydes, at QST vil være den teknologi, som bedst vil kunne supplere klinikerens beslutningstagning. For at danne rammer for undersøgelsen af QST vil der blive taget udgangspunkt i de ortopædkirurgiske afdelinger i Region Nordjylland.

3.1 Problemformulering

Hvilke konsekvenser er forbundet med implementering og brug af QST, som supplement til klinikerens vurdering af en patients egnethed til en TKA-operation på de ortopædkirurgiske afdelinger i Region Nordjylland?

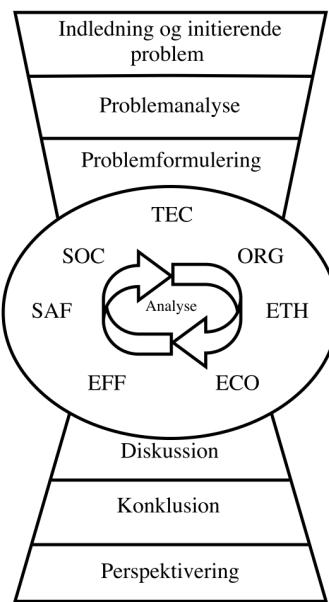
I følgende afsnit beskrives den overordnede metode anvendt til besvarelse af problemformuleringen. Denne metode bygger blandt andet på inddragelse af HTA-core modellen og opbygningen af en organiseret søgestrategi. Ligeledes argumenteres der for hvilke dele af HTA-core modellen, der er relevante i forhold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

4.1 Projektets metode

I dette projekt tages der udgangspunkt i Health Technology Assessment (HTA) core modellen, hvilket afspejles i projektets metode. Det er vurderet, at HTA-core modellen bidrager til besvarelse af problemformuleringen, da denne lægger op til en analyse af væsentlige faktorer ved QST, set ud fra forskellige perspektiver. HTA-core modellen danner rammer for analyse og diskussion af de essentielle problemstillinger ved QST, samt en præsentation af fundne resultater [51]. Ydermere bidrager inddragelsen af HTA-core modellen til en systematisk og bred vurdering af QST. Dette danner et alsidigt grundlag til beslutningstagning i forhold til en eventuel implementering af QST. [51] [52] I projektet inddeltes analysen af problemformuleringen i ni forskellige domæner [51]:

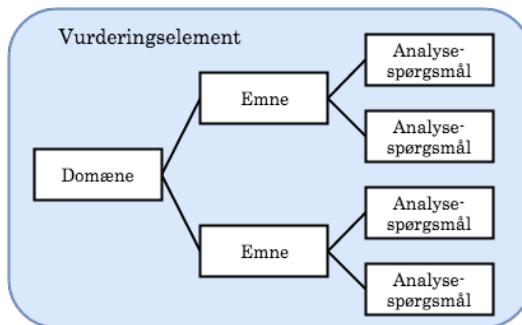
1. Sundhedsmæssigt problem og nuværende brug af teknologien (CUR)
2. Beskrivelse og tekniske karakteristika for teknologien (TEC)
3. Klinisk effekt (EFF)
4. Omkostninger og økonomisk evaluering (ECO)
5. Organisatoriske aspekter (ORG)
6. Sikkerhed (SAF)
7. Patientaspekter (SOC)
8. Etik (ETH)
9. Juridiske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

Inddragelsen af HTA-core modellen i projektets opbygning illustreres på figur 4.1. I dette projekt er domænerne organiseret, som det fremgår af rækkefølgen ovenover, men som det ses ud fra figur 4.1, er der et samspil mellem domænerne, og der er heraf ikke en nødvendig kronologisk rækkefølge.



Figur 4.1: Figuren viser hvordan HTA-core modellen er blevet inddraget i projektets metode. De otte domæner er udarbejdet separat, men interagerer med hinanden.

Det er vurderet at CUR-domænet kan erstattes af en problemanalyse der leder til opstillingen af en problemformulering. Dette kan ses på figur 4.1. Problemformuleringen er omdrejningspunktet for de resterende domæner og analyse heraf. De otte resterende domæner indgår i et sammenspil til at besvare problemformuleringen. For at analyserne af de forskellige domæner kan bidrage til besvarelse af problemformuleringen, bliver de opbygget af domæner og analyse-spørgsmål, der tager udgangspunkt i forskellige aspekter af problemformuleringen, samt med inspiration fra opstillede spørgsmål i HTA-core modellen. For at systematisere analyserne er analyse-spørgsmålene inddelt i emner. Denne kombination kaldes et vurderingselement. Opbygningen af et vurderingselement kan ses på figur 4.2. Når et eller flere analyse-spørgsmål under et emne er besvaret, kan disse besvarelser samles til en delkonklusion. Delkonklusionerne for de enkelte vurderingselementer sammenfattes til sidst i syntesen for at give et samlet svar på problemformuleringen. [51]



Figur 4.2: Figuren viser, hvordan vurderingselementet samlet er udgjort af de tre elementer; domæne, emne og analyse-spørgsmål. Modificeret fra Ja et al., 2016 [51]

I dette projekt opstilles domænerne med inspiration fra retningslinjerne i håndbogen for HTA-core modellen. Disse retningslinjer omfatter blandt andet generelle forslag til analyse-spørgsmål, der kan tages udgangspunkt i til de enkelte domæner. Afslutningsvis vil de enkelte vurderingselementer og problemformuleringen, sammenfattes i en syntese indeholdende en diskussion af resultater, en konklusion på problemformuleringen samt en perspektivering.

4.1.1 Argumentation for valg af domæner

For at sikre at kun domæner med relevans for besvarelsen af problemformuleringen inddrages, argumenteres der for disses relevans.

Det første domæne, CUR, lægger op til analyse af et sundhedsmæssigt problem og mulige løsninger på problemet. Domænet er relevant for dette projekt, da problemformuleringen findes herigennem. 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. Disse aspekter undersøges i problemanalysen for at identificere et konkret problem, som ønskes besvaret. Problemformuleringen definerer det konkrete problem, og besvares igennem de resterende domæner. Kapitel 1 og kapitel 2, udgør dermed i dette projekt CUR-domænet.

I domænet TEC undersøges QST, både i forhold til oprindelige formål og i forhold til knæartrosepatienter. Idet QST generelt har været anvendt i andre sygdomssammenhænge forud for knæartrose, er der udarbejdet et spænd af protokoller og det er således relevant at inddrage TEC-domænet, for at få et indgående kendskab til både den generelle QST og de QST-parametre, som kan anvendes til undersøgelse af knæartrosepatienter. Ligeledes er et kendskab til QST-parametrene relateret til knæartrose, begrænsningerne for parametrene og sammenspillet mellem QST og klinikeren, nødvendige før det er muligt at analysere flere af de andre domæner.

Domænet EFF har til formål at analysere QST til undersøgelse af knæartrosepatienter i forhold til effekt og virkningsgrad. Idet QSTundersøgelser af knæartrosepatienter er et relativt nyt tiltag, vil det være relevant at undersøge, hvor effektive disse undersøgelser er i forhold til sensitivitet og specifitet. Dette domæne er ligeledes en relevant del af projektet idet overvejelser fra domænet har betydning for flere af de andre domæner.

I ECO-domænet undersøges problemet ud fra et økonomisk synspunkt. Da det for QSTundersøgelser af knæartrosepatienter er nødvendigt at anvende teknologisk udstyr, er der omkostninger forbundet med implementering af dette. 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 have anden form. Det er relevant at undersøge implementeringen og brugen af QST ud fra et økonomisk perspektiv, for at beslutningstagere kan vurdere, om de økonomiske udgifter er acceptable i forhold til udbyttet af implementeringen af QST til undersøgelse af knæartrosepatienter.

ORG-domænet har til formål at undersøge konsekvenserne ved de organisatoriske ændringer, der vil følge ved implementeringen af QST-protokollen til undersøgelse af knæartrosepatienter. Idet protokollen skal implementeres på en hospitalsafdeling er det betydeligt at vurdere hvor i behandlingsforløbet implementeringen er hensigtsmæssig, og i hvilket omfang den nuværende

arbejdsgang og kommunikation på afdelingen påvirkes ved brugen heraf. Ligeledes er det organisatoriske aspekt en essentiel del i forhold til en besvarelse af problemformuleringen, idet det organisatoriske aspekt skal danne ramme for brugen af QST-protokollen.

I SAF-domænet undersøges sikkerhedsrisici ved QST til undersøgelse af knæartrosepatienter. For QST-protokollen 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-protokollen kan skade patienten samt i hvilket omfang dette kan ske. Dette gør det muligt at vurdere hvorvidt de sikkerhedsmæssige risici ved QST-undersøgelserne overgår det diagnostiske udbytte af undersøgelserne.

I SOC-domænet analyseres problematikker forbundet med patienten og sociale aspekter. Implementering og brug af QST-protokollen påvirker udmiddelbart ikke patienters sociale aspekter. Det er herimod relevant at undersøge om der er forhold som kan betyde, at nogle patienter ikke vil kunne få en QST-undersøgelse, og i hvilket omfang implementeringen af QST-protokollen påvirker patienten.

Ved ETH-domænet undersøges de etiske aspekter ved QST til undersøgelse af knæartrosepatienter. Da QST skal anvendes som supplement til vurderingsgrundlaget forud for en operation vil det have etiske konsekvenser, hvis metoden 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.

I LEG-domænet kan love og regulativer der kan være relevante ved implementeringen af en teknologi analyseres. QST vil, ligesom alle andre teknologier, som anvendes i sundhedssystemet, være underlagt en række love og regulativer, som kan være afgørende for hvorvidt anvendelse af teknologien kan tillades. Det bliver imidlertid fundet i SAF-, SOC- og ETH-domænerne, at QST hverken har sikkerhedsmæssige risici eller påvirker patientaspekter der overskrider love eller etiske retningslinjer. Det eneste aspekt som kan tages til overvejelse er godkendelse fra videskabsetiske komité. Komitéen 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.[53] Dette anses dog ikke som en forhindring, da QST er godkendt til forskning af den Videnskabsetiske Komité for Region Nordjylland, jævnfør sagsnummer; N-20120015 og N-2010050. Der findes ligeledes kun minimale risici ved QST-undersøgelser, jævnfør SAF-analysen, derfor antages det at blive godkendt af den videnskabsetiske komité. 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 med ny viden til besvarelse af problemformuleringen.

4.2 Litteratursøgning

Litteratursøgning og -vurdering i projektet tager udgangspunkt i retningslinjerne opstillet i Metodehåndbogen for Medicinsk Teknologivurdering udarbejdet af Sundhedsstyrelsen [52]. 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.

Generelt for litteratursøgning vil der blive søgt på sundhedsvidenskabelige databaser som: PubMed, MEDLINE, Embase og Cochrane Library. Aalborg Universitetsbiblioteks søgemaskine 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 søgetermer og ekspliktte søgekriterier, som AND, OR, NOT og *. De specifikke søgetermer er lavet på baggrund af en refleksion over analyse-spørgsmålet. Herved er der valgt nogle søgeord som, under søgeprocessen er blevet optimeret løbende. Ved anvendelse af disse termer og kriterier er det forsøgt at bringe antallet af hits per søgning omkring 100 hits. Herefter er alle titler for den pågældende søgning blevet gennemgået for relevans. Ved litteratur, som ud fra titlen 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 besvarelsen af analyse-spørgsmålet er blevet læst, vurderet ud fra evidensniveau og anvendt til besvarelse af analyse-spørgsmålet. Noget litteratur er fundet gennem kædesøgning, hvor litteratur findes gennem referencelisten for andet litteratur. Al litteratur, som er blevet klassificeret egnet og benyttet, er blevet indsamlet i en database i referenceprogrammet Mendeley således litteraturen altid er tilgængelig. Mendeley kan herefter fungere som en specialiseret database for dette projekt.

Søgestrategien for de enkelte domæner er dokumenteret i en søgeprotokol. Søgeprotokollen har ligeledes til formål at gøre det muligt for interesserter at forstå hvordan litteratursøgningen er forløbet, samt have muligheden for at genskabe projektets litteratursøgning. [52] Til at udarbejde søgeprotokollen i dette projekt, er der opstillet en skabelon, der systematiserer litteratursøgningen. Et uddrag af skabelonen ses i figur 4.3.

Domæne: EFF	
Emne: Nøjagtighed	
Analyse-spørgsmål: Hvorvidt er undersøgelser med QST-protokollen reproducerbare?	
Inklusionskriterier: CPM, PPT, TSP, 2013 eller nyere Eksklusionskriterier: Andre testtyper	
Informationstyper/databaser	Søgeord (antal hits)
Embase	4) “Temporal summation of pain” AND reliability (3) 5) “Conditioned pain modulation” AND reliability (15) 6) “Pressure pain threshold” AND reliability (45)
PubMed	4) “Temporal summation of pain” AND reliability (2) 5) “Conditioned pain modulation” AND reliability (11) 6) “Pressure pain threshold” AND reliability (23)

Figur 4.3: Figuren viser en skabelon for projektets søgeprotokol. Det fremgår af skabelonen, at der for hver søgning inddrages ét analyse-spørgsmål samt inklusions- og eksklusionskriterier. Ligeledes dokumenteres det, hvilke databaser, der er anvendt til søgningen. For hver database opstilles de specifikke søgeord, og antallet af hits fremgår i parentesen herefter. Eksemplet viser, at de benyttede søgeord tager udgangspunkt i analyse-spørgsmålet.

Som det fremgår af figur 4.3 anvendes analyse-spørgsmålene for de enkelte domæner til at definere, hvad der ønskes svar på ved de enkelte søgninger. Søgeordene fastsættes på baggrund af de enkelte analyse-spørgsmål ved at uddrage de væsentlige aspekter fra hvert spørgsmål og hermed sammensætte søgningen. 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 eller en afgrænset aldersgruppe. [52]

Dokumentationen af valgte databaser samt tilhørende søgeord er en væsentlig del af søgeresultaterne, for at give indblik i litteratursøgningen og senere at kunne genskabe denne. [52]

4.2.1 Evidenshieraki

Litteraturen i dette projekt inddeltes ud fra evidenshierakiet fra metodehåndbogen for medicinske teknologivurderinger. [52] Dette evidenshieraki anvendes til kategorisering af videnskabeligt litteratur, men ikke alt litteratur anvendt i dette projekt er videnskabeligt litteratur. Hermed er det udenfor kategorierne i evidenshierakiet, og denne type litteratur har derfor ikke fået angivet et evidensniveau. For videnskabeligt litteratur er evidensen angivet i litteraturlisten med et nummer der svarer til nummeret for hver af evidensniveauerne. Evidenshierakiet omfatter følgende syv punkter, hvor litteratur 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, lærebøger

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. [54]

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. [55]

Ikke-randomiserede kontrollerede undersøgelser er ligesom RCT's primær litteratur, hvor to forsøgsgrupper sammenlignes. Ved disse undersøgelser sker udvælgelsen af forsøgspersoner ikke tilfældigt, hvormed evidensniveauet falder da der ikke på samme måde som ved RCT tages højde for bias i forsøgsgrupperne. [55]

Ved cohorte undersøgelser følges flere forsøgsgrupper over en periode for at undersøge, hvorvidt bestemte eksponeringer har indflydelse på udviklingen af helbredsfanomener, herunder sygdom og død. [52]

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 kohortestudiet følges forsøgsgrupperne ikke over tid, hvormed der ikke kan udføres en opfølgende undersøgelse. Det er således ikke muligt at estimere betydningen af risikofaktorerne. [56]

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. [57]

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. [52]

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 TEC-domænet 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 til brug i forhold til indstilling til TKA-operationer. Ydermere er det nødvendigt at vide hvordan QST fungerer, samt hvilke begrænsninger der forekommer for QST. 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. Med et kendskab til QST, er der grundlag for at undersøge og sammenligne QST med klinikerens vurdering.

5.2 Analyse-spørgsmål

Egenskaber ved QST:

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

Begrænsninger ved QST:

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

Sammenligning med nuværende metode:

4. *Hvordan adskiller QST og klinikeres nuværende metode sig fra hinanden?*

5.3 Metode

Til besvarelse af dette domæne tager litteratursøgningen udgangspunkt i den generelle metode (jævnfør kapitel 4.2.1). Ud fra det valgte analyse-spørgsmål er der udarbejdet inklusion- og eksklusionskriterier for at specificere og afgrænse søgningen til relevant litteratur. Dette har bidraget til at præcisere søgningen, inden den generelle gennemgang af materiale. Igennem søgningerne er der til hvert analyse-spørgsmål blevet benyttet forskellige kombinationer af søgeord, som det fremgår af søgeprotokollen (jævnfør appendiks B.1). Kombinationerne af forskellige søgeord har bidraget til en bredere afsøgning af litteraturen indenfor det specifikke

analyse-spørgsmål. Dette har bidraget til at litteratursøgningen til det specifikke analyse-spørgsmål indeholder tilstrækkelig viden til netop at kunne besvare dette. Der er i TEC-domænet kun benyttet videnskabelig litteratur i form af bøger og peer-reviewed materiale. Til besvarelse af analyse-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 knæartrose. Herigennem vil det være muligt at bestemme præcis hvilke QST-parametre der skal undersøges for at besvare analyse-spørgsmål (2). Ved dette spørgsmål søges efter litteratur hvor de fundne QST-parametre anvendes, og metoderne for undersøgelse af disse parametre beskrevet i de enkelte studier sammenlignes.

Analyse-spørgsmål (3) besvares gennem viden fra de to foregående analyse-spørgsmål omkring hvordan undersøgelserne af de udvalgte QST-parametre udføres, hvormed det er muligt at uddrage begrænsninger ved disse. Det sidste analyse-spørgsmål, (4), besvares gennem en sammenfatning af viden fra problemanalysen samt de foregående analyse-spørgsmål.

5.4 Teknologiens egenskaber

I følgende afsnit undersøges egenskaberne for QST. Dette gøres for at skabe et kendskab til det oprindelige formål for QST samt hvilke QST-parametre der kan anvendes til undersøgelse af patienter med knæartrose. Ligeledes beskrives undersøgelsesmetoden for de fundne QST-parametre.

5.4.1 Anvendelsesområde for QST

I midten af det 19. århundrede blev der udviklet flere medicinske værktøjer til kvantitativ vurdering af perception af stimuli. Denne vurdering byggede blandt andet på klassificering af tærskelværdier, tolerancer og stimuli-respons forhold. [58] Forskerne i det sene 19. århundrede besæftigede sig i større grad med tilstande, som ikke forvoldte smærter, og heraf blev de fleste fund relateret til termisk- samt vibrationssensation. [58]

QST er en fællesbetegnelse for tests der undersøger perception af stimuli hvormed der findes forskellige QST-protokoller der omfatter termisk, mekanisk, elektrisk, iskæmisk og kemisk stimuli. [42] 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 visual analogue scale (VAS). [42] 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 [25].

QST betegnes som en subjektiv vurderingsmetode, da det omfatter en subjektiv respons til et kontrolleret stimuli. [59] 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 fejrapporterer på baggrund af en interesse i et bestemt resultat. [42] Da QST er en subjektiv vurderingsmetode, bør behandlingen omfatte kvalitetskontrol, eksempelvis beståede af reproducerbarhed og statistiske sammenhænge.

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

En af de sygdomme QST eksempelvis anvendes til at diabetes, hvor det ses at 50 % af diabetikere har perifer neuropati, og ved anvendelse af en termisk QST-parameter, kan dette identificeres tidligt i patogenesen. Neuropati er ligeledes fundet ved flere patienter med nyresvigt, hvilket kan klassificeres igennem undersøgelse af vibration- og termisk sensation. [42] [58]

QST benyttes også til at klassificere smerter samt smertemekanismer, hvortil der er relateret en problemstilling. Da QST bygger på psykofysiske parametre og subjektive resultater opstår et problem i, at der patienter imellem er forskel i smerteopfattelse og smertereaktion. [58] Forståelsen af disse smertemønstre kan med den korrekte QST-tilgang bidrage til at kunne forudsige responsen på en given interaktion. [42] Ydermere kan QST i smerteregion, klinisk blive benyttet til at lave kvantitative sammenligninger mellem forskellige grupper [60].

Generelt benyttes QST-resultater ikke, som det eneste resultat til at stille en diagnose. Dette er på baggrund af tidligere nævnte årsager relateret til det subjektive aspekt i teknologiens metode. [42]

Tilpasning til knæartrose

QST bliver i knæartroseregion forsøgt benyttet til at skabe en association imellem præoperativ smertesensation og udviklingen af kronisk postoperativ smerte. Der ses et potentielle i anvendelsen af præoperative QST-undersøgelser som prædiktor for risikoen for udviklingen af kroniske postoperative smerter. [61] Ved anvendelse af QST kan klinikeren undersøge smertesensation igennem flere forskellige parametre eksempelvis, pressure pain threshold (PPT), thermal threshold and tolerance, cold pain rating, TSP og CPM. [62] Dette er kun et uddrag af parametre, der kan undersøges for at skabe en smertesensationsprofil. Ved benyttelse af mange parametre vil QST være omfattende og tidskrævende, 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. [63] En sammenfatning af flere studier antyder, at central sensibilisering har betydning for udviklingen af kroniske smerter efter en TKA-operation [44].

Central sensibilisering kan undersøges ud fra følgende QST-parametre; PPT, TSP og CPM. [64] Flere studier har ligeledes undersøgt hvilke parametre, som er diagnostisk relateret til udviklingen af kroniske postoperative smerter. Disse QST-parametre kan undersøges ved mekanisk stimuli. [20] [27] [65]

I et studie af Petersen et al., 2016 [27] 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. Det blev i stedet fundet at patienter 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. [27] Flere studier indikerer at udbredt hyperalgesi kan være en prædiktiv faktor, af en patients risiko for udviklingen af kroniske postoperative smerter. [27] [61] Dette understøttes også i studiet af Wylde et al., 2016 [66] hvis resultater indikerer, at patienter med en sværere grad af knæartrose eller mere udbredt hyperalgesi får et mindre godt udbytte af TKA, end patienter med mindre udbredt hyperalgesi. Udbredt hyperalgesi kan undersøges med anvendelse af PPT. Dette resulterer i, at udbredt hyperalgesi kan være en prædiktiv faktor, men resultaterne er af svag statistisk evidens. [66]

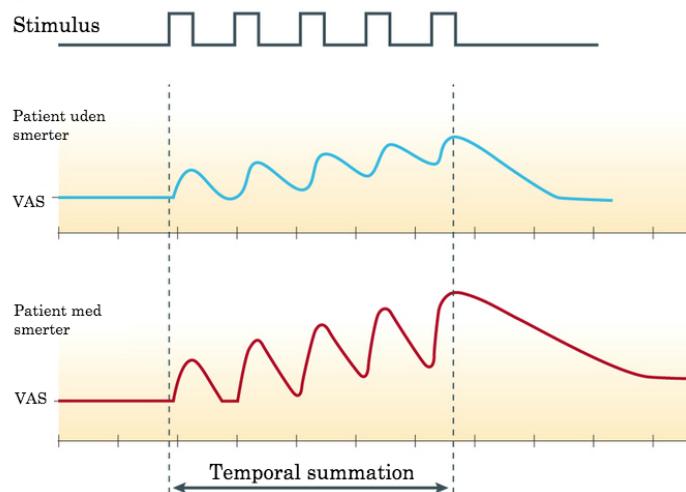
På baggrund af ovenstående analyse ses en indikation på, at QST-parametrene PPT, TSP og CPM kan anvendes til identificering af patienter i risiko for at udvikle kroniske postoperative smerter. Heraf vil den videre analyse udelukkende omhandle QST-parametrene PPT, TSP og CPM. Disse parametre betegnes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

5.4.2 Undersøgelse ved QST-protokollen

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. [42] [44] Det er ifølge Imai et al., 2016 [67] blevet påvist, at ved udførelsel af CPM er pålideligheden størst ved anvendelse af mekanisk trykstimuli sammenlignet med benyttelse af kulde og varme. Heraf vil omtalte QST parametre fremtidigt tage udgangspunkt i mekanisk stimuli i form af tryk. Til trykstimuli kan udstyr fra Somedic eller NociTech anvendes [27] [65].

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. [44] Det påførte tryk stiger, indtil patienten begynder at opfatte trykket som smertefuld, og angiver dette ved eksempelvis tryk på en knap. PPT angives i kPa og defineres som styrken af det påførte tryk, når patienten angiver, at trykket bliver smertefuld. Oftest gentages målingen tre gange, hvorefter gennemsnittet af de tre målinger anvendes som patientens PPT-værdi. [20] [65]

En forhøjet TSP kan antyde central sensibilisering, da reguleringen af TSP i neuroner er formindsket ved central sensibilisering. [64] Hermed reagerer personer med central sensibilisering stærkere på gentagende stimuli end personer som ikke har central sensibilisering, hvilket illustreres på figur 5.1. [64]



Figur 5.1: Figuren viser, hvordan patienter med faciliteteret TSP responderer anderledes på gentagende stimuli, end patienter uden faciliteteret TSP. Modificeret fra Reynolds et al., 2016 [68].

For at undersøge en patients TSP påføres patienten gentagne tryk med samme intensitet, med tilsvarende intervaller. I studiet af Petersen et al., 2016 [27] 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 ud fra VAS, og TSP blev udregnet som gennemsnittet af VAS for de første fire tryk trukket fra gennemsnittet af VAS for de sidste tre tryk. [27]

Descenderende smerteregulering er en betydende 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, hvormed 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. [64] 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 påføres patienten, bliver PPT målt på teststedet. [27] CPM defineres som forskellen i PPT på teststedet før og efter den smertefulde stimuli er tilført et andet sted på kroppen. [20]

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 benyttelse af QST-protokollen som et supplement til klinikerens beslutning bør teknologiens begrænsende faktorer vurderes.

Ved benyttelsen af QST-protokollen bør de forskellige parametres metode undersøges. Det kan forestilles, at målingerne til at danne parametrenes resultater, udføres med for kort et interval, kan der opstå forstyrrelser i form af en carry-over effekt. En carry-over effekt er når der opstår fejlresultater på baggrund af videreførsel af tidligere stimuli-respons, til fremtidige forsøg. [69] 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 [24]. Hvis PPT-undersøgelerne udføres 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 for alle QST-parametre. [69]

For at kunne benytte QST-protokollen som et led i den diagnostiske proces kræves det, at klinikeren har adgang til et normativt datasæt til klassificering af abnormale tilstande. Det normative datasæt skal bestå af normale tærskler og tolerancer, samt abnormale tærskler og tolerancer, før klinikeren kan adskille patientgrupper fra hinanden. Udviklingen af sådanne normative datasæt er nødvendig før 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 give falsk negative og positive resultater. Heraf vil standardiserede normative datasæt bidrage til at

skabe pålidelige resultater og dermed gøre det muligt at kunne bestemme QST-protokollens sensitivitet og specifitet. [58] Behovet for et normativt datasæt ses ligeledes i studiet af Petersen et al., 2016 [27], hvor forsøgspopulationen inddeltes i grupperinger vurderet på baggrund af arbitrære valg. Forfatterne pointerer tilmed i studiet, at en normativ inddeling af patienter er nødvendig, og bør optimeres og gøres generaliserbar før implementering af QST-undersøgelserne. [27]

5.6 Sammenligning med nuværende metoder

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

5.6.1 Sammenspil mellem QST og klinisk vurdering

Den nuværende metode til udvælgelse af knæartrosepatienter til en TKA-operation bygger på klinikerens observationer og vurdering af patientens symptomer samt de objektive fund. Klinikeren samtaler ligeledes med patienten omkring sygdommen. Derved opnås en kvalitativ vurdering af patientens tilstand. [33] [70] Ved anvendelse af QST-protokollen tilføjes en kvantitativ målemetode, som er en mulig prædiktor for udvikling af kroniske postoperative smerter. Såfremt QST-protokollen har den ønskede effekt, vil tilføjelsen styrke vurderingsgrundlaget. Dette antages, da der gives et mere udførligt helhedsbillede end en beslutningsmetode som kun er bygget på den ene af de to slags observationer. [71]

Herudfra kan QST-protokollen fungere som et supplement til klinikerens udvælgelse på baggrund af dens kvantitative karakteristika, og mulighed for tilføjelse af ny viden til klinikerens beslutningsgrundlag. Dette kræver dog, at QST nøjagtigt kan identificere patienterne med forhøjet risiko for udvikling af kroniske postoperative smerter.

5.7 Delkonklusion

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 abnormale værdier eller ej. Ligeledes er et problem med QST at undersøgelsernes resultater afhænger af patientens subjektive svar og reaktioner.

På trods af begrænsningerne ved anvendelse af QST-protokollen indikerer flere studier, at denne har potentialet til at styrke klinikerens vurderingsgrundlag. For at dette er muligt kræves det, at begrænsningerne ved undersøgelserne nedbringes. Hvis dette udbedres kan

QST-protokollen styrke vurderingsgrundlaget, idet der ved anvendelse af protokollen tilføjes en kvantitativ metode til klinikerens overvejende kvalitative metode. Samlet set bør QST-protokollen, 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-protokollen ud fra et klinisk synspunkt. Domænet skal bidrage til et vurderingsgrundlag for, hvorvidt protokollen skal implementeres som supplement til klinikerenes vurdering af knæartrosepatienters egnethed til en TKA-operation. Herfor er det nødvendigt at undersøge protokollens effekt.

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

6.2 Analyse-spørgsmål

Statistisk effekt:

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

Nøjagtighed:

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

6.3 Metode

Til besvarelse af dette domæne tager litteratursøgningen udgangspunkt i den generelt skitserede metode (jævnfør afsnit 4.2). For at opnå viden om den kliniske effekt af QST-protokollen, vil der medtages studier hvori QST-parametrenes statistiske signifikans og styrke undersøges. Ligeledes er studier der undersøger nøjagtigheden af QST-protokollen anvendt som et inklusionskriterie. Søgeprotokollen for EFF-domænet kan findes i appendiks B.2.

Til besvarelse af analyse-spørgsmål (1) vil studiernes resultater for den statistiske forskel blive sammenlignet, hvormed effekten kan bedømmes og det kan vurderes, hvorvidt QST-

protokollen kan bidrage til klinikerens vurdering af patienten. Dette gøres ved vurdering af styrken i QST-resultaterne der skal bedømme, hvorvidt en patient er, eller ikke er i risikogruppen for udvikling af kroniske postoperative smerter. Analyse-spørgsmål (2) besvares ved indsamling af studier som undersøger forskellen i QST-parametrene mellem knæartrosepatienter, med og uden kroniske postoperative smerter. Resultaterne fra disse studier vil blive sammenholdt og analyseret. På samme måde besvares analyse-spørgsmål (3) ved sammenholdning og analyse af studier som undersøger reproducerbarhed for undersøgelse af QST-parametrene.

6.4 Statistisk effekt

I dette afsnit undersøges de statistiske parametre, som kan anvendes til at undersøge QST-protokollens kliniske effekt. Først undersøges den statistisk 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 stor betydning resultaterne for QST-protokollen har for vurderingen af risici for udvikling af kroniske postoperative smerter. Ligeledes undersøges det, hvilken betydning en undersøgelses sensitivitet og specifitet vil have for QST-protokollens egnethed som supplement til en klinikers vurderingsgrundlag.

6.4.1 QST-protokollens statistiske styrke

Det er i flere studier fundet, at PPT, TSP og CPM kan være prædictiv for risikoen for udviklingen af kroniske smerter efter en TKA-operation. [20] [27] [66] Studierne baserer disse resultater på statistiske 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 høj p-værdi antyder derimod 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. [72]

I et studie af Petersen et al., 2016 [27] 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. [27] Dette er problematisk, da det antyder, at QST-protokollen ikke signifikant kan skelne mellem patienter med abnormale resultater og patienter med normale resultater. Der bør dog tages højde for, at smerte baseline forholdet ikke var ens grupperne imellem.

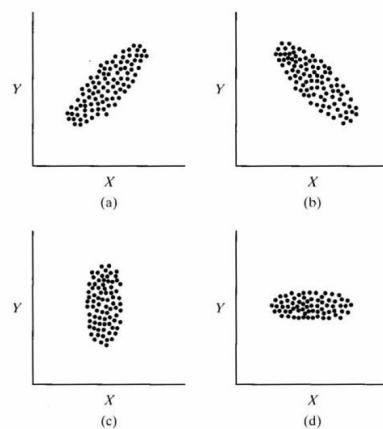
Flere andre studier har ligeledes fundet en signifikant sammenhæng mellem en af de tre QST-parametre og kroniske postoperative smerter. [61] [73] I et studie af Wright et al., 2015 [73] blev

det fundet, at der var en signifikant forskel på kronisk 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 kronisk postoperativ smerte mellem 12 og 36 måneder efter operationen. [73] I et studie af Petersen et al., 2015 [20] blev der fundet en signifikant forskel på patienter med en faciliteret TSP og patienter med normal TSP, i forhold til udviklingen af kroniske postoperative smerter. Denne signifikante forskel blev vurderet på baggrund af en p-værdi på 0,009. I studiet af Petersen et al., 2015 [20] blev CPM ligeledes undersøgt, men der blev for denne QST-parameter ikke fundet nogen signifikant forskel. Det kan udfra ovenstående udledes, at det ved smerteprofilering af patienter ud fra både PPT, TSP og CPM er muligt at finde en signifikant forskel mellem smertetyper i forhold til kroniske postoperative smerter. Det er problematisk at nogle studier ikke finder en signifikant forskel mellem smertetyperne. [74] 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-protokollen 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. [72]

R-værdien er et enhedsløst tal i intervallet -1 til 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, at 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. [72] 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 . [72]

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

R-værdi [numerisk]	Betydning
0,9 til 1	Meget høj korrelation
0,7 til 0,89	Høj korrelation
0,5 til 0,69	Moderat korrelation
0,3 til 0,49	Lav korrelation
0 til 0,29	Ingen korrelation

Tabel 6.1: Tabellen viser styrken af forskellige R-værdier. R-værdierne er angivet som numeriske værdier, hvormed styrken af værdierne gælder for både positive og negative korrelationer. Modificeret fra Mukaka, 2012 [75].

Flere studier, som har fundet en statistisk signifikant sammenhæng mellem en af de tre QST-parametre og risikoen for udvikling af kroniske postoperative smerter, har ligeledes undersøgt R-værdien for denne sammenhæng. For et studie af Wylde et al., 2013 [61] 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 udregnet til 0,37. Hermed er sammenhængen mellem præoperative PPT-resultater og kroniske postoperative smerter lav (jævnfør tabel 6.1). Den 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 [27], 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 [20] for sammenhængen mellem TSP og postoperativ kronisk smerte på 0,24. Heller ikke denne R-værdi viser en korrelation.

Da de undersøgte studier har vist lav til ingen korrelation (0 til 0,49), antydes en dårlig individuel lineær sammenhæng mellem de tre QST-parametre og risikoen for udvikling af kroniske postoperative smerter. Det skal i midlertid pointeres at central sensibilisering ikke er den eneste prædiktor for kroniske postoperative smerter, hvormed det kan forventes korrelationen vil være stærkere hvis flere prædiktorer inddrages. Det er i studiet af Petersen et al., 2016 [27] ikke undersøgt korrelationen mellem faciliteret TSP og mindsket CPM sammen og kroniske postoperative smerter, men dette vil kunne gøres ved anvendelse af en multibel regressionsanalyse. [72] 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 kan anvende QST-protokollen til at smerteprofilere patienter med knæartrose, er det nødvendigt for klinikeren at vide, hvor specifik og sensitiv protokollen er. Specificitet og sensitivitet angiver andelen af korrekt diagnosticerede patienter. Fremadrettet betegnes positive QST-resultater som resultater, der antyder central sensibilisering. Det vil

sige, at et positivt resultat for PPT er en lav værdi, mens det for TSP er en høj værdi og for CPM er en lav værdi [27]. Hermed vil en patient som har et positivt resultat af undersøgelsene være centralt sensibiliseret.

Resultater fra en undersøgelse kan opdeles i fire kategorier; sand positiv (SP), falsk positiv (FP), sand negativ (SN) og falsk negativ (FN).

Undersøgeler kan vise både falsk positive og falsk negative resultater. Disse falske resultater er problematiske, idet resultaterne betyder, at patienten kan få den forkerte behandling [76]. For knæartrosepatienter kan falsk positive resultater betyde, at patienten ikke vil blive tilbuddt en TKA-operation, selvom denne ikke har central sensibilisering. Ligeledes kan falsk negative resultater betyde, at en patient med central sensibilisering vil få en TKA-operation, hvorefter denne patient har betydeligt større risiko for 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:

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

Herudfra kan det ses, at sensitiviteten af en undersøgelse vil stige, når antallet af falsk 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 kan detektere. [76]

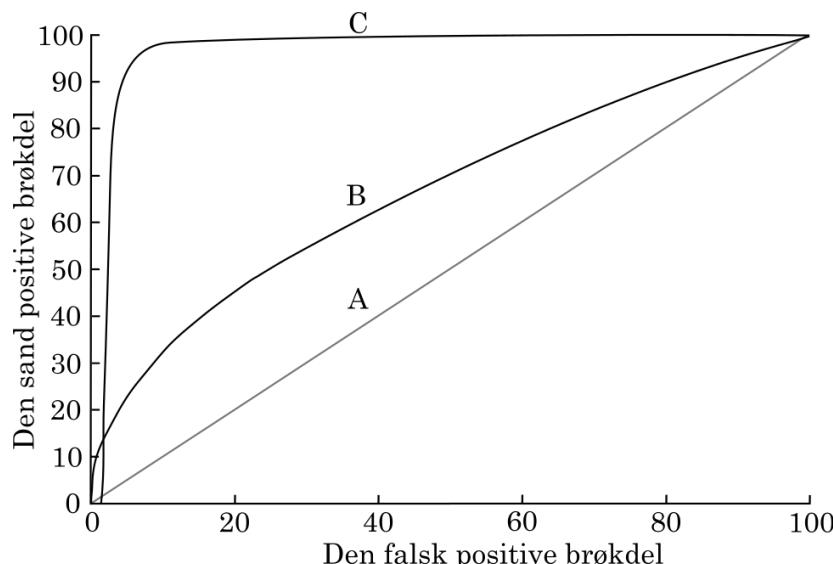
Specificitet er det modsatte af sensitivitet, hvilket vil sige, at en undersøgelses specificitet er et udtryk for, hvor mange patienter som ikke har sygdommen undersøgelsen korrekt vil være i stand til at identificere [76]. Den matematiske definition på specificitet er:

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

Dette betyder, at en undersøgelses specificitet stiger, når antallet af falsk positive resultater falder. [76]

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 specificitet afhænger af sygdommen, der undersøges for, og de etiske konsekvenser for hver af de to falske resultater (jævnfør ETH-domænet kapitel 11).

Der er på nuværende tidspunkt ikke publiceret data omkring sensitiviteten og specificiteten for QST-protokollen [61]. Disse data er essentielle for, om QST-protokollen kan anvendes som supplement til klinikernes vurderingsgrundlag, idet det ud fra sensitiviteten og specificiteten kan vurderes, hvor stor vægt klinikerne skal lægge i resultater fra undersøgelsene. På figur 6.2 illustreres tre muligheder for sensitivitet og specificitet:



Figur 6.2: Figuren illustrerer tre mulige sammenhænge mellem sensitivitet og specificitet, når cut-off værdien for undersøgelsen ændres. Op ad y-aksen er den sande positive brøkdel (sensitiviteten) angivet, mens den falsk positive brøkdel (100 minus specificiteten) 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 stiplede linje, A, viser linjen for nul diskrimination. [76]

Den stiplede 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 og falske resultater, så undersøgelsen har 50% risiko for at være forkert. 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-protokollen, før denne kan være anvendelig for en kliniker, skulle have en præcision, der er højere end 0,5 og så tæt på 1 som muligt. Jo nærmere præcisionen er på 0,5, jo mindre relevant vil det være for klinikeren at anvende QST-protokollen. Det er derfor nødvendigt at undersøge sensitivitet og specificitet for protokollen, førend implementering af QST.

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-protokollens nøjagtighed blive beskrevet, både i forhold til dets resultater, men også i forhold til protokollens reproducerbarhed. Dette er for at kunne vurdere egentheden af QST-protokollen, som et brugbart supplement.

6.5.1 Patientgruppering på baggrund af QST-resultater

Et review af Suokas et al., 2012 [44] har undersøgt forskellige studiers PPT-resultater for både raske kontrolpersoner og personer, som lider af knæartrose. Studierne undersøgt af Suokas et al., 2012 [44] bestemte PPT ud fra forskellige anatomiske placeringer, eksempelvis på det påvirkede knæ, på underbenet ved det påvirkede knæ samt på en overarm. 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). Knæartrosepatienterne havde i studiet lavere PPT-resultater end de raske kontrolpersoner. [44] Denne indikation, på at personer med knæartrose har en lavere PPT-værdi end raske personer, er ligeledes påvist i studiet af Wylde et al., 2013 [61], 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. Den gennemsnitlige PPT-værdi for knæartrosepatienterne var henholdsvis 155 kPa på knæet og 171 kPa på underarmen. Der er således en indikation på, at knæartrosepatienter opnår lavere PPT-værdier end raske patienter. [44] [61]

Studie	Kontrolgruppe: PPT [kPa]	Patientgruppe: PPT [kPa]
Suokas et al., 2012 [44]	333 (\pm 82) til 1098 (\pm 199)	177 (\pm 98) til 512 (\pm 221)
Wylde et al., 2013 [61]	405 (knæ) og 339 (underarmen)	155 (knæ) og 171 (underarmen)

Tabel 6.2: I tabellen ses resultaterne vedrørende PPT-målinger på henholdsvis raske personer og knæartrosepatienter.

Resultaterne præsenteret i studierne af Suokas et al., 2012 [44] og Wylde et al., 2013 [61], som ses i tabel 6.2 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 stimuli opfattes som smerte, end hos raske personer.

PPT bliver ligeledes benyttet af Petersen et al., 2015 [20] og Wright et al., 2015 [73], men til at undersøge forskellen af resultater imellem knæartrosepatienter. Wright et al., 2015 [73] 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 [20] viste ikke samme grad af spredning i resultaterne mellem grupperne med og uden kronisk postoperativ smerte, men viste samme forskel mellem gruppen med lav og høj smerte som påvist af Wright et al., 2015 [73]. Gruppen i studiet af Petersen et al., 2015 [20] 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. [20] Ovenstående PPT-resultater fra Petersen et al., 2015 [20] er aflæst fra en graf. PPT-resultaterne fra Petersen et al., 2015 [20] omhandlende målingerne fra armen viste ingen signifikant forskel, hvilket modsat var tilfældet for den kontralaterale arm. Dette er tilfældet da resultaterne fra Wright et al., 2015 [73] kun havde PPT-målinger fra den kolaterale arm, hvoraf resultaterne ikke ville være sammenlignelige.

Studie	Gruppe med lav smerte: PPT [kPa]	Gruppe med høj smerte: PPT [kPa]
Wright et al., 2015 [73]	416 (knæ) og 454 (albue)	282 (knæ) og 314 (albue)
Petersen et al., 2015 [20]	600 ± 25 (knæ) og 460 ± 10 (arm)	550 ± 50 (knæ) og 460 ± 20 (arm)

Tabel 6.3: I tabellen ses resultaterne for PPT-målinger på henholdsvis en gruppering med lave og høje kroniske postoperative smerter.

Resultaterne præsenteret i studierne af Wright et al., 2015 [73] og Petersen et al., 2015 [20], som ses i tabel 6.3 viser, at der blandt knæartrosepatienter med forskellig grad af kroniske postoperative smerter, er en forskel i PPT-værdierne. På baggrund af resultaterne opnår knæartrosepatienter med høje kroniske postoperative smerter, lavere PPT-resultater, end knæartrosepatienter med lave kroniske postoperative smerter. [20] [73]

I et studie af Vaegter and Graven-Nielsen, 2016 [77] undersøges forskellige smertemoduleringers egenskaber til at kunne udarbejde en smerteprofil for patienter med knæartrose. 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 til tiende stimulirespons og VAS1 bestod af gennemsnittet af første til fjerde 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 risiko for udviklingen af kroniske smerter hos patienter, der har gennemgået torakotomi og abdominalkirurgi. [77]

I studier af Petersen et al., 2016 [27] og Petersen et al., 2015 [20] er det undersøgt, hvordan værdier for TSP og CPM har indflydelse på en patients kroniske postoperative smerter. I studiet af Petersen et al., 2016 [27] blev det bekræftet, at patienter med faciliteret TSP og nedsat CPM var den patientgruppering med flest 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-resultatet opnået gennem CPM-målingen fra PPT-resultatet 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 ottende til tiende fra VAS1 som værende gennemsnit af måling første til fjerde og var 1,55 ± 0,17. Grupperingen med faciliteret TSP havde et gennemsnitligt resultat på 3 ± 0,5.

Studie	Gruppe med nedsat CPM	Gruppe med faciliteret TSP
Vaegter and Graven-Nielsen, 2016 [77]	-11,6 ± 19,3 % (kvinder) -3,6 ± 17 % (mænd)	1,7 ± 0,4 (kvinder og mænd)
Petersen et al., 2016 [27]	-2 ± 0,5 kPa	3 ± 0,5

Tabel 6.4: I tabellen ses resultaterne vedrørende CPM og TSP målinger på gruppering med nedsat CPM og faciliteret TSP. Da grupperne med nedsat CPM har negative CPM-resultater, betyder dette at patienterne generelt skulle have tilført mindre tryk for perception af smerte.

Resultaterne præsenteret i studierne Vaegter and Graven-Nielsen, 2016 [77] og Petersen et al., 2016 [27], som ses i tabel 6.4 viser, at kroniske smertepatienter har nedsat CPM og faciliteret TSP. Det påvises i studierne, at patienter med disse tilstande har signifikant

højere forekomst af kroniske postoperative smerter. [27] [77] Det skal bemærkes at Vaegter and Graven-Nielsen, 2016 [77] generelt fokuserer på kroniske smertepatienter, mens Petersen et al., 2016 [27] fokuserer specifikt på knæartrosepatienter med kronisk postoperativt smerte.

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. Resultater studierne imellem viser ikke en nogen eksakt konsistens, men samme tendens, hvilket kan skyldes variation af anvendt udstyr og metode. Dermed er det nødvendigt at rette op på disse variationer før et normativt datasæt til klassifikation af patienter vi være meningsfuldt. Ovenstående resultater indikerer at knæartosepatienter med lav PPT, faciliteret TSP og nedsat CPM, er mere disponerede for udvikling af kroniske smerter efter en TKA-operation.

6.5.2 Reproducerbarhed for QST-protokollen

I et studie af Graven-Nielsen et al., 2015 [78] er reproducerbarheden 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 og på overarmen i forsøgspersonernes dominante side. Studiet var struktureret i to sessioner med minimum en uges mellemrum. Forsøgets resultater viste, at intraclass correlation coefficient (ICC) mellem de målte data for de to sessioner var 0,89 for ben og 0,87 for arme. Begge disse værdier er defineret som værende fremragende, ifølge tabel 6.5. 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 reproducerbarheden 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. 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 er defineret som fremragende korrelation, jævnfør tabel 6.5. [78]

ICC	Styrke
> 0,75	Fremragende
0,6 til 0,75	God
0,4 til 0,59	Rimelig
< 0,4	Dårlig

Tabel 6.5: Tabellen viser styrken af forskellige ICC-værdier. Værdierne er angivet numerisk, hvormed styrken gælder for både positive og negative korrelationer. [67]

I et litteraturstudie af Kennedy et al., 2016 [79] blev reproducerbarheden for CPMundersøgelser på forskellige områder af kroppen analyseret. Analysen var baseret på 10 studier, hvoraf fem studier undersøgte PPT. Typen af konditionerede stimuli varierede imellem de fem studier. I et studie blev den opfølgende test lavet under samme session som den primære, mens 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 [79] opdelte studiernes resultater i henholdsvis reproducertbarhed 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 rangeres som fremragende korrelation. 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 fremragende. 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. [79] Et studie af Imai et al., 2016 [67] undersøgte ligeledes, hvordan CPM-undersøgelsers reproducertbarhed 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 (elektrisk, varme og tryk ved tryk- eller cuff-algometer), i kombination med to som var baseret på tryk (tryk- og cuff-algometri). Trykket blev påført med et algometer fra Somedic og en manchet fra Nocitech. Både det håndholdte og cuff-algometeret påførte tryk på underbenet ved forsøgene. Den konditionerede stimuli blev påført kontralateral 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. [67] I studiet af Graven-Nielsen et al., 2015 [78] blev TSP undersøgt i forlængelse af de cuff-baserede tests af PPT og PTT. Undersøgelsen foregik ved at cuff-algometeret blev pustet op til et tryk svarende til den fundne PTT 10 gange af to sekunders varighed. Resultaterne for studiet viste en ICC på 0,60 for benet og 0,43 for armen. [78]

Flere studier har undersøgt reproducertbarhed 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 styrker for ICC i tabel 6.5. For CPM-undersøgelser forekommer der generelt en større variation i resultaterne. ICC-værdierne for TSP fundet af Graven-Nielsen et al., 2015 [78] er i intervallet middel til god, men dette resultat kan med fordel underbygges af flere studier.

6.6 Delkonklusion

Der foreligger endnu ikke tilstrækkelig viden om QST-protokollens 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-protokollen og udviklingen af kroniske postoperative smerter, men denne sammenhæng er ikke særlig stærk. Herfor antydes det, at andre faktorer har betydning for en patients udvikling af kroniske postoperative smerter. Ligeledes er det nødvendigt at undersøge sensitiviteten og specificiteten for QST-protokollen, hvilket kan gøres efter fastsættelsen af normative datasæt for undersøgelserne. Det antydes af studier at det er muligt at udarbejde smerteprofiler for 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 reproducertbarhed for QST-parametrene er der fundet en god reproducertbarhed for PPT og TSP, mens der er en større varians for CPM. Herudfra vil QST-protokollen, hvis den implementeres på nuværende tidspunkt, have en god reproducertbarhed for to ud af de tre parametre i QST-protokollen. Det er dog nødvendigt at højne reproducertbarheden for CPM

førend eventuel implementering. Det er ydermere tvivlsomt hvor meget vægt, der kan lægges på resultaterne for protokollen, idet præcisionen for undersøgelserne endnu ikke er blevet fastsat.

Omkostninger og økonomisk evaluering (ECO)

7

7.1 Formål

I dette domæne undersøges det hvilke økonomiske konsekvenser der vil opstå ved implementering og brug af QST-protokollen. Ved implementering af QST-protokollen forventes det, at der vil være omkostninger i forhold til indkøb, personel og drift. Disse økonomiske omkostninger skal redegøres for, således disse kan danne grundlag for den finansielle beslutning om hvorvidt QST-protokollen bør implementeres som supplement til klinikeren. Herudover undersøges de økonomiske omkostninger ved protokollen i forhold til effekten, hvilket bidrager til at kunne afgøre om udbyttet heraf er hensigtsmæssig i forhold til omkostningerne.

Ved implementering af QST-protokollen vil der forekomme 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.

7.2 Analyse-spørgsmål

Effekten af QST i forhold til omkostninger:

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

Ressourceudnyttelse:

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

7.3 Metode

Til besvarelse af dette domæne tager litteratursøgningen udgangspunkt i den generelle metode (jævnfør afsnit 4.2). Der benyttes hovedsageligt tre typer af litteratur; reviews af publiceret økonomisk evidens, reviews af eksisterende økonomiske evalueringer og de Novo økonomiske evalueringer. Søgeprotokollen for ECO-domænet kan findes i appendiks B.3. For at udvælge relevante økonomianalyser til ECO-domænet, må der tages højde for tre faktorer; relaterede økonomiske evalueringer og tilgængeligheden af brugbar data samt formål for de enkelte økonomianalyser. [51] For en evaluering af QST-protokollen er det fundet relevant at benytte cost-effectiveness analyse (CEA) og budget-influens analyse (BIA). Disse giver et billede af QST-protokollens omkostninger målt i monetære enheder, samt dennes indvirkning på budgettet i RN. Når resultater fra analyserne forelægges, kan transferabiliteten mellem afdelinger og regioner vurderes. 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 økonomiske analyse. Antagelser lavet i forbindelse med analyserne vil blive udført på en sådan måde, at de fremstår transparente for ikke at virke misvisende.

Der er til besvarelse af domænets analyse-spørgsmål 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 (jævnfør appendiks B.3). Søgningen i disse databaser har ikke bidraget med nok viden til, at kunne besvare analyse-spørgsmål (1), hvorfra der er blevet indhentet viden hos producenter af QST-udstyr.

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

7.3.1 Tilegnelse af økonomisk viden om QST-protokollen

Til besvarelse af analyse-spørgsmål (1) er en mængde litteratur gennemgået, hvorfra resultatet af litteratursøgningen ikke var tilstrækkeligt til at besvare analyse-spørgsmålet. Det fastslås, at grundet den begrænsede benyttelse af QST-protokollen foreligger der begrænsede økonomiske analyser, der netop undersøger den ønskede problemstilling. Der må derfor stilles yderligere uddybende spørgsmål for at danne grundlag for en estimeret omkostning ved implementering af QST-protokollen. 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.

- Hvad er indkøbsprisen på QST udstyr?
- Hvad kræver det at benytte QST udstyr?
- Hvad er vedligeholdelsesudgifter ved 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 kræver at benytte udstyret. Med implementerings- og driftsomkostninger fastslået er det sammenholdt med patientflow muligt at estimere meromkostningen forbundet med implementeringen af QST-protokollen som et supplement til klinikernes vurdering af patientens egnethed til TKA-operation.

7.4 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-protokollen, samt hvilken økonomisk effekt der kan opnås ved implementering af QST. Der blev til følgende analyse stillet informationer til rådighed af Nocitech og Cephalon A/S, leverandør af Medoc-udstyr i Danmark.

7.4.1 Omkostninger ved implementering af QST

I det følgende afsnit listes og udregnes omkostninger forbundet med udgifterne for implementeringen af forskellige QST-producenter. Alle priser i følgende beregninger er opgivet

i danske kroner med mindre andet er angivet. Der tages ikke forbehold for eventuelle kursændringer.

Tal fra Odgaard et al., 2016 [6] viser at antallet af primære TKA-operationer i RN ligger omkring 600 årligt. [6] I RN udføres primære TKA-operationer på de ortopædkirurgiske afdelinger i Farsø og Frederikshavn. På baggrund af at der udføres TKA-operationer flere steder, varierer implementeringsomkostningerne alt efter hvor mange afdelinger QST-protokollen 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.

Den videre analyse er baseret på 600 patienter, hvilket reelt kan forventes at variere. Ved implementering af QST-protokollen 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 mulige kroniske smertepatienter eller patienter der befinner sig på grænsen til at være egnet.

Omkostninger ved NociTech

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

- Listepris af cuff-algometer: 125.000 kr. eksklusiv moms.
- 2 manchetter: 1600 kr. per 200 måling.
- Undersøgelsestid på cirka 15 til 20 minutter.
- Der skal påregnes en halv dag per person til oplæring.

Med udgangspunkt i 600 patienter vil det koste RN 4.800 kr. for materialer. Udgifter til løn svarer til cirka 60.000 kr., her regnes der med omkostninger til sygeplejerskelønninger på ≈ 300 kr. per time. [80] [81] Den samlede udgift beløber sig til 314.800 kr. Her er ikke medregnet uddannelse af operatører eller mertid til lægefaglig vurdering.

Omkostninger ved 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. [82] [83]

- Listepris: 37.391,00 kr. eksklusiv moms.
- Der skal påregnes to timer per person til oplæring.
- Driftsomkostninger i form af 9V batterier.

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 til måling heraf.

7.4.2 Økonomisk effekt ved implementering af QST

Den økonomiske påvirkning af en implementering af QST-protokollen som et supplement til klinikernes 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-protokollens 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. [84]

Cost-effectiveness

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

Med udgangspunkt i tallene fra RN vil op mod 20 % af de 600 årligt TKA-opererede være kroniske smertepatienter. Ved det dårligste scenario vil det resultere i 60 færre kroniske smertepatienter, mens der i det bedste scenario vil være 120 færre kroniske smertepatienter. Det vil udmønte sig i en besparelse for RN på mellem 4.3 og 8.6 millioner kr. 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 første købsår. 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.

7.5 Ressourceudnyttelse

I følgende afsnit undersøges det, hvordan implementering af QST-protokollen på en afdeling sker på bekostning af yderligere udgifter. Ydermere vil det vurderes hvordan en implementering af QST vil påvirke budgettet for sundhedsområdet i RN.

7.5.1 Påvirkning af Region Nordjyllands budget

I RN er budgettet for sundhedsområdet 11 milliarder kr., hvilket udgør 90 % af regionens samlede økonomi. [85] Der er ifølge Region Nordjylland, 2016 [85] afsat yderligere 70 millioner kr. som regionsrådet kan disponere over til nye initiativer og øvrige merudgifter. Herudover har RN fået 55 millioner kr. til nationalt at iværksatte initiativer. Dermed i alt 125 millioner kr. som yderligere er tilføjet i budgettet for 2017.

Såfremt regionen ønsker at implementere QST-protokollen på de relevante afdelinger vil den økonomiske konsekvens være afhængig af implementerings-, uddannelses- og

brugsomkostninger ved det valgte udstyr (jævnfør afsnit 7.4). Overordnet vil den største udgift ikke ligge i implementeringen af udstyret, men derimod lønomkostninger til personalet, som benytter QST-protokollen. 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.

7.5.2 Transferabilitet

Der vil ved implementering af QST-protokollen 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 til 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 nationalt plan.

7.6 Delkonklusion

Ved en implementering og brug af QST-protokollen vil dette medføre en meromkostning. 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-protokollen, endnu ikke er fastsat, hvorfor omkostningerne er et estimat. Afhængig af præcisionen for QST-protokollen vil den potentielle besparelserne, 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. Implementeringen af QST-protokollen 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, som antal behandlingssteder og patientantal.

Ved implementering af QST-protokollen vil budgettet i RN påvirkes ved en meromkostning bestående af, implementerings-, uddannelses- og brugsomkostninger. Den største budgetmæsige påvirkning vil ikke befinde sig på selve erhvervelse af QST-udstyret, men de vedvarende driftsomkostningerne. Meromkostningen til vurderingsprocessen vil være mellem 1.110 kr. og 5.200 kr. per patient, afhængig af udstyr.

8.1 Formål

I dette domæne undersøges, hvordan implementering af QST-protokollen på ortopædkirurgiske afdelinger vil påvirke personalets arbejdsgang og daglige opgaver. Implementering og brug af QST-protokollen kan potentielt medføre ændringer i intern kommunikation på afdelinger og personale imellem, hvorved det skal undersøges, hvilke ændringer dette vil medføre. 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 ændring i allokering af personale.

Ligeledes skal det undersøges, hvilke tiltag der bør tages forud for implementeringen af QST-protokollen, da korrekt anvendelse af en ny teknologi kan være vanskeligt at sikre, hvis personalet ikke introduceres korrekt hertil. Det undersøges derfor, i hvilket omfang oplæring vil være nødvendigt for at sikre korrekt og sikker brug af QST-protokollen. Ved implementering af protokollen vil der tilføjes en ny undersøgelsesmetode til afdelingen, som muligvis vil kræve regelmæssig 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-udstyret.

8.2 Analyse-spørgsmål

Organisatoriske ændringer:

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

Oplæring og vedligeholdelse:

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

8.3 Metode

Til besvarelse af dette domæne tager litteratursøgningen udgangspunkt i den generelle metode (jævnfør afsnit 4.2). 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 Region Nords hjemmeside, som har specifikt materiale om interne strukturer og Aalborg Universitetshospitals (AAUH) behandlingsforløb for TKA-operationer. Der er derudover inddraget grå litteratur i form af mailkorrespondancer med

producenter af QST-udstyr. Søgeprotokollen for SAF-domænet kan findes i appendiks B.5. Ydermere er den ortopædkirurgiske afdeling på Aalborg Universitetshospital Farsø besøgt, hvor patientkonsultationer i et TKA-behandlingsforløb blev observeret.

Analyse-spørgsmål (1) besvares på baggrund af en redegørelse for behandlingsforløbet, hvor det nuværende forløb sammenholdes med det forløb, hvor QST-protokollen er implementeret. Dermed er det muligt at undersøge forskelle i personalets arbejdsgange og opgaver.

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

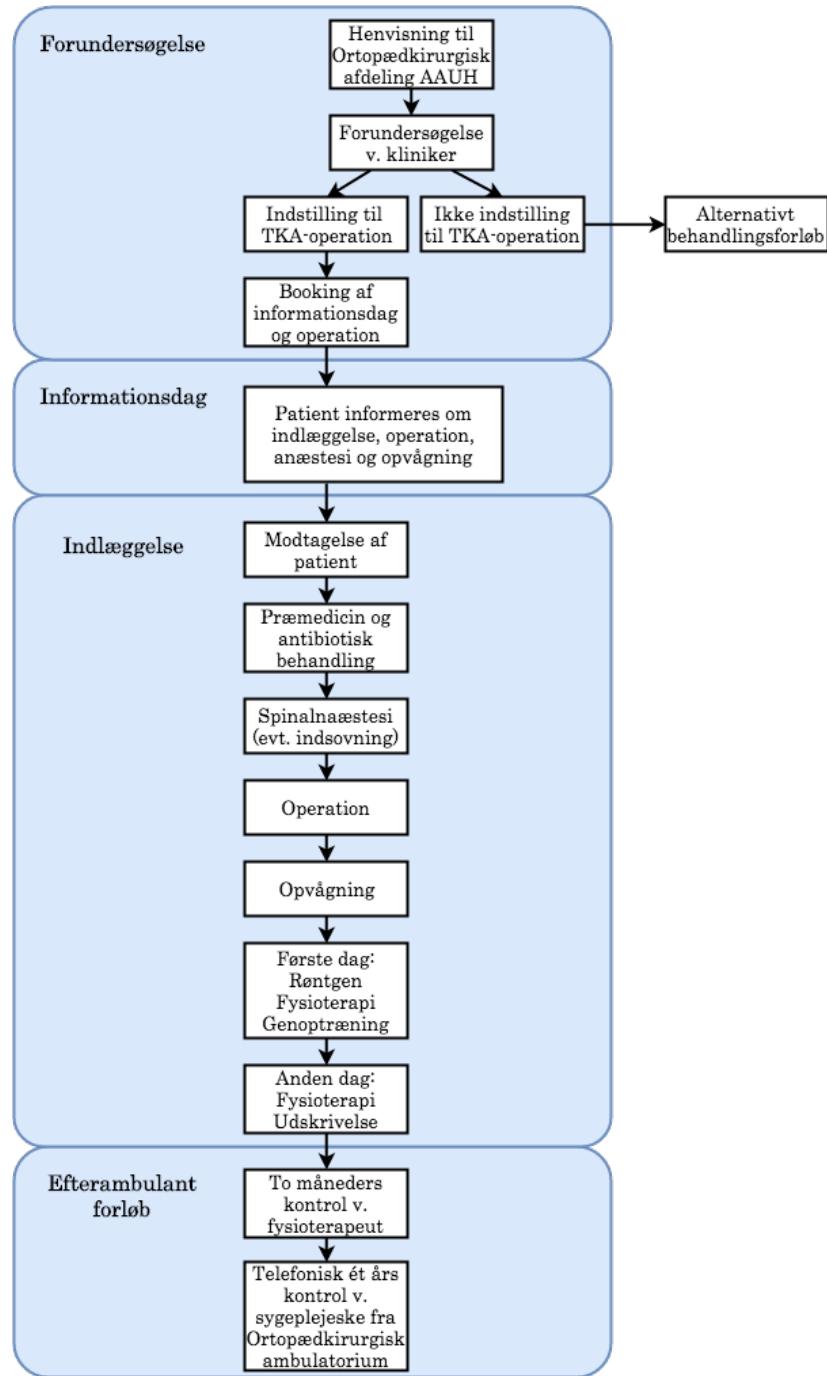
Til besvarelse af analyse-spørgsmål (4) er det væsentligt, at personalet, der skal udføre QSTundersøgelserne, modtager undervisning af producenterne af udstyret, for at sikre korrekt anvendelse heraf. På baggrund heraf tages kontakt til producenter af udstyr fra NociTech og Somedic. Der tages ligeledes 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, så det sikres, at teknologien bliver anvendt korrekt.

8.4.1 Nuværende behandlingsforløb for TKA-patienter

For at kunne vurdere hvilke ændringer implementeringen af QST-protokollen 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, fra forundersøgelse til efterambulant forløb efter TKA-operationen. [86]

Som det fremgår af figur 8.1 starter hele forløbet i første trin kaldet forundersøgelse med en henvisning til en ortopædkirurgisk afdeling. Denne henvisning vil oftest komme fra egen læge. Patienten vil komme til en forundersøgelse ved en kliniker fra ortopædkirurgisk afdeling. Klinikeren konsulterer patienten, og de fastlægger i samarbejde en plan for behandlingen på baggrund af klinikernes vurdering af stadiet for knæartrosen. I denne forbindelse besluttes det, om patienten ønsker og er egnet til en TKA-operation. [86].

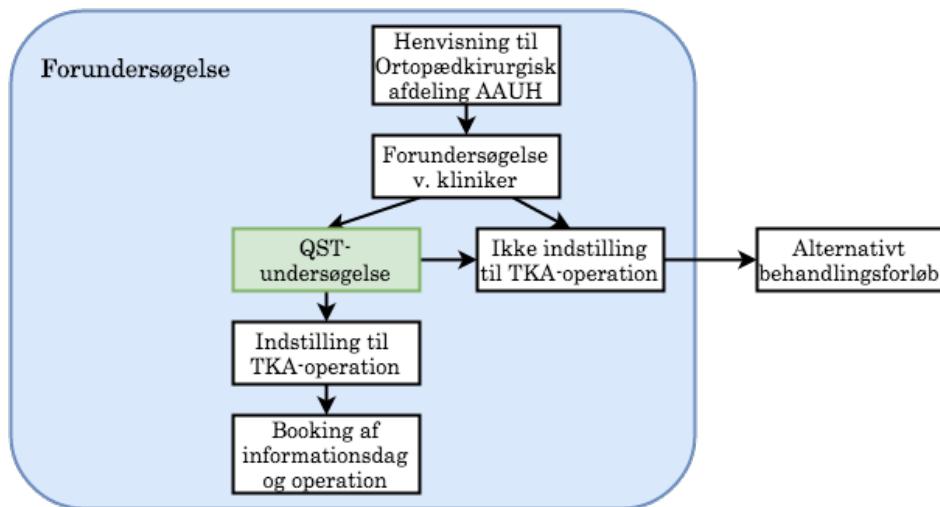
Under konsultationen samtaler klinikeren med patienten, mens det afficerede knæ palperes.

Patienten fortæller klinikeren, hvordan og hvor på knæet der opleves smerter. Patient og kliniker gennemgår ligeledes røntgenbilleder for at vurdere stadiet af artrosen [86]. Blandt andet ud fra patientens røntgenbillede, reaktion på tryk og sin egen indstilling til forløbet (jævnfør klinisk udvælgelse afsnit 2.4), vurderer klinikeren, om patienten skal indstilles til TKA-operation. Patienter som indstilles til en 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, ledes videre til et andet forløb, hvilket ligger udenfor dette projekts fokusområde. Efterfølgende får patienten praktisk information om indlæggelsen af personale fra ambulatoriet. Afsluttende aftales dato for informationsdag og operation i samråd med patienten. [86]

Efterfølgende følger en informationsdag, hvor patienten modtager information om det samlede behandlingsforløb. Operationen sker på den planlagte dag, og forløber som beskrevet i afsnit 2.2.2 om kirurgisk behandling. Efter operationen er patienten indlagt i to dage inden udskrivelse. Patienten har opfølgning ved fysioterapeut to måneder efter indgrebet og en telefonisk opfølgning med en sygeplejerske et år efter indgrebet. [86]

8.4.2 Behandlingsforløb ved implementering af QST-protokollen

I forhold til implementering af QST-protokollen som supplement til klinikerens vurdering, vil det essentielle i patientforløbet være vurderingen, klinikeren laver i samarbejde med patienten, da denne vurdering er afgørende for, om patienten får en TKA-operation eller ej. Som det fremgår af introduktionen i kapitel 1 får 20 % af patienterne kroniske smerter efter en TKA-operation. Det vurderes derfor, at QST-protokollen skal indgå som et led i forundersøgelsen, hvormed de 20@% potentielt kan identificeres, inden de indstilles til en TKA-operation. På figur 8.2 er det illustreret, hvor det vil være hensigtsmæssigt, at implementere QST-protokollen i forløbet.



Figur 8.2: Figuren illustrerer på hvilket trin QST-protokollen skal implementeres i det nuværende TKA-forløb. Den tilføjede QST-undersøgelse er angivet med en grøn kasse.

Som det fremgår af figur 8.2 indgår QST-protokollen ikke direkte sammen med forundersøgelsen med klinikeren, men et trin senere. Dette skyldes, at det ikke ville være tidsmæssigt eller økonomisk hensigtsmæssigt, at undersøge patienter med QST-protokollen, hvis klinikeren

allerede ved forundersøgelsen kan ekskludere patienten fra en TKA-operation. Efter en QST-undersøgelse vil det kræve en klinikers vurdering af resultaterne og en sammenholdning med vurderingen fra samtale med patienten. QST-protokollen vil således kunne bidrage på samme niveau som røntgenbilleder gør på nuværende tidspunkt. Implementering af QST-protokollen vil dermed indføre et ekstra led i forløbet efter patientens forundersøgelse med klinikeren, hvor det er blevet besluttet, at patienten muligvis er egnet til en 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 klinikeren. 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 klinikeren kunne starte forundersøgelse og samtale med næste patient imens 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 klinikeren at vurdere QST-resultaterne og sammenholde disse med vurderingen fra samtale med patienten. Da samtalen med patienten typisk tager omkring 15-20 minutter, kan dette tilpasses med, at klinikeren kan videresende en patient til QST-undersøgelse og tage en ny patient ind til samtale. Når samtale med den anden patient er endt, vil QST-resultaterne for den første patient være klar og klinikeren ville vurdere disse før konsultationen af tredje patient.

Implementeringen af QST-protokollen vil således skabe en ny arbejdsgang for klinikeren 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-protokollen 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 imellem sygeplejersken og klinikeren, da resultaterne udelukkende skal tilføjes til journalsystemet. Sygeplejerskens arbejdsgange vil påvirkes idet der tilføjes en ny arbejdsopgave til den nuværende arbejdsbyrde. Dette vil medføre en omallokering af sygeplejerskerne eller ansættelse af yderligere arbejdskraft.

8.4.3 Korrekt anvendelse af QST-protokollen

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.

For at sikre korrekt anvendelse af QST-protokollen vil dette kræve introduktion til teknologien. Producenterne Medoc og NociTech anbefaler oplæring af personale til udførelse af QST-undersøgelser, ved køb af QST-udstyr. Dette sikrer, at personalet kan anvende udstyret korrekt og derved overholder 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 at disse fungerer efter hensigten.

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 QST-protokollen og korrekt vedligeholdelse, så udstyret fungerer.

8.5 Oplæring og vedligeholdelse

I følgende afsnit vil det på baggrund af forrige analyse-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, er det nødvendigt at gennemgå oplæring i anvendelsen heraf. Dette er ligeledes for at forbedre præcisionen af undersøgelsen som beskrevet i EFF-domænet, kapitel 6. Køb af trykalgometeret Algomed fra Medoc omfatter både algometeret og tilhørende software til udførelse og aflæsning af målinger [82]. Det oplyses af Medoc, at 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 oplyses af NociTech, at der ved oplæring i brug af cuff-algometeret skal beregnes en halv dag per person. Fokusområdet for undervisningen vil således antages at være korrekt placering af manchetter og brugen af den tilhørende software.

Det kan forventes, at klinikeren som skal fortolke QST-resultater skal oplæres i at tolke disse. På baggrund af en eventuel udvikling af normative datasæt kræves det, at klinikeren forstår hvad de enkelte parametre i datasættet betyder, hvordan de bagvedliggende processer fungerer og hvordan patienter adskilles.

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. Det er fra NociTech oplyst, at manchetterne, der anvendes til QST-undersøgelse, kan anvendes til 200 målinger, hvorefter disse skal udskiftes.

Heraf vil der ved anvendelse af begge typer QST-udstyr være minimal vedligeholdelse, og vil hermed kunne varetages af personale på hospitalet.

8.6 Delkonklusion

Da implementeringen af QST-protokollen vil medføre et nyt trin i behandlingsforløbet for knæartrosepatienter, vil det lede til nye arbejdsopgaver og derved nye arbejdsgange for personalet. Det vurderes, at klinikeren, 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 klinikeren 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 klinikeren.

Dette betyder, at der ved implementering af QST-protokollen må forventes, at der kan konsulteres færre patienter om dagen end uden protokollen. Dette skal opvejes imod, at QST-protokollen potentielt kan sikre, at 20% flere patienter vil få en korrekt behandling. Det foreslæde forløb vil ligeledes kræve, at eksempelvis en sygeplejerske skal ansættes til at foretage QST-undersøgelserne. Hvis der per dag eksempelvis skal foretages fire QST-undersøgelser, vil dette minimum beskæftige en sygeplejerske i 80 minutter. Denne arbejdstid er på baggrund af en ny arbejdsopgave, hvoraf det kan forventes, at en allerede ansat sygeplejerske ikke kan påtage den nytilkommne arbejdsbyrde. Der vil opstå en ny kommunikationsvej mellem undersøgeren og klinikeren, men det vurderes ikke som et problem, da det vil ske på niveau med kommunikationen mellem undersøger og kliniker ved røntgenundersøgelser. Det vurderes som værende hensigtsmæssigt at uddanne flere sygeplejersker til at foretage QST-undersøgelser. Dette er tilfældet, da det ikke er ønskværdigt, at udførelsen af QST-undersøgelser skal være afhængig af en enkelt sygeplejerske. Ydermere vil disse sygeplejersker, per person, kunne oplæres på cirka en halv arbejdsdag med undervisning fra leverandører. Det vurderes derfor, at det ikke vil kræve ansættelse af specialuddannet personale, men i stedet eventuel ansættelse af en ny sygeplejerske eller oplæring og 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-protokollen 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 analyseres hvilke sikkerhedsmæssige konsekvenser, der kan forekomme ved implementering og brug af QST-protokollen. Teknologien bør være sikker for patienten. 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-protokollen, hvorfor det er nødvendigt at kende til eventuelle sikkerhedsrisici ved brugen af denne metode.

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

9.2 Analyse-spørgsmål

Patientsikkerhed:

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

Sikkerhedsforanstaltninger:

2. *Hvilke sikkerhedsforanstaltninger skal foretages ved anvendelse af QST-protokollen?*

9.3 Metode

Til besvarelse af dette domæne tager litteratursøgningen udgangspunkt i den generelle metode (jævnfør afsnit 4.2). I SAF-domænet vil der hovedsageligt blive søgt efter kilder omhandlende QST-undersøgelsernes påvirkning samt eventuelle skader på personer. Studierne skal have fokus på rapporteringen af, hvordan QST sikkerhedsmæssigt påvirker patienten. Søgeprotokollen for SAF-domænet kan findes i appendiks B.5.

For at besvare analyse-spørgsmål (1) vurderes det, hvorvidt QST-protokollen er sikre for personen. Dette gøres ved at undersøge grænser for, hvad hud og væv kan modstå af mekanisk trykpåvirkning. Den fundne grænse sammenlignes med hvad en person kan blive udsat for ved en QST-undersøgelse for at kunne vurdere, om denne påvirkning kan påføre personen skade. Analyse-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.

9.4 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-protokollen kan udsætte patienter for sikkerhedsmæssige risici.

9.4.1 Sikkerhedsmæssige risici for patienter

Internationale retningslinjer proklamerer, at en given undersøgelse altid skal underlægges klinikerenes viden og bevidsthed om at sikre patientens helbred, velfærd og rettigheder [87]. 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 forsøgsfolk. Da det undersøges, hvorvidt QST-protokollen kan implementeres på ortopædkirurgiske afdelinger i RN, skal det overvejes, om protokollen overholder internationale såvel som danske retningslinjer for patientsikkerhed. [87]

QST-protokollen påfører patienter smerte, for at undersøge hvorvidt denne smerte er acceptabel i forhold til, om det pådrager patienten skader. Det pointeres, at selvom forsknings primære mål er at finde ny viden, må forskningens formål aldrig overskygge patientsikkerheden. Udbryttet heraf skal derfor altid være af større betydning end den sikkerhedsrisiko, det kan udsætte patienten for. [87] 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 rehabilitering i sektoren er ensartet og af høj kvalitet. [88] [89]

Mekanisk trykpåvirkning

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. Ved mekanisk påvirkning af tryk vil materialer deformeres, hvis kraften overstiger deres flydegrænse. Materialer 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:

$$P = \frac{F}{A} \quad (9.1)$$

I ovenstående formel er P 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 [90] 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 $21,6 \pm 8,4$ MPa. Dette stemmer overens med et studie af Jussila et al., 2005 [91], der finder en brudstyrke på 18 MPa. Ydermere har studier undersøgt effekten af påvirkning af tryk over en længere periode. Sanders et al., 1995 [92] 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. [92]

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.

Som en del af QST-protokollen fra 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 [43]. Dette er mindre end den påvirkning på $21,6 \pm 8,4$ MPa, som vævet kunne modstå, som det blev fundet af Ní Annaidh et al., 2012 [90] og Jussila et al., 2005 [91]. Det er dog over 13 kPa, som ifølge Sanders et al., 1995 [92] kan påføre muskel- og vævsskader. Dette er kun ved trykpåvirkning i to timer, hvor trykpåvirkning ved QST-undersøgelsen kun tager omkring 40 sekunder [93]. 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 [94] 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 overskridt den fastsatte grænse på 2000 kPa som opsat af DFNS. Den største forskel kan ske i patientens opfattelse af påvirkningen, da vedkommende påvirkes på et større område end ved benyttelse af et håndholdt algometer, idet cuff-algometeret dækker omkring en ekstremitet.

9.5 Sikkerhedsforanstaltninger

I ovenstående afsnit blev der ikke fundet nogle sikkerhedsmæssige risici ved anvendelsen af QST-protokollen, og der bør umiddelbart ikke tages nogle sikkerhedsforanstaltninger.

9.6 Delkonklusion

QST-undersøgelserne udarbejdet af DFNS angiver, at det maksimale mekaniske tryk, en patient bliver udsat for, er 2000 kPa, hvilket overskridt grænsen for muskelskade. Denne grænseværdi er fundet efter trykpåvirkning i to timer og da QST-undersøgelsen for parametrene udføres på cirka 40 sekunder vurderes det imidlertid, at der vil opstå minimale eller ingen skader ved anvendelse af QST-protokollen. Dermed overholdes de nationale og internationale retningslinjer for patientsikkerhed, hvilket medfører, at QST-protokollen ikke pådrager patienter skader. Udbyttet af QST-protokollen er større end de sikkerhedsmæssige risici, patienten udsættes for. Der skal dog tages det forbehold, at QST-udstyret er undersøgt

på det grundlag at dette fungerer efter hensigten og ikke er defekt. Dette sikrer, at protokollen på en sikker måde bidrager til klinikerens vurderingen af, hvorvidt patienten skal have foretaget en TKA-operation.

10.1 Formål

I dette domæne undersøges og analyseres det hvilke konsekvenser en implementering af QST-protokollen vil have for patienten. Hvis QST-protokollen 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-protokollen, eller om der findes faktorer, som vil nødvendiggøre 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. Derudover er det relevant at undersøge, hvordan patienternes behandlingsforløb vil påvirkes ved implementering af QST-protokollen. 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 konsekvenser for patienten, at implementere QST-protokollen.

10.2 Analyse-spørgsmål

Påvirkning af QST på patienten:

1. *Er der faktorer vedrørende QST-protokollen, som kan ekskludere en gruppe patienter fra at benytte denne?*
2. *Hvilken betydning vil implementering af QST-protokollen have for patienternes behandlingsforløb?*

10.3 Metode

Til besvarelse af dette domæne tager litteratursøgningen udgangspunkt i den generelle metode (jævnfør afsnit 4.2). I litteratursøgningen er der fokuseret på anvendelse af litteratur omhandlende QST-protokollens påvirkning på knæartrosepatienter. 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 antages, da protokollen stadig hovedsageligt anvendes på forskningsniveau i forhold til knæartrose. Søgeprotokollen for SOC-domænet kan findes i appendiks B.6.

Der er gennem litteratursøgningen ikke fundet studier, der konkret undersøger analyse-spørgsmålene. Derfor anvendes informationer fra TEC-, SAF- og ORG-domænerne, da det vurderes, at disse domæner vil bidrage med information om hvordan QST-undersøgelsen vil have indflydelse på, hvilke patienter der vil kunne gennemgå undersøgelsen, og hvilken påvirkning undersøgelsen vil have på disse. I TEC- og SAF-domænerne undersøges henholdsvis teknologiens funktion og hvilke sikkerhedsmæssige aspekter, der skal tages højde for. Dette kan være medvirkende til at præcisere hvilke patienter, der kan gennemgå undersøgelsen eller om der forekommer faktorer, der ekskluderer visse grupper, hvilket bidrager til besvarelse af analyse-spørgsmål (1). I ORG-domænet undersøges det, 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 besvarelse af analyse-spørgsmål (2).

10.4 Påvirkning af QST på patienten

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

10.4.1 Eksklusion af patienter

Det er i TEC-domænet fundet, at QST-undersøgelser med trykstimuli eksempelvis kan udføres med et håndholdt trykalgometer fra Medoc eller et cuff-algometer fra NociTech. De sikkerhedsmæssige problemstillinger, der kan opstå ved påførelse af mekanisk tryk, ved anvendelse af ovennævnte udstyr, ikke væsentlige, da disse undersøgelser ligger indenfor grænserne for skadespåførelse både i forhold til styrke og varighed jævnfør SAF-domænet i kapitel 9. Hermed kan det antages, at der ikke forekommer sikkerhedsmæssige faktorer, der gør det nødvendigt at ekskludere patienter fra QST-protokollen, hvormed alle patienter bør kunne undersøges med teknologien. Det kan imidlertid overvejes om der forekommer begrænsninger i forhold til hvilket QST-udstyr, der benyttes; manchetten fra NociTech kan have begrænsninger i forhold til patienter med arme eller ben, hvis omkreds ligger over eller under intervallet, som manchettens omkreds kan indstilles til. Denne problematik kan være relevant hvis patienten enten er over- eller undervægtig. En anden faktor som kan have betydning for patienters mulighed for at blive undersøgt med QST-protokollen er patienters mentale tilstand. Ved QST-protokollen tages der ikke højde for patienternes intelligens, mentale tilstedeværelse eller bias i retning mod et bestemt testresultat [95]. Hvis patienten ikke er i stand til at følge instruktionerne, der kræves for udførelsen af QST-undersøgelsen, antages det, at grundlaget for at vurdere patientens egnethed til en TKA-operation svækkes, da resultatet kan være misvisende for patientens egentlige tilstand. Hermed vil det hyppigste eksklusionsgrundlag antageligvis være faktorer forbundet med patienten.

10.4.2 Betydning af QST-protokollen for patienter

Ved en implementering af QST-protokollen som supplement til klinikerens beslutning vil der være to mulige udfald; patienten kan være eller ikke være disponeret for udviklingen af kroniske postoperative smerter. Dette er gældende, hvis det antages, at QST-protokollen har en høj præcision. I et behandlingsforløb vil begge resultater være gavnlige for patienten. Ved at anvende QST-protokollen vil det være muligt at vælge den korrekte behandlingsstrategi. Hvis patienten, på baggrund af klinikerens samlede vurdering, er disponeret for at få 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 denne udvikler kroniske postoperative smerter. Her vil patientens behandlingsforløb ifølge Brostrøm, 2012 [2] skulle genvurderes, hvor et alternativ er smertelindrende behandling 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 perspektiveringens jævnfør afsnit 12.3. Hvis resultatet af QST-undersøgelsen derimod indikerer, at patienten ikke vil være disponeret for at få kroniske postoperative smerter kan patienten, såfremt klinikerens øvrige undersøgelser understøtter det, modtage en TKA-operation.

Implementeringen af QST vil både for klinikeren og patienten forbedre beslutningsgrundlaget i forhold til valg af det videre behandlingsforløb. Således vil både sand negative og sand positive QST-resultater være hensigtsmæssige.

10.5 Delkonklusion

På baggrund af, at der ikke foreligger sikkerhedsmæssige problematikker ved benyttelse af QST-protokollen kan det antages, at patientens mentale nedsatte kapacitet kan forhindre visse patienter i at få QST-undersøgelsen. Der kan ligeledes være faktorer, som betyder, at nogle patienter ikke kan undersøges med udstyret der benyttes til en QST-undersøgelse. Disse udfordringer afhænger af hvilket udstyr der anvendes til at udføre undersøgelserne.

De patientmæssige konsekvenser ved implementering af QST-protokollen som beslutningsværktøj til klinikeren vil således være, at protokollen er med til at sikre et bedre 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 en implementering af QST-protokollen, hvis denne fungerer efter hensigten, bidrage til korrekt behandling af knæartrosepatienter. Dette vil gælde for både patienterne, som er disponeret for at få kroniske postoperative smerter og dem, der ikke er.

11.1 Formål

I dette domæne analyseres de etiske problemstillinger relateret til implementeringen af QST-protokollen som supplement til klinikerenes vurdering af en patients indstilling til en TKA-operation. Indførelse af QST på de ortopædkirurgiske afdelinger kan medføre, at der opstår nye etiske problematikker, der bør undersøges. Ved en implementering af QST-protokollen vil etiske problemstillinger, der især knytter sig til de patientmæssige aspekter, være relevante. Da klinikeren, ved hjælp af protokollen, 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-protokollen. 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 klinikerenes vurdering.

11.2 Analyse-spørgsmål

Patientetik:

- 1. Hvad er betydningen af falsk positive eller falsk negative testresultater, for patienten?*

11.3 Metode

Til besvarelse af dette domæne tager litteratursøgningen udgangspunkt i humanistisk sundhedslitteratur. Dette betyder, at databaser, som PsychInfo og Journal of medical ethics, inddrages sammen med videnskabelige databaser, som beskrevet i den generelle metode (jævnfør afsnit 4.2). Søgeprotokollen for ETH-domænet kan findes iappendiks B.7. Til besvarelse af analyse-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 vedkommendes videre behandling, samt hvilke etiske principper der kan anvendes til bestemmelse af hvilken type fejl, der er mest hensigtsmæssig.

11.4 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 analyseret ud fra etiske principper.

11.4.1 Betydningen af falske QST-resultater

I forbindelse med undersøgelser, der giver et binært resultat i forhold til tilstedeværelsen af en sygdom eller ej, er der en risiko for falsk positive og falsk negative resultater, hvis ikke undersøgelsens præcision er på 100 %. Som det beskrives i EFF-domænet, jævnfør kapitel 6, er det for de fleste medicinske undersøgelser nødvendigt for brugerne af undersøgelsen at overveje, hvilken type fejl de helst vil undgå. For QST-protokollen vil et falsk positivt resultat kunne betyde, at en patient som ville have gavn af en TKA-operation, ikke får denne. Ligeledes vil det for et falsk negativt resultat betyde, at en patient i risikogruppen for at få kroniske postoperative smerter efter en TKA-operation, får operationen og dermed har større risiko for at få smerter. Den etiske problematik består hermed i at vurdere hvilken af de to typer fejl, det er mest hensigtsmæssigt at undgå [96].

Denne problematik kan vurderes ud fra forskellige etiske synsvinkler, hvormed det ud fra et etisk perspektiv kan være mest hensigtsmæssigt at undgå falsk positive resultater, mens det set fra et andet perspektiv kan være mest hensigtsmæssig at undgå falsk negative resultater [96]. Eksempelvis vil det ud fra forsigtighedsprincippet være mest hensigtsmæssig at undgå falsk negative resultater. Dette princip bygger på tre epistemiske principper, som hver især er en del af forsigtighedsprincippet. [97] Det første princip er præferencen for falsk positive resultater. Denne præference er en generel konsensus i klinisk praksis, hvor der hellere vil fejl-identificeres mange der ikke er syge end at overse én patient som er syg. [97]. Dette afhænger i høj grad af hvilke konsekvenser der er ved henholdsvis et falsk positiv og et falsk negativ resultat. I tilfældet med QST-protokollen vil det hermed skulle vurderes, om konsekvenserne ved falsk negative resultater er så betydelige, at disse overskygger konsekvenserne ved ikke at identificere alle syge patienter. [97]

Det andet epistemiske princip angiver, at alle ekspertvurderinger skal medtages som legitime, således ikke kun meningen af den mest influentielle ekspert medtages [97]. I forhold til beslutningen om hvorvidt en patient skal indstilles til en TKA-operation eller ej, betyder dette, at klinikeren og patienten, som skal tage beslutningen, skal inddrage alle faktorer også selvom disse modsiger hinanden. Disse faktorer er eksempelvis klinikerens objektive vurderinger, røntgenbilleder og resultaterne fra QST-undersøgelserne. Idet der i dette projekt lægges op til at QST skal benyttes som supplement, og ikke som enestående diagnoseparameter, understøttes benyttelsen af protokollen som supplement af det andet epistemiske princip.

Det tredje epistemiske princip angiver, at vurderingsgrundlaget ikke nødvendigvis højnes ved tilføjelse af ny viden. Dette princip vil gælde i tilfælde, hvor ny viden kan bremse muligheden for at en behandling der kan gavne mange, ikke bliver anvendt fordi den kan skade få, hvis det ikke er muligt at identificere de få. [97] I forhold til implementeringen af QST-protokollen kan protokollen ses som en måde at efterkomme dette princip, idet implementeringen af QST-protokollen vil gøre det muligt at identificere de få, som TKA-behandlingen ikke gavner.

Ud fra de tre ovennævnte epistemiske principper vil det, ved anvendelse af forsigtighedsprincippet, være mest hensigtsmæssigt, at undgå falsk negative resultater hvis QST-protokollen anvendes som en del af et samlet vurderingsgrundlag, hvor alle dele af grundlaget tages i betragtning.

Et andet etisk perspektiv der kan anvendes til vurdering af hvilken type fejl, der er mest hensigtsmæssig, bygger på klinikernes vurdering af, hvor farlig sygdommen er for patienten. Hvis en uopdaget sygdom vil have alvorlige konsekvenser for en patients helbred, vil falsk negative resultater være de mest hensigtsmæssige at undgå. Omvendt vil det være mest

hensigtsmæssigt at undgå falsk positive resultater, hvis konsekvenserne af dette er at en rask patient bliver sygeliggjort eller får mindsket livskvalitet. [96] Hermed vurderes det, ud fra et konsekventialistisk perspektiv, hvilken type fejl, det er mest hensigtsmæssigt at undgå. Ud fra det konsekventialistiske perspektiv bedømmes en handling ud fra de konsekvenser, det kan få. Ses disse konsekvenser ud fra hvad der vil være mest hensigtsmæssigt for det størst mulige antal personer vurderes de falsk positive og falsk negative resultater ud fra et utilitaristisk perspektiv. Dette perspektiv anvendes eksempelvis ved forskning, hvor det er mest hensigtsmæssigt at undgå falsk positive resultater. Falsk positive resultater er mest uhensigtsmæssig i forbindelse med forskning, idet det kan have større konsekvenser at antage en falsk hypotese er rigtig end at forkaste en sand hypotese. [96] I forhold til QST-protokollen vil det i klinisk praksis, ud fra et utilitaristisk synspunkt, være mest hensigtsmæssig at undgå falsk negative resultater. Dette er tilfældet idet patienten ved falsk positive resultater har mulighed for, på et senere tidspunkt, at få udført endnu en QST-undersøgelse (jævnfør patientforløbet beskrevet i kapitel 10). Ved et falsk negativt resultat er der ikke samme mulighed for senere at give patienten den korrekte behandling. Hermed vil flest mulige mennesker få et godt resultat af behandlingen ved falsk negative resultater frem for falsk positive resultater.

Der kan ud fra forskellige etiske perspektiver argumenteres for de to fejltyper. Vurdering af hvilken af de to fejltyper, der er mest hensigtsmæssig, afhænger af hvilke etiske principper, der anvendes. Dette skal overvejes ved bestemmelsen af et normativt datasæt, idet grænseværdierne bestemmer andelen af falsk positive og falsk negative resultater hvormed det bestemmes hvilken af de to fejltyper, der vil forekomme flest af som det ses i EFF-domænet jævnfør kapitel 6.

11.5 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 klinikeren og patientens planlægning af det videre behandlingsforløb. Et falsk negativt resultat vil betyde, at patienten, som reelt er i risiko for udvikling af kroniske postoperative smerter, får operationen. Modsat vil falsk positive resultater betyde, at patienter som ville have gavn af operationen bliver klassificeret som uegnet. Ud fra hvilke etiske perspektiver der anvendes kan både falsk positive og falsk negative resultater være de mest hensigtsmæssige. Ud fra begge de analyserede etiske principper vil falsk negative resultater være mest hensigtsmæssige at undgå. Hvilket etisk perspektiv QST-protokollen anvendes ud fra bestemmes i fastsættelsen af grænseværdier for det normative datasæt, idet disse grænseværdier påvirker andelen af falsk positive og falsk negative resultater.

12.1 Diskussion

I følgende afsnit vil projektets vurderingselementer blive sammendraget og diskuteret. Der vil hertil blive fremlagt overvejelser omkring vurderingselementerne og deres betydning for den samlede konklusion på projektets problemformulering. Afsluttende metoden for udarbejdelsen af projektet blive diskuteret i forhold til hvilken betydning udførelsen af en HTA på nuværende tidspunkt kan have for implementeringen af QST-protokollen.

12.1.1 Præcision af QST-protokollen

En implementering af QST-protokollen skal bidrage som en kvantitativ undersøgelsesmetode i vurderingen af knæartrosepatienter. Dette er hensigtsmæssigt, da det nuværende vurderingsgrundlag hovedsageligt understøttes af en kvalitativ vurdering af patienten på baggrund af undersøgelser og samtaler. Selvom QST-protokollen er en kvantitativ metode er det væsentligt at pointere, at den ikke kan karakteriseres som objektiv, da resultaterne afhænger af patienternes egne subjektive opfattelser og vurderinger af sensation og smerte.

Da QST-undersøgelser af knæartrosepatienter forløber på forskningsniveau, er mængden af litteratur, der behandler området i forhold til PPT, TSP og CPM begrænset. Det kan dermed overvejes, om studierne udført på nuværende tidspunkt er tilstrækkelige til at dokumentere potentialet for PPT, TSP og CPM i forhold til undersøgelse af knæartrosepatienter, eller om der bør foretages yderligere studier heraf. Der bør i denne forbindelse foretages studier, der undersøger korrelationen af datasættene mellem PPT, TSP og CPM som én samlet undersøgelse og udviklingen af kroniske postoperative smerter. De studier, der på nuværende tidspunkt er udført for de enkelte parametre og udviklingen af kroniske postoperative smerter, finder en P-værdi, der indikerer en signifikant forskel, mens R-værdien viser lav eller ingen korrelation. Dermed kan der stilles spørgsmålstejn ved hvor god en prædiktor QST er for tilstanden der undersøges. Dokumentation for at QST-protokollen reelt kan prædiktere risikoen for udvikling af kroniske postoperative smerter, skal dermed udarbejdes, før teknologien kan implementeres. Da smerte er multifaktorielt, er det muligt, at QST-protokollen kan indikere en risiko for udviklingen af kroniske postoperative smerter, men det vil være relevant at undersøge, om der kan inddrages andre parametre, der kan tage højde for flere relevante faktorer.

Selvom sensitivitet og specifitet for QST-protokollen ikke på nuværende tidspunkt er undersøgt, kan det antages, at yderligere forbedring og undersøgelse af de tre parametre, og eventuelt inddragelse af flere, vil være medvirkende til at gøre QST-protokollen mere præcis. Dette vil danne grundlag for udarbejdelse af en optimal QST-protokol tilpasset knæartrose. I denne forbindelse er det ligeledes væsentligt at undersøge, om der bør inddrages andre kvantitative undersøgelsesmetoder til at supplere QST-undersøgelserne for at sikre en højere præcision af undersøgelsesforløbet.

For at QST kan implementeres som en del af klinisk praksis, bør det sikres, at de parametre, der skal indgå i den endelige QST-protokol for knæartrose, har en høj reproducerbarhed.

Det er i EFF-domænet fundet, at reproducerbarheden generelt er højest for PPT-målinger, imens studier viser middel til god reproducerbarhed for TSP-målinger og generelt meget varierende resultater i forhold til reproducerbarheden af CPM-målinger. Da resultaterne for CPM-målinger er varierende, bør det undersøges, hvorvidt der er mulighed for at forbedre reproducerbarheden heraf, da resultaterne ellers kan være upålidelige. Det er nødvendigt med en højere pålidelighed for målingen af denne parameter for at det kan indgå som en del af den QST-protokol, der implementeres i klinisk praksis. Det kan med fordel også forsøges at forbedre reproducerbarheden for TSP, da denne befinner sig i intervallet middel til god.

Generelt for anvendelse af QST-udstyr, vil det kræve, at der er en kliniker til stede i rummet under hele undersøgelsen. Det bør i den forbindelse overvejes, om dette kan påvirke resultaterne fra undersøgelsen. Det kan antages, at de mest korrekte resultater opnås, når patienten ikke påvirkes eller stræber efter et bestemt niveau under målingerne.

12.1.2 Normative datasæt

Det er et generelt problem ved QST-protokollen, at den grundlæggende er baseret på patientens subjektive vurdering af sensoriske indtryk og at der ikke er udarbejdet normative datasæt for de enkelte parametre. Klinikeren har således ingen fastsat reference at vurdere en patients QST-resultater ud fra, og der kan i principippet ikke skelnes mellem normale og abnormale resultater. For i praksis at kunne anvende QST-protokollen som et diagnostisk supplement, skal der forelægges normative data for QST-parametrene. Resultater kan således sammenlignes med definerede normalværdier for parametrene, så patienter kan vurderes ud fra disse. Dette vil kræve, at der udvikles en standardiseret metode til udførelse af QST-undersøgelser, og ud fra denne metode udvikles et datasæt, som fastsætter standarder og normalværdier for de tre QST-parametre. Ud fra dette datasæt vil en kliniker objektivt kunne bedømme, om en patients QST-resultater er normale eller ej, og det kan vurderes, hvorvidt patienten er i risikogruppen for at udvikle kroniske postoperative smærter. Ved udvikling af dette datasæt skal QST-protokollens normalværdier defineres. Det kan ligeledes være relevant at undersøge, om der kan udvikles algoritmer, som kan tage højde for faktorer, der kan have indvirkning på QST-resultaterne, såsom komorbiditet, etnicitet, køn og alder. Faktorer som disse skal klarlægges i udviklingen af et normativt datasæt og det skal vurderes, om disse faktorer kan påvirke QST-resultaterne i en sådan grad, at der skal tages højde for disse i de normative datasæt. Efter udviklingen af normative datasæt skal det ligeledes foretages yderligere studier af nøjagtigheden for QST. Herunder skal det undersøges hvor præcist QST kan identificere patienter, så de kan behandles korrekt. Det vil herudover være relevant at undersøge, hvorvidt der kan udvikles metoder, der kan tage højde for patienters mentale tilstand, så patienter, der ikke forstår instruktioner omkring protokollens udførelse, ligeledes kan undersøges med denne.

Det fremstår som et nuværende problem ved QST, at der ikke findes en standardiseret metode til udførelsen af QST-undersøgelser. Når forskellige metoder anvendes, forekommer der variation i resultaterne, hvorved det er besværligt at sammenligne resultater og konklusioner studier imellem. Derved opstår uenighed omkring præcisionen af QST-parametrene, pålideligheden af resultaterne og dermed det reelle udbytte af QST-protokollen. Udvikling af en standardiseret metode til udførelse af QST-undersøgelser vil kunne bidrage til en mere præcis målemetode, hvilket vil øge pålideligheden.

12.1.3 Patientaspekter

Da QST stadig anvendes på forskningsniveau for knæartrosepatienter, er en endelig metode til udførelse endnu ikke fastlagt. Dermed kræves yderligere undersøgelser af sikkerhed. Der er opstillet retningslinjer for udførelse af QST af DFNS, der skal sikre korrekt undersøgelsesteknik og overholdelse af patientsikkerheden, men ved tilføjelse af cuff-algometer til udførelse af QST-protokollen, skal der ligeledes opstilles retningslinjer for denne. De nuværende retningslinjer dækker QST-undersøgelser ved trykpåvirkning og termisk påvirkning. Trykpåvirkning udføres på nuværende tidspunkt med et håndholdt trykalgometer, men som det er belyst i dette projekt, kan cuff-algometre ligeledes benyttes til undersøgelse af PPT, TSP og CPM. Der bør således foretages en konkret undersøgelse af de sikkerhedsmæssige risici ved anvendelse af cuff-algometre. En fordel ved QST er, at metoden er non-invasiv. Dette øger generelt patientsikkerheden, da patienter blandt andet ikke udsættes for infektionsfare.

Det fremlægges i dette projekt, at cuff-algometret overholder grænsen for trykpåvirkning og ligger under brudstyrken for væv, og derfor umiddelbart ikke vil kunne påføre skade på patienter. Til forskel fra trykalgometret, påvirker cuff-algometret ikke et specifikt punkt, men vil påføre et tryk hele vejen omkring en patients arm eller ben. Det bør således istedet undersøges, om kompression kan have sikkerhedsmæssige risici for patienten. Her vil det være mindre relevant at undersøge hudens brudstyrke, men nærmere hvordan væv under huden, som muskler og blodkar, påvirkes af tryk.

Nuværende QST-undersøgelser, som anvender cuff-algometer, har en umiddelbar begrænsning i forhold til udstyr, da manchetten ikke kan tilpasses alle typer patienter. Det kan antages, at en undervægtig eller overvægtig patient vil være problematisk, at udføre en korrekt QST-undersøgelse på, da manchetten muligvis ikke ville kunne tilpasses korrekt. Dette problem vil umiddelbart kunne løses ved udvikling af manchetter i andre størrelser.

12.1.4 Økonomi og organisation

I ORG-domænet er der opstillet et forslag til, hvordan QST-protokollen kan integreres i den nuværende undersøgelsesproces således, at den nuværende proces forstyrres mindst muligt. På baggrund af dette forslag antages det, at klinikerens vurdering af QST-resultater tidsmæssigt vil være i samme omfang som vurderingen af et røntgenbillede. Det er imidlertid væsentligt at gennemføre et prøveforløb på de ortopædkirurgiske afdelinger, hvor implementeringsforslaget testes for at vurdere, om processen i praksis er hensigtsmæssig eller kan optimeres. Selvom det antages, at klinikerens vurdering af et QST-resultat ikke vil være af afgørende tidsmæssig betydning, er det essentielt at undersøge, om den tidsmæssige antagelse for vurdering af QST-resultater er realistisk. Da algoritmerne bag QST-undersøgelserne på nuværende tidspunkt ikke tager højde for individuelle forhold som alder og intelligens, kan det antages, at klinikeren ved nogle patienter skal anvende længere tid til vurdering af QST-resultaterne. Den endelige undersøgelsesproces for knæartrose vil muligvis indeholde andre faktorer end QST-protokollen.

Ifølge oversigten over mulige forløb for patienter med knæartrose kan en patient efter konsultation og undersøgelse på ortopædkirurgisk afdeling henvises tilbage til sin praktiserende læge i primærsektoren (jævnfør appendiks A). Dette kan gøres, hvis klinikeren vurderer, at der forekommer faktorer, der gør det uhensigtsmæssigt at operere patienten på det pågældende tidspunkt. Hvis den praktiserende læge på et senere tidspunkt igen henviser den pågældende patient til ortopædkirurgisk afdeling, skal patienten igen gennemgå undersøgelses- og vurde-

ringsprocessen forud for en TKA-operation. Det er således væsentligt at tage højde for, at nogle patienter skal gennemgå en QST-undersøgelse flere gange i deres sygdomsforløb. Det kan antages, at de gentagne undersøgelsesforløb, der er forlænget som følge af implementeringen af QST-protokollen, kan være medvirkende til at skabe et tidsmæssigt pres på de ortopædkirurgiske afdelinger. Flere af patienterne med knæartrose gennemgår imidlertid ligeledes det nuværende undersøgelsesforløb flere gange, hvorfor det kan antages, at det tidsmæssige pres fra QST-protokollen ikke vil være betydeligt (jævnfør appendiks A).

Det er i ECO-analysen konkluderet, at der som følge af implementeringen af QST vil kunne opnås en besparelse i intervallet 4.3 til 8.6 millioner kr. årligt i RN, som følge af en reduktion i antallet af TKA-operationer. I praksis vil der imidlertid ikke forekomme en reel besparelse, da reduktionen i antallet af operationer sandsynligvis vil medføre, at operationerne i stedet kan tilbydes de patienter, der på baggrund af forundersøgelsen er erklæret egnet til at modtage TKA-operationen. Det reelle udbytte kan dermed antages at være en reduktion af ventetiden på en TKA-operation, hvilket er hensigtmæssigt for både patienter og de ortopædkirurgiske afdelinger.

Beregningerne foretaget i ECO-analysen i forhold til implementering af det beskrevne QST-udstyr er gældende for det første år efter køb. Efter det første år vil udgifterne, som følge af afskrivning, falde løbende. Det er desuden væsentligt at pointere, at den estimerede merudgift ved implementering af Medoc fremfor NociTech ikke er reel, da der skal anvendes supplerende udstyr til at undersøge TSP og CPM. Der skal således påregnes en ekstra udgift ved køb af udstyret fra Medoc.

Den primære fordel ved implementering af QST-protokollen er, at teknologien kan være medvirkende til at sikre, at de enkelte patienter får den korrekte behandling, hvormed flere patienter vil opnå bedre funktionalitet og smertereduktion efter deres udrednings- og behandlingsforløb. Dermed er det sandsynligt, at flere patienter vil have mulighed for at komme tilbage på arbejdsmarkedet, hvilket kan reducere det samlede antal af tabte arbejdsdage på nationalt plan. Dette vil ligeledes bidrage til en økonomisk gevinst for de enkelte regioner. Det er imidlertid væsentligt at tage højde for den relativt høje gennemsnitsalder i patientgruppen, der indikerer, at en større del af patienterne er i pensionsalderen.

Det vil være muligt at implementere QST-protokollen på nationalt plan, såfremt budgettet tillader det i de enkelte regioner. I denne forbindelse skal der tages højde for befolkningstætheden i de enkelte regioner og dermed hvor mange knæartrosepatienter, der skal undersøges med QST-protokollen. Dette vil have betydning for hvor meget QST-udstyr, der skal indkøbes, og hvor meget personale der skal oplæreres og udføre undersøgelserne. Der vil således kunne forekomme væsentlige variationer i de økonomiske udgifter til implementeringen af QST-protokollen i de enkelte regioner, men udgifterne skal opvejes med det udbytte, der kan opnås i de enkelte regioner i forhold til reduktion af ventetiden på TKA-operationer.

12.1.5 Metode

Projektet er udarbejdet med udgangspunkt i en kombination af AAU-modellen og HTA-core modellen. Ved at anvende HTA-core, kan det antages, at der er opnået en tydelig adskillelse af de enkelte aspekter, QST har indflydelse på. Antallet af analyseperspektiver i HTA-modellen ses som en styrke ved modellen. Som det fremgår af metoden i kapitel 4.2.1 er LEG-domænet ikke medtaget i den endelige analyse, da det er vurderet at dette ikke bidrager til besvarelse af problemformuleringen. Det er imidlertid muligt, at det vil blive relevant at undersøge

dette domæne på et senere tidspunkt i forhold til QST-protokollen. Gennem analyserne er det fundet, at forskningen og udviklingen af QST-protokollen stadig befinner sig i et relativt tidligt stade, hvor det for flere af domænerne viste sig besværligt at tilkomme litteratur, der kunne bidrage til besvarelse af analyse-spørgsmålene. Det kan dermed overvejes om tidspunktet, hvorpå det er valgt at lave en HTA af QST-protokollen, har været hensigtsmæssigt. Det skal overvejes, hvorvidt denne HTA påvirker fremtiden for QST i forbindelse med knæartrose, da analysen kan stille teknologien i et godt eller dårligt lys, på baggrund af resultaterne. Som det tidligere diskuteres, kræver det yderligere studier omhandlende sensitivitet, specificitet og reproducerbarhed af QST-protokollen, før det kan vurderes i præcis hvilket omfang, protokollen kan anvendes som supplement til en klinikers vurderingsgrundlag. Det er muligt, at en teknologivurdering foretaget for tidligt i udviklingsprocessen kan have uhensigtsmæssig indflydelse på eventuelle beslutningstageres indtryk af den pågældende teknologi, grundet de begrænsede mængder studier.

Som det nævnes, har udbyttet af litteratursøgningen for nogle af analyse-spørgsmålene været mangelfuld. Det kan overvejes, om en yderligere systematisering af litteratursøgningen havde været fordelagtig. Det er muligt, at en revurdering af inklusions- og eksklusionskriterier samt yderligere synonymer for konkrete søgeord kunne have bidraget til et bedre søgeresultat for nogle analyse-spørgsmål. Der skal imidlertid tages højde for, at QST-undersøgelse af knæartrosepatienter er et relativt nyt tiltag, hvormed mængden af litteratur til visse analyseperspektiver må antages at være begrænset, eksempelvis i forhold til det patientmæssige perspektiv, da teknologien ikke er implementeret som en del af klinisk praksis. Det kunne således have været en fordel at gentage litteratursøgningen for flere af analyse-spørgsmålene som ikke gav tilstrækkelige resultater, for at søge efter nye publikationer. Dette er dog ikke gjort på grund tidsmangel.

De diskuterede problemstillinger er vurderet som værende relevante på nuværende tidspunkt. Såfremt en HTA af QST til undersøgelse af knæartrosepatienter udarbejdes på et senere tidspunkt er det muligt, at andre problemstillinger vil være relevante at inddrage. Det antages, at der efter denne projektperiode vil udarbejdes flere studier, der er relevante for de forskellige domæner.

12.2 Konklusion

Følgende afsnit konkluderer på baggrund af analyse-spørgsmålene for dette projekt. Dette samles til en besvarelse af problemformuleringen.

Igennem udarbejdelsen af dette projekt vurderes konsekvenserne vedrørende implementering og brug af QST som supplement til klinikerens beslutning om indstillingen til en TKA-operation. QST kan benyttes som værkøj med en prædiktiv information om risikoen for udviklingen af kroniske postoperative smerter. QST-parametrene, der undersøges, er PPT, TSP og CPM.

På baggrund af analyserne af de forskellige domæner og ovenstående diskussion kan det dermed konkluderes, at QST skal videreudvikles og optimeres for at agere som supplement til klinikerens beslutningsgrundlag. Hvis QST bliver implementeret efter optimeringen, vil denne kunne bidrage til, at klinikeren korrekt kan kategorisere alle knæartrosepatienter, som henvises til et TKA-behandlingsforløb. Hermed højnes kvaliteten af behandlingsforløbet for knæartrosepatienter i RN. Såfremt optimeringen udføres, ses der udfra analyserne, at implementering af QST vil være en økonomisk hensigtsmæssig beslutning. Hvis QST bliver optimeret i en grad, hvor normative datasæt udarbejdes og præcisionen kan vurderes som tilstrækkelig høj, vurderes det, at QST hensigtsmæssigt vil kunne implementeres på de ortopædkirurgiske afdelinger i RN og bruges som supplement til klinikerens vurdering af en patients egnethed til en TKA-operation.

12.3 Perspektivering

I dette afsnit vil der blive perspektiveret til videre behandlingsforløb som resultat af implementeringen af QST, samt problemstillinger, der kan opstå i forbindelse med videreudviklingen af undersøgelerne.

12.3.1 Kroniske smertepatienter

Det fremlægges i projektet, at effekten af QST-undersøgeler af knæartrosepatienter vil være en reduktion i antallet af operationer. Denne reduktion vil enten kunne tillade operation af flere patienter, der er vurderet som værende egnede til en TKA-operation, hvormed ventelisterne kan forkortes, ellers vil reduktionen kunne medvirke til at nedbringe eventuelt overarbejde på en ortopædkirurgisk afdeling. Ses implementeringen af QST-undersøgelerne i et større perspektiv vil det endelige resultat være en reduktion i antallet af kroniske smertepatienter. Kroniske smertepatienter er en økonomisk byrde for samfundet, og når faktorer som farmaka, hospitalsydelser og tabt arbejdsfortjeneste medregnes, vil disse patienter medføre betydelige udgifter for samfundet. SmerteDanmark, der er en tværsektoriel interesseorganisation indenfor smerteområdet i Danmark lægger fokus på at udbrede informationer om smerte til patienter, behandler og beslutningstagere. Omkring 850.000 danskere over 18 år lider af kroniske smerter. Dette er tre til fire gange så mange patienter som der er på henholdsvis diabetes- eller kræftområdet. [98] De mest udbredte kroniske smerter findes i hofte og knæ, ryggen samt skulder og nakke [99]. Af de kronisk smerteramte i Danmark har 17 % haft sygefravær inden for de seneste 14 dage, mens 28 % af de smerteramte har været nødsaget til at stoppe med at arbejde. Kronisk smerte er skyld i en million tabte arbejdssdage årligt i Danmark, hvor omkostningerne for samfundet er mere end 40 milliarder kr. om året. Heraf bruges 2,2 milliarder kr. til kontakten til sundhedsvæsenet, to milliarder kr. til dækning af sygefravær og 35 milliarder kr. til førtidspensionering. Hvis QST-undersøgeler kan benyttes til at identificere knæartrosepatienter, der er i risiko for at udvikle kroniske postoperative smerter, vil dette kunne spare samfundet for en andel af kroniske smertepatienter, hvilket både vil have patientmæssige og økonomiske gevinstre. [98]

12.3.2 Forløb for patienter med positiv QST-undersøgelse

Ved et positivt QST-resultat vil patienten klassificeres som værende i risiko for at udvikle kroniske postoperative smerter. Hvis patienten på baggrund af klinikerens samlede undersøgelse vurderes til ikke at ville få gavn af en TKA-operation, vil patienten indgå i forløbet beskrevet i SOC- og ORG-domænet, jævnfør henholdsvis kapitel 10 og kapitel 8. Mulighederne for videre behandling er, såfremt alle alternativer er forsøgt, optrapning af den medicinske behandling, henvisning til smerteklinikker og til sidst accept af situationen. Det sidste stadie er ikke et ønsket udfald hverken for patienten, der skal leve med smerterne, eller samfundet, som skal afholde udgifter forbundet med patienten. Studier antyder, at behandling med desensibiliseringe medicin, såsom pregabalin og duloxetin der på nuværende tidspunkt benyttes som psykofarmaka, kan have en gavnlig effekt som præoperativ behandling med henblik på at opnå færre kroniske smerter efter TKA-operationerne. I et forsøg af Buvanendran et al., 2010 [100] blev 120 patienter behandlet med pregabalin 14 dage forinden en TKA-operation. Resultatet efter TKA-operationerne var et færre antal patienter med kroniske neuropatiske smerter, for patienter der modtog pregabalin, i forhold til placebogruppen.

Behandling med pregabalin var imidlertid forbundet med en højere risiko for, at patienterne tidligt efter operationen var konfuse og i en sedativ tilstand. [100] I et præ-resultat af Blikman et al., 2016 [101] antages det, at en 10 ugers præoperativ behandling med duloxetin vil kunne nedsætte de kroniske postoperative smerter fra en TKA-operation. Studier har vist, at duloxetin har haft en effekt på kroniske sygdomme, heriblandt artrose, hvori central sensibilisering spiller en central rolle. [101] En potentiel behandlingsmulighed, på baggrund af resultater fra Blikman et al., 2016 [101] forventet i 2017, kan være behandling med psykofarmaka forud for en TKA-operation. Det vil imidlertid være nødvendigt at lave flere studier på området før effekten af behandlingen kan fastlægges. Såfremt disse behandlinger har et positivt resultat, vil QST kunne komplementere den desensibiliserende behandling, ved at bidrage til bedre klassifikation af patienter i forhold til risikoen for at udvikle kroniske postoperative smerter. Herefter vil patienten kunne modtage den korrekte behandling. Med en medicineringsplan forud for operation, vil andelen af patienter med nedsatte eller ingen smerter forøges. En kombination af QST udvælgelse, præmedicinering samt kirurgisk behandling af knæartrosepatienter med central sensibilisering vil således for disse i fremtiden være et muligt behandlingsforløb.

12.3.3 Videre forskning

For at kunne implementere QST-undersøgelserne effektivt er det essentielt at få udviklet normative datasæt for undersøgelserne. Ved QST-undersøgelserne kan patienternes resultater, grundet den subjektive indflydelse jævnfør afsnit 12.1.1 omhandlende, påvirkes af pårørende og klinikerne der foretager undersøgelsen på patienten. Hermed vil en større grad af automatisering af undersøgelsesproceduren være fordelagtigt. Denne automatisering vil være en fordel, da dette kan mindske det subjektive aspekt ved undersøgelsen. Dette er tilfældet, da teknologien i højere grad udfører undersøgelsen uden klinikerens tilstedeværelse. Da QST-protokollen med PPT, TSP og CPM alle har varierende reproducerbarheder, vil disse skulle forbedres og dokumenteres som en samlet QST-protokol (jævnfør afsnit 6.5.2).

Som nævnt i diskussionen er der flere faktorer, som kan være prædiktorer for udviklingen af kroniske postoperative smerter. Eksempler på disse risikofaktorer kan være katastrofetænkning og komorbiditeter. Det kan derfor være fordelagtigt at undersøge sammenhængen mellem risikofaktorer og QST-protokollen.

Kroniske postoperative smerter er ikke kun et problem ved TKA-operationer, men også ved andre operationer såsom hofteallografts. [44] Ligeledes kan det antages, at QST vil kunne anvendes til undersøgelse af patienter med ryg- og lændesmerter. Ifølge Wilder-Smith et al., 2010 [102] vil QST-undersøgelserne kunne benyttes til at prædictere kronisk smerte efter abdominalkirurgi. Dette indikerer et potentiale for at benytte QST til at forudsige kroniske smerter efter andre operationer.

Litteratur

- [1] Andrew David Beswick, Vikki Wylde, Rachael Gooberman-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/PMC3980091/>. tool=pmcentrez&rendertype=abstract. Evidensniveau: 1.
- [2] Søren Brostrøm. *Knæartrose - nationale kliniske retningslinjer og faglige visitationsretningslinjer*. 2012. ISBN 978-87-7104-442-3. Evidensniveau: 7.
- [3] Esben Maulengracht Flachs, Louise Eriksen, and Mette Bjerrum Koch. Sygdomsbyrden i danmark. 2015. Evidensniveau: 7.
- [4] Torben Schroder. *Basisbog i medicin og kirugi 5. udgave*. 2012. Evidensniveau: 7.
- [5] Anne Birgitte Simonsen, Anette Laursen Jørgensen, Mogens Berg Jørgensen, Mogens Brouw, Sten Rasmussen, and Ole Simonsen. Klinisk, radiologisk og artroskopisk graduering af knæartrose. *Ugeskrift for læger*, 173:956–958, 2011. doi: 0041-5782. Evidensniveau: 7.
- [6] Anders Odgaard, Claus Emmeluth, Henrik Schröder, Andreas Kappel, Anders Lamberg, Anders Troelsen, Alma Pedersen, and Sofia Knydesen. Dansk Knæalloplastikregister, Aarsrapport 2016. 2016. Evidensniveau: 7.
- [7] Finn Bojsen Møller. *Bevægeapparatets anatomi*. Gyldendal Akademisk, 12 edition, 2001. ISBN 9788762803077. Evidensniveau: 7.
- [8] Martin Lind. Artose, Knæ, 2016. URL <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/lægehaandbogen/ortopaedi/tilstande-og-sygdomme/knae/artose-knae/>.
- [9] Adobe Stock. URL <https://stock.adobe.com/dk/>.
- [10] Henrik Vestergaard. Overvægt (Lægehåndbogen), 2016. URL <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/lægehaandbogen/endokrinologi/tilstande-og-sygdomme/overvaegt/overvaegt/>.
- [11] Sundhedstyrelsen. Sundhedstyrelsens/WHO's definition af Fedme. URL <https://sundhedsstyrelsen.dk/publ/publ1999/fedme/Sektion1.htm>. Evidensniveau: 7.
- [12] 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. Evidensniveau: 1.

- [13] 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.
- [14] 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>. Evidensniveau: 2.
- [15] ROBODOC®. Prosthetic Implants. URL http://www.robodoc.com/patient_about_faqs.html.
- [16] 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: 10.11138/jts/2013.1.2.034. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/article/fcgi?artid=4295696&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>. Evidensniveau: 7.
- [17] The Stone Clinic. Total knee replacement surgical technique. URL <http://www.stoneclinic.com/tkrillustration>.
- [18] 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. Evidensniveau: 3.
- [19] 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. Evidensniveau: 1.
- [20] 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.000000000000022. Evidensniveau: 2.
- [21] V I Sakellariou, L A Poulsides, 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 <Go to ISI>://WOS:000377409200010. Evidensniveau: 2.
- [22] 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>. Evidensniveau: 3.

- [23] Amiram Carmon. *Classification of chronic pain*. 1994. ISBN 0931092051. Evidensniveau: 7.
- [24] Bartholomew EF Martini FH, Nath JL. *Fundamental of Anatomy and Physiology*. Pearson, 9th edition, 2012. ISBN 9780321709332. doi: 10.1017/CBO9781107415324.004. Evidensniveau: 7.
- [25] 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. Evidensniveau: 7.
- [26] 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. Evidensniveau: 1.
- [27] 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>. Evidensniveau: 2.
- [28] 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>. Evidensniveau: 7.
- [29] 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>. Evidensniveau: 1.
- [30] 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>. Evidensniveau: 3.
- [31] 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. Evidensniveau: 3.
- [32] 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>. Evidensniveau: 2.

- [33] 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>. Evidensniveau: 3.
- [34] 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. Evidensniveau: 3.
- [35] 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. Evidensniveau: 2.
- [36] 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. Evidensniveau: 3.
- [37] Wolfgang Walz. *fMRI techniques and protocols, Chapter 1*. 2009. ISBN 9781603279185. Evidensniveau: 7.
- [38] Laice Glover. Why Does an MRI Cost So Darn Much?, 2014. URL <http://time.com/money/2995166/why-does-mri-cost-so-much/>.
- [39] 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. Evidensniveau: 3.
- [40] 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>. Evidensniveau: 3.
- [41] 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>. Evidensniveau: 3.
- [42] 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>. Evidensniveau: 7.

- [43] 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. Evidensniveau: 3.
- [44] A. K. Suokas, D. A. Walsh, D. F. McWilliams, L. Condon, B. Moreton, V. Wylde, 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>. Evidensniveau: 1.
- [45] 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. Evidensniveau: 3.
- [46] 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. Evidensniveau: 4.
- [47] Biosemi. How much does a BioSemi biopotential measurement system cost?, 2016. URL <http://www.biosemi.com/faq/prices.htm>.
- [48] Andrew J. Robinson and Lynn Snyder-Mackler. *Clinical Electrophysiology*. 2008. Evidensniveau: 7.
- [49] 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. Evidensniveau: 3.
- [50] Gigtforeningen. Fibromyalgi – årsager, symptomer og behandling, 2016. URL <https://www.gigtforeningen.dk/viden-om-gigt/diagnoser/fibromyalgi/>.
- [51] 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. Evidensniveau: 7.
- [52] Sundhedsstyrelsens enhed for medicinsk teknologivurdering. *Metodehåndbog for medicinsk teknologivurdering*. Sundhedsstyrelsen, København, 2007. ISBN 9788776766207. URL <http://www.sst.dk/mtv>. Evidensniveau: 7.
- [53] Retsinformation. Bekendtgørelse om information og samtykke til deltagelse i sundhedsvidenskabelige forskningsprojekter samt om anmeldelse af og tilsyn med

- sundhedsvidenskabelige forskningsprojekter. URL
<https://www.retsinformation.dk/Forms/R0710.aspx?id=181908>.
- [54] Redaktionen. Metaanalyse, 2009. URL http://denstoredanske.dk/Krop,_psyke_og_sundhed/Sundhedsvidenskab/Sundhedsvidenskabelig_forskning/metaanalyse.
- [55] Nils Engelbrecht. kontrolleret klinisk undersøgelse, 2009. URL
http://denstoredanske.dk/Krop,_psyke_og_sundhed/Sundhedsvidenskab/Sundhedsvidenskabelig_forskning/kontrolleret_klinisk_unders%C3%B8gelse.
- [56] Redaktionen. Case-kontrol-undersøgelse, 2012. URL
http://denstoredanske.dk/Krop,_psyke_og_sundhed/Sundhedsvidenskab/Samfundsmedicin/case-kontrol-unders%C3%B8gelse.
- [57] StoreNorskeLeksikon. Deskriptiv, 2014.
- [58] 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-#. Evidensniveau: 7.
- [59] M. Mücke, H. Cuhls, L. Radbruch, R. Baron, C. Maier, T. Tölle, R. D. Treede, and R. Rolke. Quantitative sensory testing (QST). *Schmerz*, pages 1–8, 2016. ISSN 14322129. doi: 10.1007/s00482-015-0093-2. Evidensniveau: 7.
- [60] 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>. Evidensniveau: 7.
- [61] 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>. Evidensniveau: 2.
- [62] 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. Evidensniveau: 3.
- [63] 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>. Evidensniveau: 1.

- [64] 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. Evidensniveau: 7.
- [65] 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/articlerender.fcgi?artid=4280282&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>. Evidensniveau: 4.
- [66] 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>. Evidensniveau: 2.
- [67] 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>. Evidensniveau: 3.
- [68] W. Stuart Reynolds, Roger Dmochowski, Alan Wein, and Stephen Bruehl. Does central sensitization help explain idiopathic overactive bladder? *Nature Reviews Urology*, 13(8):481–491, jun 2016. ISSN 1759-4812. doi: 10.1038/nrurol.2016.95. URL <http://www.nature.com/doifinder/10.1038/nrurol.2016.95>. Evidensniveau: 1.
- [69] 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>.
- [70] 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]. Evidensniveau: 2.
- [71] S. Grønmo. Kvalitative og kvantitative metoder I. (1):85–91, 2012. Evidensniveau: 7.
- [72] Jerrold H. Zar. *Biostatistical Analysis*. Pearson Prentice Hall, fifth edit edition, 2010. ISBN 978-0-13-100846-5. Evidensniveau: 7.
- [73] 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. Evidensniveau: 2.

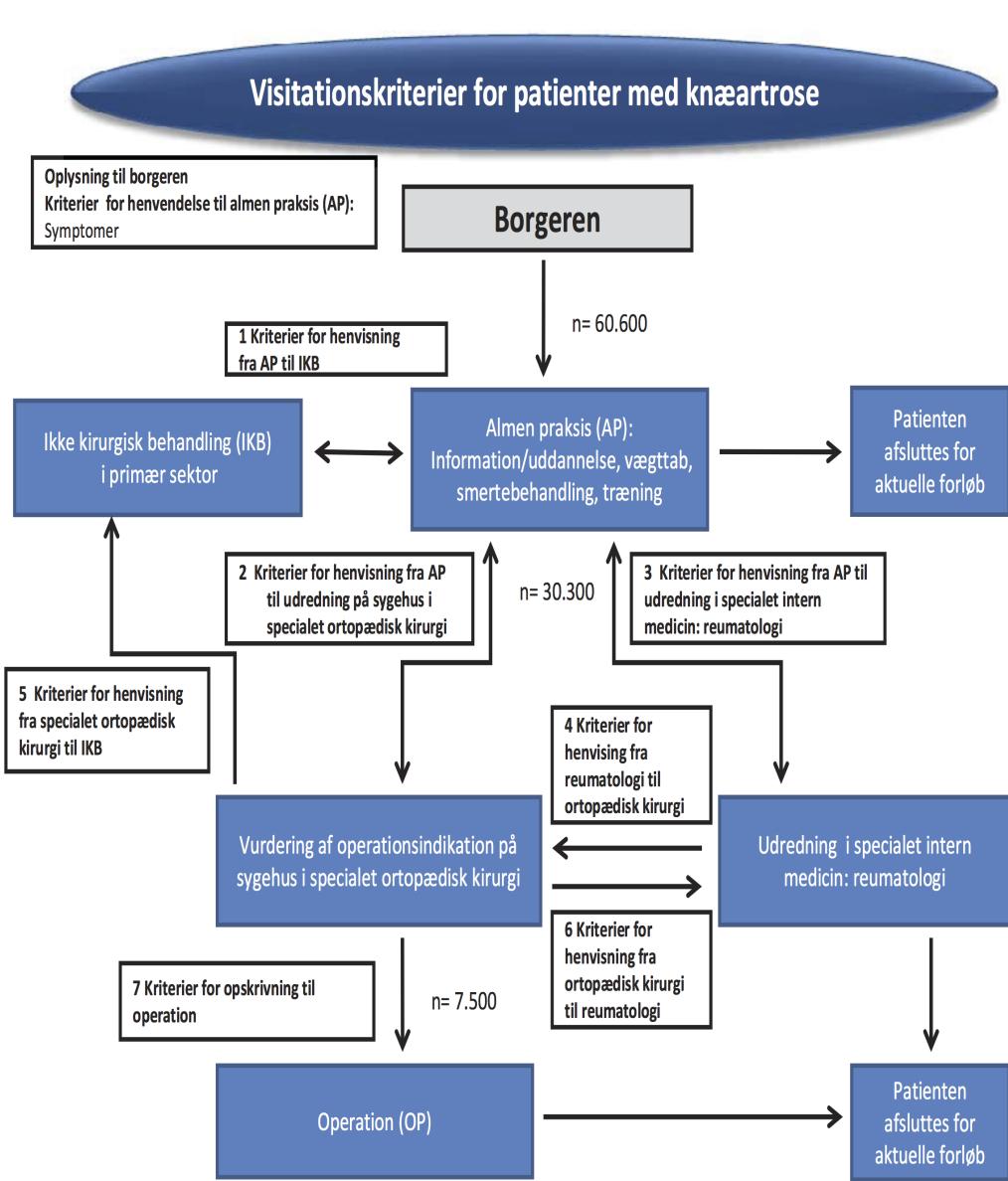
- [74] Helen O'Leary, Keith M Smart, Niamh A Moloney, and Catherine M Doody. Nervous System Sensitization as a Predictor of Outcome in the Treatment of Peripheral Musculoskeletal Conditions : A Systematic Review. *Pain Practice*, (August), 2016. ISSN 1533-2500. doi: 10.1111/papr.12484. Evidensniveau: 1.
- [75] 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. Evidensniveau: 7.
- [76] 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. Evidensniveau: 7.
- [77] 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>. Evidensniveau: 2.
- [78] 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. Evidensniveau: 3.
- [79] 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>. Evidensniveau: 1.
- [80] DST.dk. URL <http://www.statistikbanken.dk/statbank5a/SelectVarVal/saveselections.asp>.
- [81] DTS.dk. URL <http://www.statistikbanken.dk/statbank5a/SelectVarVal/saveselections.asp>.
- [82] Medoc. AlgoMed Brochure.
- [83] Medoc. AlgoMed - Computerized Pressure Algometer, 2016. URL <http://medoc-web.com/products/algomed/>.
- [84] Sundhedstyrelsen Afdeling for sundhedsdokumentation. Takstsysten Vejledning. 18.12.2016. Evidensniveau: 7.
- [85] Region Nordjylland. Budgettaftale 2017 -. 2016. Evidensniveau: 7.
- [86] Poul Hedevang Christensen. Total knæalloplastik (TKA) - Patientforløbsbeskrivelse Definition af begreber Beskrivelse Indholdsfortegnelse :. 2015. Evidensniveau: 7.
- [87] 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/>. Evidensniveau: 7.
- [88] Sundhedsstyrelsen. Nationale Kliniske Retningslinjer. pages 1–2, 2016. URL [https://sundhedsstyrelsen.dk/da/sundhed/kvalitet-og-retningslinjer/\\$sim\\$/media/382DCD3C38B54200823EB20DFF6DBD0D.ashx](https://sundhedsstyrelsen.dk/da/sundhed/kvalitet-og-retningslinjer/sim/media/382DCD3C38B54200823EB20DFF6DBD0D.ashx). Evidensniveau: 7.
- [89] Sundhedsstyrelsen. Kommissorium for udarbejdelse af nationale kliniske retningslinjer. (4):1–4, 2012. URL [https://sundhedsstyrelsen.dk/da/sundhed/kvalitet-og-retningslinjer/\\$sim\\$/media/EA5CFD60216C4DAA9102C21DF6C121D1.ashx](https://sundhedsstyrelsen.dk/da/sundhed/kvalitet-og-retningslinjer/sim/media/EA5CFD60216C4DAA9102C21DF6C121D1.ashx). Evidensniveau: 7.
- [90] Aisling Ní Annaidh, Karine Bruyère, Michel Destrade, Michael D. Gilchrist, and Mélanie Otténio. 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>. Evidensniveau: 2.
- [91] 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. Evidensniveau: 2.
- [92] 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):214–26, oct 1995. ISSN 0748-7711. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8592293>. Evidensniveau: 1.
- [93] R. Rolke, W. Magerl, K. Andrews Campbell, C. Schalber, S. Caspari, 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. Evidensniveau: 3.
- [94] 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. Evidensniveau: 3.
- [95] 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. Evidensniveau: 7.
- [96] Felicitas Kraemer, Kees van Overveld, and Martin Peterson. Is there an ethics of algorithms? *Ethics and Information Technology*, 13(3):251–260, 2011. ISSN 13881957. doi: 10.1007/s10676-010-9233-7. Evidensniveau: 7.
- [97] M Peterson. Should the Precautionary Principle Guide Our Actions or Our Beliefs? 26 (6):427–431, 2016. Evidensniveau: 7.
- [98] SmerteDanmark. SmerteDanmark - Baggrund, . URL <http://www.smertedanmark.dk/om-smertedanmark/baggrund.aspx>.

- [99] SmerteDanmark. SmerteDanmark - Hvad er kroniske smerter?, . URL <http://www.smertedanmark.dk/fakta-om-smerter/hvad-er-kroniske-smerter.aspx>.
- [100] Asokumar Buvanendran, Jeffrey S. Kroin, Craig J. Della Valle, Maruti Kari, Mario Moric, and Kenneth J. Tuman. Perioperative oral pregabalin reduces chronic pain after total knee arthroplasty: A prospective, randomized, controlled trial. *Anesthesia and Analgesia*, 110(1):199–207, 2010. ISSN 00032999. doi: 10.1213/ANE.0b013e3181c4273a. Evidensniveau: 2.
- [101] T Blikman, W Rienstra, T M van Raaij, A J Ten Hagen, B Dijkstra, W P Zijlstra, S K Bulstra, I van den Akker-Scheek, and M Stevens. Duloxetine in OsteoArthritis (DOA) study: study protocol of a pragmatic open-label randomised controlled trial assessing the effect of preoperative pain treatment on postoperative outcome after total hip or knee arthroplasty. *BMJ open*, 6(3):e010343, 2016. ISSN 2044-6055 (Electronic). doi: 10.1136/bmjopen-2015-010343. Evidensniveau: 2.
- [102] Oliver Hamilton Wilder-Smith, Tobias Schreyer, Gert Jan Scheffer, and Lars Arendt-Nielsen. Patients with chronic pain after abdominal surgery show less preoperative endogenous pain inhibition and more postoperative hyperalgesia: a pilot study. *Journal of pain & palliative care pharmacotherapy*, 24(2):119–28, 2010. ISSN 1536-0539. doi: 10.3109/15360281003706069. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20504133>. Evidensniveau: 3.

Borgerforløb

A



Figur A.1: Flowchartet viser hvordan en patient med knæarterose visiteres. Både i forhold til primær og sekundær sektor. [2]

Søgeprotokol

B

Følgende appendiks indeholder søgeprotokollen for hvert domæne.

B.1 TEC

Domæne: TEC	
Emne: Egenskaber ved QST:	
<p>Analyse-spørgsmål: Hvad er det oprindelige anvendelsesområde for QST og hvordan er QST tilpasset knæartrose?</p> <p>Inklusionskriterier: QST, Metode, Klinisk metode, Benyttelse, Teknologiens oprindelse, TKA</p> <p>Eksklusionskriterier: Ikke-peer-reviewed</p>	
Informationskilder/databaser	Søgeord (antal hits)
Primo	<ol style="list-style-type: none">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)
PubMed	<ol style="list-style-type: none">1) Quantitative sensory testing AND methodology AND applications (18)2) Quantitative sensory testing AND total knee replacement AND osteoarthritis (3)
Embase	<ol style="list-style-type: none">1) Quantitative sensory testing AND methodology AND applications (10)2) quantitative AND sensory AND testing AND total AND knee AND replacement AND osteoarthritis (12)
Medline	<ol style="list-style-type: none">1) Quantitative AND sensory AND testing AND total AND knee AND replacement AND osteoarthritis (2)
Emne: Egenskaber ved QST:	
<p>Analyse-spørgsmål: Hvordan virker QST?</p> <p>Inklusionskriterier: QST, kronisk postoperativ smerte, muskuloskeletale smerter, pressure pain threshold, temporal summation, conditioned pain modulation</p> <p>Eksklusionskriterier: Andre formål end artrose</p>	
Informationskilder/databaser	Søgeord (antal hits)
Embase	<ol style="list-style-type: none">1) Quantitative sensory testing AND osteoarthritis (109)

PubMed	1) Quantitative sensory testing AND osteoarthritis (49) 2) Quantitative sensory testing AND (total knee arthroplasty OR total knee replacement) (12) 3) PPT AND (total knee arthroplasty OR total knee replacement) (8) 4) Temporal summation AND (total knee arthroplasty OR total knee replacement) (6)
Medline	1) Conditioned pain modulation AND (total knee arthroplasty OR total knee replacement) (3)

Emne: Sammenligning med nuværende metode	
Analyse-spørgsmål: Hvordan adskiller QST og klinikeres nuværende metode sig fra hinanden?	
Inklusionskriterier: Kvantitative og kvalitative metoder, muskuloskeletal smerte, artrose Eksklusionskriterier: ældre end 2010	
Informationskilder/databaser	Søgeord (antal hits)
PubMed	1) Quantitative methods AND qualitative methods AND clinical evaluation AND musculoskeletal pain (8) 2) Clinical practice AND knee osteoarthritis AND (total knee arthroplasty OR total knee replacement) (165)

B.2 EFF

Domæne: EFF	
Emne: Statistisk effekt	
Analyse-spørgsmål: Hvordan opfylder QST-protokollen statistiske parametre som kan anvendes til bestemmelse af klinisk effekt?	
Inklusionskriterier: Statistiske værdier, sensitivitet og specificitet, præcision Eksklusionskriterier:	
Informationskilder/databaser	Søgeord (antal hits)
PubMed	<ul style="list-style-type: none"> 1) PPT AND postoperative pain AND knee osteoarthritis (2) 2) Sensitivity AND quantitative sensory testing AND osteoarthritis (20) 3) Specificity AND quantitative sensory testing AND osteoarthritis (3)
Google Scholar	<ul style="list-style-type: none"> 1) Strength of correlation coefficient (2.070.000) [De første 50 links er medtaget]
Google	<ul style="list-style-type: none"> 1) Sensitivity AND specificity (41.800.000) [De første 50 links er medtaget]

Emne: Nøjagtighed	
Analyse-spørgsmål: Hvordan adskiller de præoperative QST-resultater sig mellem patienter med kroniske postoperative smerter og patienter uden kroniske postoperative smerter?	
Inklusionskriterier: PPT, TSP CPM, QST Eksklusionskriterier:	
Informationskilder/databaser	Søgeord (antal hits)
Mendeley	<ul style="list-style-type: none"> 1) QST AND PPT (15) 2) QST AND TSP (1) 3) QST AND CPM (4) 4) QST AND TKA (6) 5) TSP (4) 6) CPM (14) 7) PPT (25)

Analyse-spørgsmål: Hvorvidt er undersøgelser med QST-protokollen reproducerbare?	
Inklusionskriterier: CPM, PPT, TSP, 2013 eller nyere Eksklusionskriterier: Andre testtyper	
Informationstyper/databaser	Søgeord (antal hits)
Embase	1) “Temporal summation of pain” AND reliability (3) 2) “Conditioned pain modulation” AND reliability (15) 3) “Pressure pain threshold” AND reliability (45)
PubMed	1) “Temporal summation of pain” AND reliability (2) 2) “Conditioned pain modulation” AND reliability (11) 3) “Pressure pain threshold” AND reliability (23)

B.3 ECO

Domæne: ECO	
Emne: Effekten af QST i forhold til omkostninger	
Analyse-spørgsmål: Hvad indebærer omkostningerne kontra effekt ved implementeringen af QST-protokollen?	
Inklusionskriterier: Knæ/QST relaterede ECO analyser Eksklusionskriterier:	
Informationskilder/databaser	Søgeord (antal hits)
Cochrane Library	<ul style="list-style-type: none"> 1) QST AND Cost - (1) 2) QST AND Economics (0) 3) QST AND TKA - (1) 4) Replacement, Total knee (26) 5) Replacement, Total knee AND Economics (6) 6) Replacement, Total knee AND Economics AND QST (0) 7) Quantitative Sensory Testing Total Knee Arthroplasty - (0) 8) TKA AND healthcare AND Cost(2)
PubMed	<ul style="list-style-type: none"> 1) QST AND Cost (10) 2) QST AND TKA - (1) 3) Quantitative Sensory Testing Total Knee Arthroplasty - (11) 4) Replacement, Total knee (21042)[De første 50 links er medtaget] 5) Replacement, Total knee AND Economics(1099) [De første 50 links er medtaget] 6) Quantitative Sensory Testing Cost (20)
Embase	<ul style="list-style-type: none"> 1) QST AND Cost (18) 2) QST AND TKA (3) 3) Quantitative Sensory Testing Total Knee Arthroplasty - (13)
Dansk National Research Database	<ul style="list-style-type: none"> 1) Quantitative Sensory Testing Cost (27)
Medline	<ul style="list-style-type: none"> 1) QST(43)
Google Scholar	<ul style="list-style-type: none"> 1) (Replacement, Total knee OR TKA OR TKR) AND (Economics OR Cost OR

	Cost*) AND "Quantitative Sensory Testing" (435)
Health Education Journal	1) Replacement, Total knee (3) 2) Quantitative Sensory Testing (1)
Scandinavian Journal of Public Health	1) Replacement, Total knee (8) 2) Quantitative Sensory Testing (1) 3) Replacement, Total knee AND Economics (5)
Nursing & Health Sciences	1) Replacement, Total knee (5) 2) Quantitative Sensory Testing(3) 3) Replacement, Total knee AND Economics(0)
International Journal of Medical Informatics	1) (Replacement, Total knee OR TKA OR TKR) AND (Economics OR Cost OR Cost*) AND "Quantitative Sensory Testing"(53)

Emne: Ressourceudnyttelse	
Analyse-spørgsmål: Hvordan vil implementeringen af QST-protokollen påvirke regionens budget?	
Inklusionskriterier: Dansk, Region Nordjylland, Budget og Regnskaber for 2016/17 Eksklusionskriterier: Artikler ældre end år 2016	
Informationskilder/databaser	Søgeord (antal hits)
Rn.dk	1) Budget og Regnskab (3)

B.4 ORG

Domæne: ORG					
Emne: Organisatoriske ændringer					
<p>Analyse-spørgsmål: Hvordan påvirker QST-protokollen arbejdsgangene og intern kommunikation på ortopædkirurgisk afdeling?</p> <p>Inklusionskriterier: Skal omhandle hospitaler/sygehuse, skal være danske kilder, dansk sprog, nyere end 2014</p> <p>Eksklusionskriterier: kommunikation mellem virksomheder, køb/salg,</p>					
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Informationskilder/databaser</th> <th>Søgeord (antal hits)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Google</td> <td>1) arbejdsgang hospital region nordjylland aalborg universitetshospital handleplan 2016</td> </tr> </tbody> </table>		Informationskilder/databaser	Søgeord (antal hits)	Google	1) arbejdsgang hospital region nordjylland aalborg universitetshospital handleplan 2016
Informationskilder/databaser	Søgeord (antal hits)				
Google	1) arbejdsgang hospital region nordjylland aalborg universitetshospital handleplan 2016				

Emne: Organisatoriske ændringer					
<p>Analyse-spørgsmål: Hvilke overvejelser skal der tages forbehold for, før QST-protokollen bliver anvendt korrekt?</p> <p>Inklusionskriterier: omhandler personale, afdeling, ledelses modtagelse af ny teknologi Eksklusionskriterier: virksomheder, opfindelser, sikkerhed</p>					
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Informationskilder/databaser</th> <th>Søgeord (antal hits)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Embase</td> <td>1) hospital AND staff AND acceptance AND embrace AND new AND (technology OR method OR work OR procedure OR protocol OR treatment) (2)</td> </tr> </tbody> </table>		Informationskilder/databaser	Søgeord (antal hits)	Embase	1) hospital AND staff AND acceptance AND embrace AND new AND (technology OR method OR work OR procedure OR protocol OR treatment) (2)
Informationskilder/databaser	Søgeord (antal hits)				
Embase	1) hospital AND staff AND acceptance AND embrace AND new AND (technology OR method OR work OR procedure OR protocol OR treatment) (2)				

Emne: Oplæring og vedligeholdelse					
<p>Analyse-spørgsmål: Hvorvidt kræves der efteruddannelse af personalet i forbindelse med anvendelse af QST-protokollen?</p> <p>Inklusionskriterier: Oplæring af klinikerne (læge eller sygeplejerske) Eksklusionskriterier: Fokus på informering/undervisning af patienter inden undersøgelse</p>					
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Informationskilder/databaser</th> <th>Søgeord (antal hits)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Embase</td> <td>1) “Quantitative sensory testing” AND “supplementary training” AND (user OR doctor OR clinician OR nurse) (0)</td> </tr> </tbody> </table>		Informationskilder/databaser	Søgeord (antal hits)	Embase	1) “Quantitative sensory testing” AND “supplementary training” AND (user OR doctor OR clinician OR nurse) (0)
Informationskilder/databaser	Søgeord (antal hits)				
Embase	1) “Quantitative sensory testing” AND “supplementary training” AND (user OR doctor OR clinician OR nurse) (0)				

	<p>2) “Quantitative sensory testing” AND education AND (user OR doctor OR clinician OR nurse) (0)</p> <p>3) “Quantitative sensory testing” AND training AND (user OR doctor OR clinician OR nurse) (0)</p> <p>4) “Pressure pain threshold” AND “supplementary training” AND (user OR clinician OR doctor OR nurse) (0)</p> <p>5) “Pressure pain threshold” AND training AND (user OR doctor OR clinician OR nurse) (1)</p> <p>6) “Pressure pain threshold” AND education AND (user OR doctor OR clinician OR nurse)</p> <p>7) “Conditioned pain modulation” AND “supplementary training” AND (user OR doctor OR clinician OR nurse) (0)</p> <p>8) “Conditioned pain modulation” AND training AND (user OR doctor OR clinician OR nurse) (0)</p> <p>9) Conditioned pain modulation” AND education AND (user OR doctor OR clinician OR nurse) (1)</p> <p>10) “Temporal summation of pain” AND “supplementary training” AND (user OR clinician OR doctor OR nurse) (0)</p> <p>11) “Temporal summation of pain” AND training AND (user OR clinician OR doctor OR nurse) (0)</p> <p>12) “Temporal summation of pain” AND education AND (user OR clinician OR doctor OR nurse) (0)</p> <p>13) “Cuff pressure algometry” AND “supplementary training” AND (user AND clinician OR doctor OR nurse) (0)</p> <p>14) “Cuff pressure algometry” AND training AND (user AND clinician OR doctor OR nurse) (0)</p> <p>15) “Cuff pressure algometry” AND education AND (user AND clinician OR doctor OR nurse) (0)</p>
PubMed	<p>1) “Quantitative sensory testing” AND “supplementary training” AND (user OR doctor OR clinician OR nurse) (0)</p>

	<p>2) "Quantitative sensory testing" AND education AND (user OR doctor OR clinician OR nurse) (2)</p> <p>3) "Quantitative sensory testing" AND training AND (user OR doctor OR clinician OR nurse) (2)</p> <p>4) "Pressure pain threshold" AND "supplementary training" AND (user OR clinician OR doctor OR nurse) (0)</p> <p>5) "Pressure pain threshold" AND training AND (user OR doctor OR clinician OR nurse) (2)</p> <p>6) "Pressure pain threshold" AND education AND (user OR doctor OR clinician OR nurse) (1)</p> <p>7) "Conditioned pain modulation" AND "supplementary training" AND (user OR doctor OR clinician OR nurse) (0)</p> <p>8) "Conditioned pain modulation" AND training AND (user OR doctor OR clinician OR nurse) (0)</p> <p>9) "Conditioned pain modulation" AND education AND (user OR doctor OR clinician OR nurse) (0)</p> <p>10) "Temporal summation of pain" AND "supplementary training" AND (user OR clinician OR doctor OR nurse) (0)</p> <p>11) "Temporal summation of pain" AND training AND (user OR clinician OR doctor OR nurse) (0)</p> <p>12) "Temporal summation of pain" AND education AND (user OR clinician OR doctor OR nurse) (0)</p> <p>13) "Cuff pressure algometry" AND "supplementary training" AND (user AND clinician OR doctor OR nurse) (0)</p> <p>14) "Cuff pressure algometry" AND training AND (user AND clinician OR doctor OR nurse) (0)</p> <p>15) "Cuff pressure algometry" AND education AND (user AND clinician OR doctor OR nurse) (0)</p>
Hjemmesider - Cephalon - Medoc	1) Konkrete produktinformationer

<ul style="list-style-type: none"> - Nocitech - Somedic 	
---	--

Emne: Oplæring og vedligeholdelse	
Analyse-spørgsmål: I hvilken grad er vedligeholdelse af QST-udstyr påkrævet?	
Inklusionskriterier: Omhandlende QST	
Eksklusionskriterier:	
Informationskilder/databaser	Søgeord (antal hits)
Embase	<p>1) "Cuff pressure algometry" AND maintenance (0)</p> <p>2) "Cuff pressure algometry" AND repair (0)</p> <p>3) "Pressure algometer" AND maintenance (4)</p> <p>4) "Pressure algometer" AND repair (1)</p>
PubMed	<p>1) "Cuff pressure algometry" AND maintenance (0)</p> <p>2) "Cuff pressure algometry" AND repair (0)</p> <p>3) "Pressure algometer" AND maintenance (3)</p> <p>4) "Pressure algometer" AND repair (1)</p>
Hjemmesider - Cephalon - Medoc - Nocitech - Somedic	1) Konkrete produktinformationer

B.5 SAF

Domæne: SAF	
Emne: Patientsikkerhed	
Analyse-spørgsmål: Hvilke sikkerhedsmæssige patientrisici kan forekomme ved benyttelsen af QST-protokollen?	
Inklusionskriterier: fokus på smerte og ikke utilfredshed, overholder en form for patientsikkerhed Eksklusionskriterier: har fokus på studier/teknologier som ikke påføre patient/forsøgsperson smerte	
Informationskilder/databaser	Søgeord (antal hits)
Embase	1) quantitative AND sensory AND testing AND safety AND utility (4) 2) burn AND temperature AND duration AND skin AND scald NOT cool NOT therapy NOT child (4) 3) human AND skin AND properties AND mechanical AND deformation AND tensile AND strength (4) 4) frostbite AND temperature AND duration AND skin AND human (11)
Primo	1) Quantitative sensory testing patient safety (25) 2) (skin vibration damage nerve) NOT therapy (12)

Emne: Sikkerhedsforanstaltninger	
Analyse-spørgsmål: Hvilke sikkerhedsforanstaltninger skal foretages ved anvendelse af QST-protokollen?	
Inklusionskriterier: Fokus på klinikeren, QST generelt, CPM, PPT, TSP Eksklusionskriterier:	
Informationskilder/databaser	Søgeord (antal hits)
Embase	1) “cuff pressure algometry” AND user (1) 2) “cuff pressure algometry” AND precaution (0) 3) “cuff pressure algometry” AND safety (0) 4) “temporal summation of pain” AND safety (0) 5) “temporal summation of pain” AND precaution (0) 6) “conditioned pain modulation” AND safety (0)

	7) “conditioned pain modulation” AND precaution(0) 8) “pressure pain threshold” AND safety (32) 9) “pressure pain threshold” AND precaution (0) 10)“quantitative sensory testing” AND “technology assessment” AND safety (1) 11)“quantitative sensory testing” AND precaution (0)
PubMed	1) “cuff pressure algometry” AND user (2) 2) “cuff pressure algometry” AND precaution (0) 3) “cuff pressure algometry” AND safety (0) 4) “temporal summation of pain” AND safety (0) 5) “temporal summation of pain” AND precaution (0) 6) “conditioned pain modulation” AND safety (0) 7) “conditioned pain modulation” AND precaution (0) 8) “pressure pain threshold” AND safety (11) 9) “pressure pain threshold” AND precaution (0) 10)“quantitative sensory testing” AND technology assessment” AND safety (1) 11)“quantitative sensory testing” AND precaution (0)

B.6 SOC

Domæne: SOC	
Emne: Påvirkning af QST på patienten	
Analyse-spørgsmål: Er der faktorer vedrørende QST-protokollen, som kan ekskludere en gruppe patienter fra at benytte denne?	
Inklusionskriterier: Alle sygdomme Eksklusionskriterier:	
Informationskilder/databaser	Søgeord (antal hits)
Embase	<ul style="list-style-type: none"> 1) “quantitative sensory testing” AND patient AND requirement (4) 2) “quantitative sensory testing” AND “patient requirements” (0) 3) “quantitative sensory testing” AND patient AND BMI (13) 4) “quantitative sensory testing” AND patient AND obes* (8) 5) “quantitative sensory testing” AND patient AND “blood vessels” (5) 6) “cuff pressure algometry” AND obes* (0) 7) “cuff pressure algometry” AND BMI (0) 8) “cuff pressure algometry” AND “blood vessels” (0)
PubMed	<ul style="list-style-type: none"> 1) “quantitative sensory testing” AND patient AND requirements (6) 2) “quantitative sensory testing” AND “patient requirements” (0) 3) “quantitative sensory testing” AND patient AND BMI (4) 4) “quantitative sensory testing” AND patient AND obes* (2) 5) “quantitative sensory testing” AND patient AND “blood vessels” (1) 6) “cuff pressure algometry” AND obes* (0) 7) “cuff pressure algometry” AND BMI (0) 8) “cuff pressure algometry” AND blood vessels (0)

Emne: Påvirkning af QST på patienten	
Analyse-spørgsmål: Hvilken betydning vil implementering af QST-protokollen have for patienternes behandlingsforløb?	
Inklusionskriterier: Patienttilfredshed, Quality of life Eksklusionskriterier: Anaesthetic, Heat, Drugs	
Informationskilder/databaser	Søgeord (antal hits)
Mendeley	1) Patient AND satisfaction (21) 2) TKA AND Patient AND Satisfaction (11) 3) Replacement AND Patient AND Satisfaction (14)
Primo	1) (quantitative sensory testing) AND patient AND effect AND TKA NOT anaesthetic NOT Drugs NOT Heat (26)

B.7 ETH

Domæne: ETH	
Emne: Patientetik	
Analyse-spørgsmål: Hvad er betydningen af falsk positive eller falsk negative testresultater, for patienten?	
Inklusionskriterier: falsk negativ, falsk positiv, diagnostik Eksklusionskriterier:	
Informationskilder/databaser	Søgeord (antal hits)
PubMed	1) (“false positive” OR “false negative”) AND patient* AND diagno* AND ethics (6) 2) ethical principles AND false positive AND false negative (3)
Primo	1) ethics AND false positive AND false negative (156) 2) 1 AND algorithm (8)
PsychInfo	1) (“false positive” OR “false negative”) AND patient* AND ethics (60)
Journal of medical ethics	1) false positive AND false negative (168) 2) 1 AND clinical ethics (112) 3) 1 AND ethical principles (32)