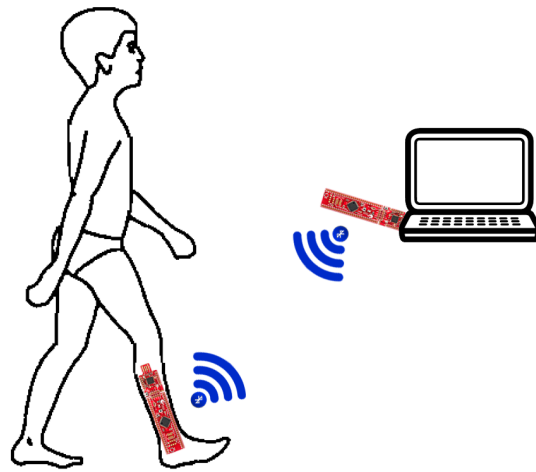

Teknologivurdering af QST som et prædiktivt diagnostisk supplement for udviklingen af kroniske postoperative smerter efterfulgt af en TKA-operation.

Projektrapport 4. semester



GRUPPE 5406:

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

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

Indholdsfortegnelse

Kapitel 1	Metode	1
1.1	Projektets metode	1
1.1.1	Argumentation for valg af domæner	3
1.1.2	Litteratursøgning	5
1.2	Problemafgrænsning	8
1.2.1	Problemformulering	8
Kapitel 2	Beskrivelse og tekniske karakteristika for teknologien (TEC)	9
2.1	Formål	9
2.2	HTA spørgsmål	9
2.3	Metode	9
2.4	Teknologiens egenskaber	10
2.4.1	Anvendelsesområde for QST	10
2.4.2	Undersøgelse af PPT, TSP og CPM	13
2.5	Teknologiens begrænsninger	14
2.5.1	Begrænsende faktorer ved benyttelse af QST	14
2.6	Sammenligning med nuværende metoder	15
2.6.1	Sammenspil mellem QST og klinisk vurdering	15
2.7	Delkonklusion	15
Litteratur		17

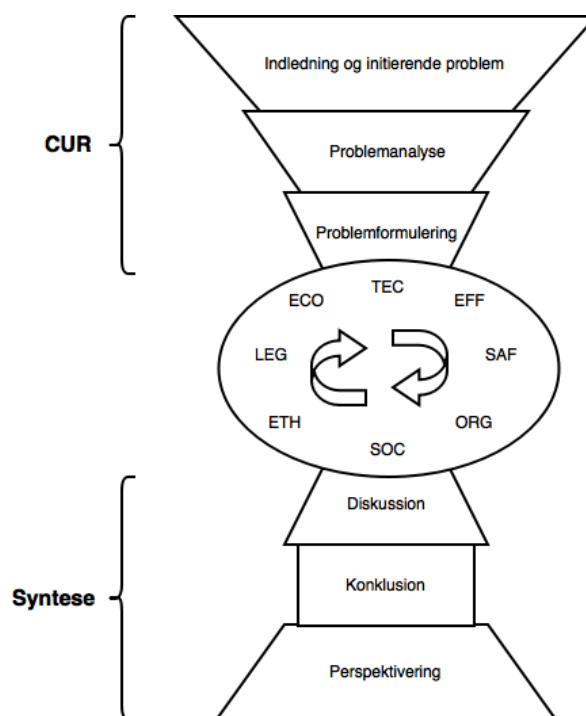
I følgende afsnit beskrives den overordnede metode anvendt til besvarelse af problemformuleringen. Denne metode indebærer blandt andet benyttelse af HTA-core modellen og opbygningen af en organiseret søgeteknik. Ligeledes argumenteres der for hvilke dele af HTA-core modellen der er relevante i forhold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

1.1 Projektets metode

I dette projekt anvendes HTA-core modellen, hvilket afspejles i projektets metode. Målet med anvendelse af HTA-core modellen er at analysere og diskutere de essentielle problemstillinger ved QST, samt at præsentere resultaterne fundet ved analysen og diskussionen [1]. Ydermere bidrager benyttelsen af HTA-core modellen til en systematisk og bred vurdering af QST. Dette giver et evidensbaseret grundlag til beslutningstagning i forhold til eventuel implementation af QST. [2] [1] HTA-core modellen anvendes til besvarelse af problemformuleringen, da denne lægger op til en analyse af væsentlige faktorer ved QST, set ud fra et sundhedsvidenskabeligt perspektiv. Ved anvendelse af HTA-core inddeles analysen af teknologien i ni forskellige områder [1]:

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

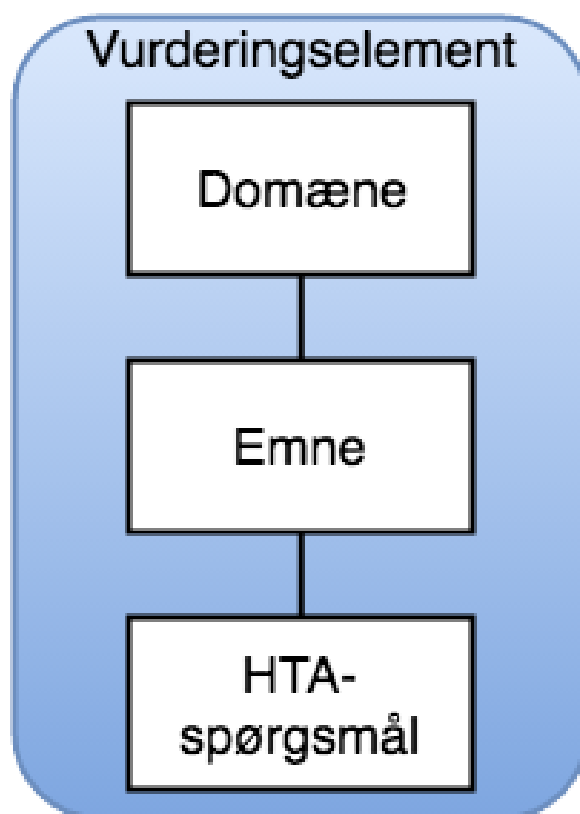
Benyttelsen af HTA-core modellen illustreres på figur 1.1. I dette projekt er områderne opsat som det fremgår af rækkefølgen ovenover, men som det ses ud fra figur 1.1, er der et sammenspil mellem områderne.



Figur 1.1: Figuren viser hvordan HTA-core modellen er blevet benyttet i vores metode. Det ses at CUR-domænet er blevet udarbejdet forud for de resterende otte domæner. De otte domæner er udarbejdet for sig selv, men interagerer i et sammenspil.

Som det illustreres på figur 1.1, ses det at CUR-analysen er udarbejdet først og afslutningsvis opstiller en problemformulering. Denne problemformulering er omdrejningspunktet for de resterende domæner og dets analyser. De otte resterende domæner indgår, nogle mere end andre, i et sammenspil til at besvare problemformuleringen. For at de enkelte analyser af de forskellige domæner kan bidrage til besvarelse af problemformuleringen, bliver de opbygget af netop domæner, emner og HTA-spørgsmål, stærkt relateret til problemformuleringen. En sådan kombination kaldes et vurderingselement. Besvarelse af problemformuleringen sammenfattes til sidst i syntesen, hvor de forskellige domæners vurderingselement sammensættes til at besvare netop denne.

Vurderingselementer er en betegnelse for det samlede produkt for analysen af et af de ni områder. Hvert domæne bliver inddelt i emner der hver skal klarlægge et bestemt problem indenfor området. Hvert emne specificeres yderligere ved konkrete HTA-spørgsmål, som skal besvares for at kunne besvare problemformuleringen. Når et eller flere HTA-spørgsmål under et emne er besvaret, kan besvarelsen af emnet samles med svar fra andre emner i domænet, i en delkonklusion. Delkonklusionen er besvarelsen af et domæne, og svaret indgår som et vurderingselement til den endelige besvarelse af problemformuleringen. [1] Figur 1.2 viser den beskrevne opbygning af vurderingselementet.



Figur 1.2: Opbygningen af et vurderingselement. Figuren viser, hvordan vurderingselementet samlet er udgjort af de tre elementer; område, emne og problematik.

I dette projekt opstilles analyseområderne med inspiration fra retningslinjerne i håndbogen for HTA-core modellen. Disse retningslinjer omfatter blandt andet hvilke emner, der bør afdækkes indenfor de enkelte domæner samt generelle forslag til spørgsmål. Det fremgår desuden, hvilke andre vurderingselementer, domænet relaterer til. Herudover angives det, hvilken metode og hvilken type litteratur, der kan være medvirkende til at besvare et givent domæne. [1] Afslutningsvis vil de enkelte vurderingselementer og problemformuleringen, sammenfattes i en syntese indeholdende en diskussion af resultater, en konklusion på problemformuleringen samt en perspektivering.

1.1.1 Argumentation for valg af domæner

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

1.1.2 Litteratursøgning

Litteratursøgning og -vurdering i projektet tager udgangspunkt i retningslinjerne opstillet i Metodehåndbogen for Medicinsk Teknologivurdering udarbejdet af Sundhedsstyrelsen [2]. Da projektet udarbejdes på baggrund af videnskabelig litteratur, er det væsentligt, at litteraturen findes og vurderes ved en organiseret fremgangsmåde, således at problemformuleringen besvares på et veldokumenteret grundlag. Litteratursøgningen vil derfor være den samme for alle domæner i rapporten. For hvert domænes metode vil litteratursøgning kun beskrives i så fald søgningen for det specifikke område afviger fra den generelle litteratursøgningsmetode som beskrevet her.

Generelt for litteratursøgning vil der blive søgt på sundhedsvidenskabelige databaser som: PubMed, MEDLINE, EMBASE og Cochrane Library. Aalborg Universitetsbiblioteks 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 explicitte søgekriterier, så som AND, OR, NOT og *. Ved anvendelse af disse termer og kriterier er det forsøgt at bringe antallet af hits per søgning på omkring 100. Herefter er alle overskrifter for den pågældende søgning blevet gennemgået for relevans. Ved litteratur som ud fra overskriften vurderes relevant, er abstract efterfølgende blevet gennemlæst for at sortere materialet. Litteratur som efter gennemlæsning af overskrift og abstract er vurderet som værende relevant for besvarelsen af HTA-spørgsmålet er blevet læst, vurderet ud fra evidensniveau og anvendt til besvarelse af HTA-spørgsmålet. Noget litteratur er fundet gennem snowballing, hvor litteratur findes gennem referencelisten for andet litteratur.

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

har ligeledes til formål at gøre det muligt for interessenter at forstå, hvordan litteratursøgningen er forløbet. [2] Til at udarbejde søgeprotokollen i dette projekt, er der opstillet en skabelon, der systematiserer litteratursøgningen. Et uddrag af skabelonen ses i figur 1.3.

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

Figur 1.3: Skabelon for projektets søgeprotokol. Det fremgår af skabelonen, at der for hver søgning opstilles der ét HTA-spørgsmål samt inklusions- og eksklusionskriterier. Ligeledes dokumenteres det, hvilke databaser, der er anvendt til søgningen. For hver database opstilles de specifikt anvendte søgeord, og antallet hits fremgår i paraentesen herefter.

HTA-spørgsmålet i søgeprotokollen har til formål at bidrage til besvarelsen af problemformuleringen indenfor de otte domæner. Spørgsmålene er afgrænsede og entydige, således at det er muligt at finde konkret litteratur til besvarelse af disse. [2]

For at afgrænse og sikre relevansen af søgeresultaterne, opstilles inklusions- og eksklusionskriterier for søgningerne. Søgningerne kan eksempelvis afgrænses til kun at indeholde bestemte typer studier, en eller få specifikke sygdomme, en afgrænset aldersgruppe med mere. [2]

Dokumentationen af valgte databaser samt tilhørende søgeord er en væsentlig del af søgeprotokollen, da databaserne har forskellige typer syntaks til litteratursøgning, hvormed det er vigtigt, at søgningen i en given database er foretaget med anvendelse af søgetermerne specifikke for den valgte database. [2]

Evidenshieraki

Litteraturen i dette projekt inddeles ud fra evidenshierakiet i enhed for medicinsk teknologivurdering, 2007 [2]. Evidenshierakiet omfatter følgende syv punkter, hvor kilder med det højeste evidensniveau er placeret øverst i listen:

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

Metaanalyser og systematiske undersøgelser er sekundær litteratur og har det højeste evidensniveau. Denne type litteratur er statiske sammenfatninger af primær litteratur med samme afgrænsede problemstilling. [3]

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. [4]

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. [4]

Ved kohorte undersøgelser følges flere forsøgsgrupper over en periode for at undersøge, hvorvidt bestemte eksponeringer har indflydelse på udviklingen af helbreds-fænomener, herunder sygdom og død. [2]

I case-kontrol undersøgelser, forsøges det at undersøge forskellige faktorerers 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. [5]

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

Fælles for gruppen af konsensusrapporter, ikke-systematiske oversigtsartikler samt ledere og ekspertudtalelser er, at materialet oftest er udtryk for subjektive holdninger, der ikke er underbygget af tilstrækkelige mængder supplerende litteratur, der undersøger området. [2]

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

1.2 Problemafgrensning

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

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

1.2.1 Problemformulering

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

Beskrivelse og tekniske karakteristika for teknologien (TEC)

2

2.1 Formål

I teknologidomænet 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 klinikernes vurdering undersøgt, mens teknologidomænet danner grundlag for viden om QST.

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

2.2 HTA spørgsmål

Egenskaber ved QST:

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

Begrænsninger ved QST:

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

Sammenligning med nuværende metoder:

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

2.3 Metode

Litteratursøgningen benyttet til at kunne besvare HTA-spørgsmålene i TEC-domænet tager udelukkende udgangspunkt i den generelt skitserede metode (jævnfør afsnit 1.1.2). Der er til besvarelse af domænets emner blevet søgt i følgende databaser; Primo, Pubmed, Medline og Embase. Dette har i litteratursøgningen bidraget til at specificere søgning til at kunne besvare det ønskede HTA-spørgsmål. Ved benyttelsen af databasernes syntax præfikser er det forud for

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

Der er i TEC-domænet kun benyttet videnskabelig litteratur af høj evidens i form af bøger og peer-reviewed materiale. Det er i TEC-domænet acceptabelt at supplere med non-peer reviewed-, ikke-publiceret materiale, fortroligt kommercielt materiale samt generelle internetsøgninger, hvilket i denne besvarelse ikke har været nødvendig. [1]

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

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

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

2.4 Teknologiens egenskaber

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

2.4.1 Anvendelsesområde for QST

I midten af det 19. århundrede blev der udviklet flere medicinske værktøjer til kvantitativ vurdering af sensation af stimuli. Vurderingselementerne omhandlede klassificering af tærskelværdier, tolerancer og stimuli-respons forhold. [7] Forskerne i det sene 19. århundrede beskæftigede sig i større grad med tilstande, som ikke forvoldte smerter, og heraf blev de mest populære fund relateret til termisk- samt vibrationssensation. [7] QST begyndte at blive anvendt specifikt til detektion af sensationsgrænser, hvilket senere blev til detektion af smertetærskel og tolerancer. QST muliggør at undersøge tilstande ved benyttelse af andre

typer stimuli. QST omfatter termisk, mekanisk, elektrisk, iskæmisk og kemisk påvirkning. [8] De forskellige typer af stimuli bidrager til at kunne undersøge forskellige typer af nervefibre. Forsøgspersonernes reaktion på de forskellige stimuli kan klassificeres som værende af forringet eller forøget effekt, og visualiseres ofte igennem en visuel analog skala (VAS) [8]. 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 [9].

QST betegnes som en subjektiv vurderingsmetode, da det omfatter en subjektiv respons indenfor et psykofysik parameter til et kontrolleret stimuli. Den subjektive respons er på baggrund af, at patienten deltager frivilligt og af egen interesse. [10] 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 fejlrappporterer på baggrund af en interesse i et bestemt resultat. [8] Da QST er en subjektiv vurderingsmetode, bør behandlingen omfatte kvalitetskontrol, eksempelvis beståede repeterbarhed, reliabilitet og statistiske sammenhænge.

Klinisk anvendelse af QST

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

Ved benyttelse af QST relateret til diabetes ses det at 50% af diabetikere har perifer neuropati, og ved anvendelse af en termisk parameter af QST, kan man tidligt i patogenesen identificere dette. Neuropati er ligeledes fundet ved flere patienter med nyresvigt, hvilket kan klassificeres igennem undersøgelse af vibration- og termisk sensation. [7] [8]

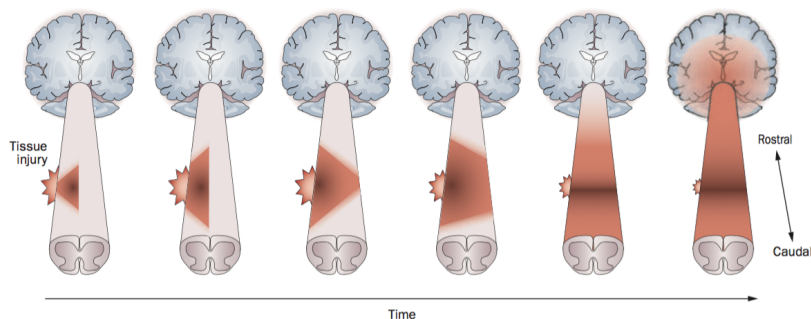
QST benyttes også til at klassificere smerter samt smertemekanismer, hvortil der er relateret en problemstilling. Da QST bygger på psykofysiske og psykologiske parametre opstår et problem i at der patienter imellem er forskel i smerteopfattelse og smertereaktion. [7] Forståelsen af disse smertemønstre, kan med den korrekte QST tilgang, bidrage til at kunne forudsige responsen på en given interaktion. [8] Ydermere kan QST i smerteregi, klinisk blive benyttet til at lave kvantitative sammenligninger mellem forskellige grupperinger [11].

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 metoden. [8]

Tilpasning af QST til knæartrose

QST bliver i knæartroseregi forsøgt benyttet til at skabe en association imellem præoperativ smertesensation og udviklingen af kronisk postoperativ smerte. Dette ses også ved den øgede kirurgiske interesse for benyttelse af teknologien. Der ses et potentiale i anvendelsen af præoperative QST-undersøgelser, som prædiktation for omfanget af kroniske postoperative smerter. [12] Ved hjælp af QST kan klinikeren undersøge denne smertesensation igennem flere forskellige parametre eksempelvis, tryk-smerte tærskelen, kulde/varme-tærskel og tolerance, kulde-smerte rating, temporal summation og konditioneret smertemodulation. [13] Dette er blot et uddrag af parametre, der kan testes for at skabe en smertesensationsprofil. Ved benyttelse af mange parametre vil QST være omfattende og 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. [14] En sammenfatning

af flere studier antyder, at central sensibilisering har betydning for udviklingen af kroniske postoperativesmerter efter en TKA-operation [15]. Central sensibilisering formodes at opstå som følge af langvarig smertepåvirkning, som et resultat af de degenererende forandringer, der sker i et led på grund af knæartrose. [16] Princippet bag formodningen illustreres på figur 2.1 [17].



Figur 2.1: Figuren viser, hvordan en vævsskade som forårsager lokal smerte, udvikles til central sensibilisering. Vævsskaden med dets relaterede smertereceptorer formodes at skabe central sensibilisering som et resultat af langvarig smertepåvirkning. [17]

Efter en succesfuld TKA-operation normaliseres den centrale sensibilisering i nogle tilfælde, mens for patienter med kroniske postoperative smerter forbedres den centrale sensibilisering ikke i samme grad. Central sensibilisering kan undersøges ud fra følgende QST-parametre, tryksmertetærskel (PPT), temporal summation af smerte (TSP) og konditioneret smertemodulation (CPM). [16] Flere studier har ligeledes undersøgt hvilke parametre, som er diagnostisk relateret til udviklingen af kroniske postoperative smerter. Her er den største konsensus ligeledes, at QST-parametrene med størst diagnostisk relevans for knæartrose, er nedsat PPT, faciliteret TSP og nedsat CPM. Alle disse QST parametre kan profileres igennem mekanisk QST. [18] [19] [20]

I et studie af Petersen et al., 2016 [19], blev knæartrosepatienter grupperet efter deres QST-resultater vedrørende TSP og CPM. Disse inddelinger resulterede i at hverken TSP eller CPM, som enkeltstående måleparametre, statistisk kan benyttes som indikerende faktorer for en patients postoperative resultat. Studiet indikerer heraf at patienter både med faciliteret TSP og nedsat CPM, har mindre smertelindring end andre patienter. Dette resultat understreger at multiple QST-parametre bør benyttes for at QST kan opfylde dets kliniske formål. [19] Flere studier indikerer at udbredt hyperalgesi kan være en prædiktiv faktor, for en patients kroniske postoperative smerter. [19] [12] Dette understøttes også i studiet af Wylde et al., 2016 [21], hvis resultater indikerer at patienter med en sværere grad af knæartrose og mere udbredt hyperalgesi, får et mindre godt udbytte af TKA, end patienter med mindre udbredt hyperalgesi. Dette resulterer i at udbredt hyperalgesi kan være en prædiktiv faktor, men resultaterne er af svag statistisk evidens. [21]

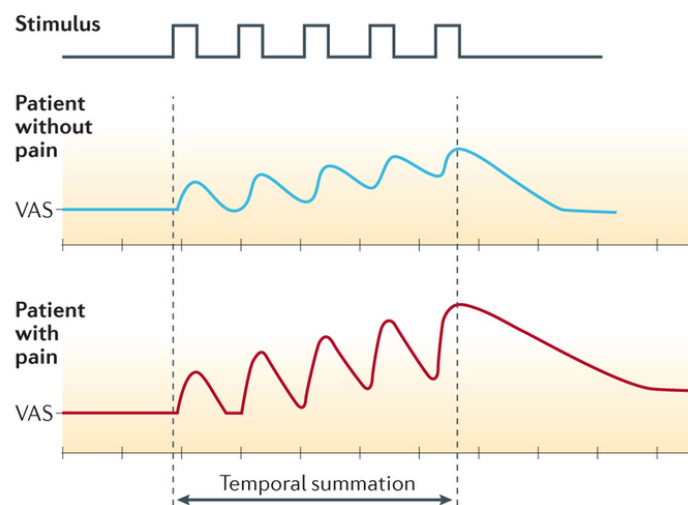
På baggrund af ovenstående analyse, ses en indikation på at QST-parametrene, PPT, TSP og CPM kan anvendes til identificering af patienter i risiko for at udvikle kroniske postoperative smerter. Heraf vil den videre analyse udelukkende omhandle QST-parametrene PPT, TSP og CPM.

2.4.2 Undersøgelse af PPT, TSP og CPM

De tre QST-parametre PPT, TSP og CPM kan testes ved forskellige typer stimuli. PPT testes mekanisk, mens TSP og CPM kan testes mekanisk, kemisk, elektrisk eller termisk. Oftest anvendes mekanisk stimuli i form af tryk. [15] [8] Det er ifølge [22], blevet påvist at ved udførsel af CPM er pålideligheden størst ved anvendelse af mekanisk tryk stimuli, sammenlignet med benyttelse af kulde og varme [22]. Heraf vil omtalte QST parametre fremtidigt tage udgangspunkt i mekanisk stimuli i form af tryk. Til trykstimuli kan udstyr fra Somedic eller NociTech anvendes [20] [19].

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. [15] Det påførte tryk stiger indtil patienten begynder at opfatte trykket som smertefuldt, og angiver dette ved eksempelvis tryk på en knap. PPT defineres som det påførte tryk, da patienten angav, at trykket blev smertefuldt, og angives dermed i kPa. Oftest gentages målingen tre gange, hvorefter gennemsnittet af de tre målinger anvendes som patientens PPT-værdi. [18] [20]

En forhøjet TSP kan antyde central sensibilisering, da reguleringen af TSP i neuroner er formindsket ved central sensibilisering. [16] Hermed reagerer personer med central sensibilisering stærkere på gentagende stimuli end personer som ikke har central sensibilisering, hvilket illustreres på figur 2.2. [16]



Figur 2.2: Figuren viser, hvordan patienter med faciliteret TSP responderer anderledes på gentagende samme stimuli, end patienter uden faciliteret TSP. [23]

For at undersøge en patients TSP påføres patienten gentagne tryk med samme intensitet, med tilsvarende intervaller. I studiet af Petersen et al., 2016 [19] blev patienten tilført tryk på et sekunds varighed efterfulgt af en pause på et sekund. Patienten blev i alt tilført 10 tryk. For hvert tryk angav patienten smerten på ud fra VAS, og TSP udregnes som gennemsnittet af VAS for de første fire tryk trukket fra gennemsnittet af VAS for de sidste tre tryk. [19] TSP kan ligeledes udregnes ved at trække VAS-scoren for det sidste stimuli fra VAS-scoren for det

første stimuli. [18]

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, således neuronernes reaktion på stimuli ikke inhiberes på samme niveau som tidligere. Denne forskydning i balancen kan ske enten ved, at færre inhiberende signaler sendes eller, at flere exciterende signaler sendes til neuronerne. [16] Den descenderende smerteregulering undersøges ved CPM. Ved test af CPM udsættes patienten for smertestimuli et sted på kroppen, mens PPT måles et andet sted på kroppen, som benævnes teststedet. Før den smertefulde stimuli tilføres patienten bliver PPT målt på teststedet. [19] Den smertestimuli der tilføres patienten kan eksempelvis være termisk eller mekanisk. CPM defineres som forskellen i PPT på teststedet før og efter den smertefulde stimuli er tilført et andet sted på kroppen. [18]

2.5 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.

2.5.1 Begrænsende faktorer ved benyttelse af QST

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

Ved benyttelsen af PPT, bør metodens udførsel undersøges. Det kan forestilles, at hvis de tre målinger til at danne PPT-værdien, udføres med for kort et interval, kan der opstå komplikationer i form af en carry-over effekt. En carry-over effekt som et bias i et klinisk forsøg er når der opstår fejlresultater på baggrund af videreførsel af tidligere stimuli-respons, til fremtidige forsøg. For PPT-målinger vil denne carry-over effekt ske, hvis transmitterstoffer som blev udskilt fra neuroner ved første stimuli, ikke er blevet reabsorberet før et nyt stimuli tilføres. [24] Hvis PPT-målingerne tages med for kort interval, kan det tænkes at der vil opstå en carry-over effekt, som kan resultere i en falsk PPT-værdi. Derfor er det vigtigt at overveje hvor lang tid der går mellem hver måling, således carry-over effekten så vidt muligt undgås. [25]

For at kunne benytte QST som et led i den diagnostiske process, kræves det at klinikerens har adgang til et sæt normativ data til klassificering af anormale tilstande. Det normative datasæt skal bestå af normale tærskler og tolerancer, samt anormale tærskler og tolerancer, førend klinikerens kan adskille patientgrupper fra hinanden. Udviklingen af sådanne normative datasæt er nødvendig førend en mulig implementering. Ved fremadrettet benyttelse af normative data kræves det at den samme metode benyttes. Hvis ikke den samme metode benyttes kan det forestilles, at resultaterne vil afvige fra det normative datasæt, og heraf skabe falsk negative/positive resultater. Heraf vil standardiserede normative datasæt bidrage til at skabe pålidelige resultater, og dermed højne teknologiens sensitivitet og specificitet. [7] Problematikken vedrørende benyttelsen af normativ data ses ligeledes i studiet af Petersen

et al., 2016 [19], hvor forsøgspopulationen inddeles i grupperinger vurderet på baggrund af arbitrære valg. Forfatterene pointerer tilmed i studiet, at en normativ inddeling af patienter er nødvendig, og bør optimeres og gøres generaliserbar, førend implementering af QST. [19] Forbedringen skal bidrage til at optimere sensitiviteten og specificiteten og dermed øge muligheden for at kunne forudsige om en given patient får kroniske postoperative smerte efter TKA.

2.6 Sammenligning med nuværende metoder

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

2.6.1 Sammenspil mellem QST og klinisk vurdering

Den nuværende metode til udvælgelse af knæartrosepatienter til en TKA-operation bygger på kirurgers observationer og samtaler med patienten, og er dermed en kvalitativ vurdering. [26] [27] Den eneste kvantitative parameter som anvendes ved den nuværende metode er radiologiske fund, der ikke altid er indikative for patientens oplevelse af smerte [28]. Ved anvendelse af QST tilføjes en kvantitativ målemetode som er en mulig prædikator for udvikling af kroniske postoperative smerter. Såfremt QST har den ønskede effekt, vil tilføjelsen styrke vurderingsgrundlaget idet en beslutningsmetode, som bygger på både kvalitative og kvantitative observationer. Dette giver et mere udførligt helhedsbillede end en beslutningsmetode som kun er bygget på den ene af de to slags observationer. [29] Herudfra kan QST fungere som et supplement til klinikerens udvælgelse på baggrund af dens kvantitative karakteristika, og mulighed for tilføjelse af ny viden til klinikerens beslutningsgrundlag. Dette kræves dog, at QST nøjagtigt kan identificere patienterne med forhøjet risiko for udvikling af kroniske postoperative smerter.

2.7 Delkonklusion

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

QST blev 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. PPT kan kun undersøges ved anvendelse af tryk, mens TSP og CPM kan undersøges ved flere forskellige stimuli, men oftest ved anvendelse af mekanisk tryk. Det er ikke påvist at PPT, TSP og CPM som enkeltstående parametre kan anvendes til identificering af patienter som ville 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 klinikerne at vurdere om patienten har anormale værdier eller ej.

Ligeledes er et problem med QST at undersøgelsesresultater afhænger af patientens subjektive svar og reaktioner. Dette ekskluderer patienter som ikke har evne til at forstå instrukserne, fra undersøgelse. Herudover kan patienters, både bevidste og ubevidste, bias påvirke undersøgelsesresultater. Dette svækker ligeledes pålideligheden af QST-resultater, da det ikke kan kontrolleres om resultatet er sandt, da det er en subjektiv bedømmelse fra patienten.

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

Litteratur

- [1] The Eunethhta Ja, European Union, and Health Programme. EUnetHTA Joint Action 2, Work Package 8. HTA Core Model ® version 3.0 (Pdf). 3.0:410, 2016.
- [2] Sundhedsstyrelsens enhed for medicinsk teknologivurdering. *Metodehåndbog for medicinsk teknologivurdering*. Sundhedsstyrelsen, København, 2007. ISBN 9788776766207. URL <http://www.sst.dk/mtv>.
- [3] Redaktionen. Metaanalyse, 2009. URL http://denstoredanske.dk/Krop,{_}psyke{_-}og{_-}sundhed/Sundhedsvidenskab/Sundhedsvidenskabelig{_-}forskning/metaanalyse.
- [4] Nils Engelbrecht. kontrolleret klinisk undersøgelse, 2009. URL http://denstoredanske.dk/Krop,{_}psyke{_-}og{_-}sundhed/Sundhedsvidenskab/Sundhedsvidenskabelig{_-}forskning/kontrolleret{_-}klinisk{_-}unders{_%}C3{%}B8gelse.
- [5] Redaktionen. Case-kontrol-undersøgelse, 2012. URL http://denstoredanske.dk/Krop,{_}psyke{_-}og{_-}sundhed/Sundhedsvidenskab/Samfundsmedicin/case-kontrol-unders{_%}C3{%}B8gelse.
- [6] Stationære DRGtakster 2016.
- [7] 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-#. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18808849>
- [8] 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>
- [9] Jørgen B. Dahl, Lars Arendt-Nielsen, and Troels Staehelin Jensen. *Smerter (Baggrund, Evidens, Behandling)*. 3 udgave edition, 2013. ISBN 9788777497032.
- [10] M. Mücke, H. Cuhls, L. Radbruch, R. Baron, C. Maier, T. Tölle, R. D. Treede, and R. Rolke. Quantitative sensorische Testung (QST). *Schmerz*, pages 1–8, 2016. ISSN 14322129. doi: 10.1007/s00482-015-0093-2.
- [11] 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>.
- [12] 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>.
- [13] M Cornelius, J Walker, M Pejisa, 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 Available from Elsevier in http://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.
- [14] H N Mjöbo, A. Rudin, P R Nielsen, and M U Werner. Postoperative pain prediction: A systematic review of preoperative experimental pain studies. *Pain Practice*, 9(6): 148–149, 2009. ISSN 1530-7085. URL [http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord{&}from=export{&}id=L70207406\\$\\delimiter"026E30F\\$\\nhttp://dx.doi.org/10.1111/j.1533-2500.2009.00267.x\\$\\delimiter"026E30F\\$\\nhttp://sfx.library.uu.nl/utrecht?sid=EMBASE{&}issn=15307085{&}id=doi:10.1111/j.1533-2500.2009.00267.x{&}atitle=Postoperative+](http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord{&}from=export{&}id=L70207406$\\delimiter).
- [15] A. K. Suokas, D. A. Walsh, D. F. McWilliams, L. Condon, B. Moreton, V. Wyld, L. Arendt-Nielsen, and W. Zhang. Quantitative sensory testing in painful osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. *Osteoarthritis and Cartilage*, 20(10):1075–1085, 2012. ISSN 10634584. doi: 10.1016/j.joca.2012.06.009. URL <http://dx.doi.org/10.1016/j.joca.2012.06.009>.
- [16] 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.
- [17] 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>.
- [18] Kristian Kjær Petersen, Lars Arendt-Nielsen, Ole Simonsen, Oliver Wilder-Smith, and Mogens Berg Laursen. Presurgical assessment of temporal summation of pain predicts the development of chronic postoperative pain 12 months after total knee replacement. *Pain*, 156(1):55–61, 2015. ISSN 18726623. doi: 10.1016/j.pain.0000000000000022.
- [19] 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=00006396-900000000-99581>.

- [20] 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.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4280282&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
- [21] 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>.
- [22] 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>.
- [23] W. Stuart Reynolds, Roger Dmochowski, Alan Wein, and Stephen Bruehl. Does central sensitization help explain idiopathic overactive bladder? *Nature reviews Urology*, 13(8), 2016. doi: 10.1038/nrurol.2016.95.
- [24] Bartholomew EF Martini FH, Nath JL. *Fundamental of Anatomy and Physiology*. Pearson, 9th edition, 2012. ISBN 9780321709332. doi: 10.1017/CBO9781107415324.004.
- [25] 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>.
- [26] 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[pil].
- [27] 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>.
- [28] 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.
- [29] S. Grønmo. Kvalitative og kvantitative metoder I. (1):85–91, 2012.