

Indholdsfortegnelse

0.1	Problemafgrænsning	1
0.1.1	Problemformulering	1
Kapitel 1	Beskrivelse og tekniske karakteristika for teknologien (TEC)	2
1.1	Formål	2
1.2	HTA spørgsmål	2
1.3	Metode	2
1.4	Teknologiens egenskaber	3
1.4.1	Fokusområde for QST	3
1.4.2	Undersøgelse af PPT, TSP og CPM	5
1.5	Teknologiens begrænsninger	6
1.5.1	Begrænsende faktorer ved benyttelse af QST	6
1.6	Sammenligning med nuværende metoder	7
1.6.1	Samarbejde mellem QST og klinisk vurdering	7
1.7	Delkonklusion	8
Kapitel 2	Sikkerhed (SAF)	9
2.1	Formål	9
2.2	HTA spørgsmål	9
2.3	Metode	9
2.4	Patientsikkerhed	10
2.4.1	Sikkerhedsmæssige risici for patienter	10
2.5	Sikkerhedsforanstaltninger	12
2.5.1	Sikkerhedsforanstaltninger ved anvendelse af QST	12
2.6	Delkonklusion	12
Kapitel 3	Klinisk effekt (EFF)	13
3.1	Formål	13
3.2	HTA spørgsmål	13
3.3	Metode	13
3.4	Det nye kristine har skrevet	14
3.5	Nøjagtighed	14
3.5.1	Patientgruppering på baggrund af QST-resultater	14
3.5.2	Repeterbarhed for QST	16
3.6	Delkonklusion	17
Kapitel 4	Omkostninger og økonomisk evaluering (ECO)	19
4.1	Formål	19
4.2	HTA spørgsmål	19
4.3	Metode	19
4.4	Teknologiens effekt ift omkostninger	20
4.4.1	Produkt specifikke omkostninger	20

4.4.2	Økonomisk påvirkning	21
4.4.3	Cost-effectiveness	22
4.5	Ressourceudnyttelse	22
4.5.1	Hvordan vil implementeringen af teknologien påvirke regionens budget?	22
4.6	Sammendragning	23
Litteratur		24

0.1 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.

0.1.1 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)

1

1.1 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 et kendskab til både klinikerens vurdering, og QST. Gennem problemanalysen er klinikernes vurdering undersøgt, mens teknologidomænet danner grundlag for kendskab til QST.

For at opnå et kendskab til 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. Dette bidrager til at vurderingsgrundlaget for hvorvidt QST kan fungere i samspil med klinikerens. Ydermere er det nødvendigt at vide hvad QST kan, hvordan dette er muligt, samt hvordan teknologien begrænses. Hermed er det muligt at vurdere hvordan og i hvilket omfang QST vil kunne fungere som supplement til klinikerens.

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 har evnen til at fungere som supplement hertil.

1.2 HTA spørgsmål

Teknologiens egenskaber:

- Hvad er teknologiens oprindelige fokusområde og hvordan er den tilpasset knæartrose på nuværende tidspunkt?
- Hvordan virker teknologien?

Teknologiens begrænsninger:

- Hvilke faktorer kan påvirke QST-resultaterne?

Sammenligning med nuværende metoder:

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

1.3 Metode

Vidensindsamlingen til besvarelse af det teknologiske område vil foregå ved at søge efter materiale igennem HTA/MTV agenturer, i relevante sundhedssystemer og sundhedsudbydere. Databasen der anvendes afhænger af hvilket spørgsmål det søges at besvare. Til indsamling af viden omhandlende de tekniske fakta vedrørende teknologien vil der blive benyttet relevante

datablade fra producenter, beskrivende reviews samt ekspertudtalelser fra personel som benytter teknologien, hvis nødvendig. Til besvarelse af hvordan teknologien er udviklet, samt benyttet vil der hovedsageligt blive benyttet reviews fra anerkendte databaser samt bøger.

Til besvarelse af TEC-analysen bestræbes det at undgå grå litteratur, men i tilfælde, hvor der foreligger begrænsede mængder videnskabelig litteratur, kan der suppleres med non-peer reviewed-, ikke-publiceret materiale, fortroligt kommercielt materiale samt generelle internetsøgninger.

Litteratur er søgt således, at antal hits per søgning, er af en overskuelig karakter. Dette betyder at alle overskrifter for den pågældende søgning er blevet gennemgået for relevans. Ved de udvalgte artikler, er abstract efterfølgende blevet gennemlæst for at sortere materialet. De artikler som er blevet fundet relevante til besvarelse af HTA-spørgsmålet, er blevet kritisk gennemgået. Ved enkelte artikler er snowballing blevet benyttet vedrørende publicerede artikler tilhørende den undersøgte forfatter. [49]

1.4 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.

1.4.1 Fokusområde 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. Nødvendigheden af at kunne kvantificere en tilstand er en essentiel faktor for ethvert videnskabeligt resultat. Validiteten af et videnskabeligt resultat bør delvist dannes på grundlag af en kvantificering af relevante parametre. [50] [39] 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 de termiske sanser samt vibrationssensation. [50] QST muliggør at undersøge tilstande ved benyttelse af andre typer stimuli. QST omfatter termisk, mekanisk, elektrisk, iskæmisk og kemisk påvirkning. [39] 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 VAS-skala (visuel analog skala) [39]. VAS-skalen 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 [23].

Til klassificering af tærskelværdier samt tolerancer bliver der generelt benyttet to basisgrupperinger; med og uden reaktionstid. Ved de forskellige basisgrupperinger benyttes forskellige algoritmer, netop til at bestemme tærskler og tolerancer. Eksempelvis ved basisgrupperingen hvor reaktionstid er inkluderet kan, Method of Limits benyttes. Denne metode virker ved at stimuli lineært stiger i styrke og tærskelværdien registreres når sensationen af stimuliet detekteres. Grundlæggende for metoderne hvor reaktionstid er inkluderet, er transmissionstiden defineret som tiden fra stimulus påføres til reaktion. Omvendt ved basisgrupperingen hvor reaktionstid er ekskluderet kan Method of Levels benyttes. Ved Method of Levels påføres et forudbestemt stimuli, hvorefter patienten reagerer når stimuliet registreres. Hvis ikke, for-

dobles styrken og omvendt halveres styrken. Ved sådan et omdrejningspunkt halveres styrken igen og der benyttes kvarte justeringer. Dette fortsættes og til sidst tages gennemsnittet af den sidste registrerede 'ja/nej'. Grundlæggende for metoder uden reaktionstid anvendes oftest 'ja/nej' reaktioner til stimuli med forudbestemt intensitet, eller benyttelsen af VAS, hvorefter intensiteten eventuelt ændres. [50] [39]

QST betegnes som en subjektiv vurderingsmetode, da det omfatter en subjektiv respons indenfor en psykofysisk parameter til et kontrolleret stimuli. Den subjektive respons er på baggrund af, at patienten deltager frivilligt og af egen interesse. [51] Da vurderingsmetoden er subjektiv, kan resultatet blandt andet blive påvirket af distraktioner, kedsommelighed, mental træthed og forvirring. Ydermere kan en subjektiv respons bidrage til, at patienten bevidst fejlrapporterer på baggrund af en interesse i et bestemt resultat. [39] Da QST er en subjektiv vurderingsmetode, bør behandlingen omfatte kvalitetskontrol. Det pointeres af Yarnitsky and Granot, 2006 [39] at resultater opnået, med bestemte algoritmer, imellem forsøg kan variere op mod 150%, mens der ved benyttelsen af en anden algoritme, opstod en individuel variation på 5%.

For at kunne bestemme styrken af resultatet, kan en korrelationsfaktor (r) udregnes. R-faktoren indikerer hvor stærk relationen af den signifikante sammenhæng er, hvormed en høj R-faktor indikerer et stærkt sammenhæng. Der skal tages højde for, at det kan være problematisk at udføre statistiske beregninger mellem grupper. Dette er tilfældet da resultaterne stammer fra subjektive vurderinger. [52]

Klinisk anvendelse af QST

QST bliver benyttet i flere kliniske sammenhænge. I mange tilfælde bliver QST benyttet som et diagnostisk værktøj, men kan også bruges til at vurdere omfanget af en sensorisk tilstand. Generelt bliver QST anvendt til at klassificere sygdomme relateret til både til CNS og PNS, heraf flere omhandlende sensationstab. Eksempelvis relaterer fastsættelsen af sensationstærskler sig til PNS, mens en persons 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. [50] [39]

QST bliver også benyttet til at klassificere smerter samt smertemekanismer, hvortil der er relateret en problemstilling. Problematikken opstår i og med det psykofysiske og psykologiske som QST er bestående af, samt en forskel i smerteopfattelse og smertereaktion patienter imellem. [50] Det er anerkendt, at mennesker har forskellige smertemønstre i relation til smertestimuli. Det kan imellem patienter variere fra at være yderst følsom til at være upåvirket. Forståelsen af disse smertemønstre, kan med den korrekte QST tilgang, bidrage til at kunne forudsige responsen på en given interaktion. [39] Ydermere kan QST i smerteregi, klinisk blive benyttet til at lave kvantitative sammenligninger mellem forskellige grupperinger [53].

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. [39]

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 prædiktio for omfanget af kroniske postoperative smerter. [54] Ved hjælp af QST kan klinikeren undersøge denne smertesensation igennem flere forskellige parametre eksempelvis, tryk-smerte tærskelen (PPT), kulde/varmetærskel og tolerance, kulde-smerte rating, temporal summation (TSP) og konditioneret smertemodulation (CPM). [55] 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. [56] Studier antyder, at central sensibilisering har betydning for udviklingen af kroniske postoperativesmerter efter en TKA-operation [42]. 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. [57] Efter en succesfuld og smertefri TKA-operation forbedres den centrale sensibilisering i nogle tilfælde, mens der for patienter med kroniske postoperative smerter forbedres den centrale sensibilisering ikke i samme grad som for andre patienter. [57] Central sensibilisering kan undersøges ud fra forskellige QST-parametre. Parametrene er PPT, TSP og CPM. [57] 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 er nedsat PPT, faciliteret TSP og nedsat CPM. Alle disse QST parametre kan profileres igennem mekanisk QST. [8] [25] [58]

I et studie af Petersen et al., 2016 [25], blev knæartrosepatienter grupperet efter deres QST-resultater vedrørende TSP og CPM. Disse inddelinger resulterede i at hverken TSP eller CPM, som enkeltstående måleparameter, statistisk kan benyttes som indikerende faktorer for en patients postoperative resultat. Studiet indikerer heraf at patienter både med faciliteret TSP og nedsat CPM, er i øget risiko for at udvikle kroniske postoperative smerter. Dette resultat understreger at multiple QST-parametre bør benyttes for at QST kan opfylde dets kliniske formål. [25] Flere studier indikerer at udbredt hyperalgesi kan være en prædiktiv faktor, for en patients kroniske postoperative smerter. [25] [54] Dette understøttes også i studiet af Wylde et al., 2016 [59], hvis resultater indikerer at patienter med en sværere grad af knæartrose og en større mængde hyperalgesi, får et mindre godt udbytte af TKA, end patienter med mindre hyperalgesi. Dette resulterer i at udbredt hyperalgesi kan være en prædiktiv faktor, men resultaterne er af svag statistisk evidens. [59] Til videre analyse vil QST parameterene, PPT, TSP og CPM udelukkende blive benyttet.

1.4.2 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 eksempelvis testes mekanisk, kemisk elektrisk eller termisk. Oftest anvendes mekanisk stimuli i form af tryk. [42] [39] Tilførelsen af trykstimuli kan udstyr fra eksempelvis Samedic eller NociTech anvendes. [58] [25]

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, og dermed højere sensitivitet for stimuli, i området omkring det påvirkede knæ antyder perifer sensibilisering, mens en lav PPT i områder væk fra det påvirkede knæ antyder central sensibilisering. [42] 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. [8] [58]

En forhøjet TSP kan antyde central sensibilisering, da reguleringen af TSP i neuroner er formindsket ved central sensibilisering. [57] Hermed reagerer personer med central sensibilisering stærkere på gentagende stimuli end personer som ikke har central sensibilisering. [57] For at undersøge en patients TSP påføres patienten gentagende tryk med samme intensitet, med tilsvarende intervaller. Eksempelvis i studiet af [25] 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 minus gennemsnittet af VAS for de sidste tre tryk. [25] TSP kan ligeledes udregnes ved at trække VAS-scoren for det sidste stimuli fra VAS-scoren for det første stimuli. [8]

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. [57] Den descenderende smerteregulering undersøges ved CPM. Ved test af CPM udsættes patienten for smertefuld stimuli 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. [25] Den smertefulde stimuli 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. [8]

1.5 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.

1.5.1 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. 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 positiv PPT-værdi. Derfor er det vigtigt at overveje hvor lang tid der går mellem hver måling, således carry-over

effekten så vidt muligt undgås. [60]

For at kunne benytte QST som et led i den diagnostiske process, kræves det at klinikerne 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 klinikerne kan adskille patientgrupper fra hinanden. Udviklingen af sådanne normative datasæt er nødvendigt førend en mulig implementering. Ved fremadrettet benyttelse af normative data kræves det at den nøjagtige metode fra producenten benyttes. Det er heraf nødvendigt at et normativt datasæt produceres efter en procedure som med garanti kan benyttes andetsteds. Hvis ikke dette er tilfældet kræves en reproduktion af normative datasæt ved enhver ny implementering af QST. Hvis ikke den nøjagtige metode benyttes kan det forestilles, at resultaterne vil afvige fra det normative datasæt, og heraf skabe falsk negative/positive resultater. Heraf vil genbrugelige normativ datasæt hjælpe til at skabe pålidelig resultater, og dermed højne teknologiens sensitivitet og specificitet. [50] Problematikken vedrørende benyttelsen af normativ data ses ligeledes i studiet af Petersen et al., 2016 [25], hvor forsøgspopulationen inddeles i grupperinger vurderet på baggrund af arbitrære valg. Det tydeliggøres tilmed i studiet, at en normativ inddeling af patienter er nødvendig, og bør optimeres og gøres generaliserbar, førend implementering af QST. Optimeringen skal bidrage til at øge sensitiviteten og dermed øge muligheden for at kunne forudsige om en given patient får kroniske smerte efter TKA.

En anden metodisk problematik, på baggrund af metodens subjektive opbygning er, at algoritmerne ikke tager højde for patienternes intelligens, psykologiske tilstedeværelse eller at være biased mod et bestemt testresultat. Der kendes ikke til en metode som kan påvise om patienterne bevidst, eller ubevidst fejlrapporterer. [61]

Patientgruppen tilhørende knæartrose, er som beskrevet, i nogle tilfælde relateret til svær overvægt. Det kan tilmed forestilles, at nogle patienter er tyndere end normalen, da patientgruppen befinder sig i den ældre del af befolkningen. Dette kan antages at medføre teknologiske begrænsninger ved benyttelse af mekanisk QST, i form af cuff-algometri. Det kan forestilles, at det er svært at tilpasse en standardiseret cuff, til patienter som befinder sig i ydre punkterne for hver tilstand. Det kræves heraf at teknologien kan tilpasses alle patientgrupper, og producere et korrekt resultat ved alle patienter.

1.6 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 samarbejdet mellem QST og den klinikers nuværende udvælgelse.

1.6.1 Samarbejde 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. [62] [30] Den eneste kvantitative parameter som anvendes ved den nuværende metode er radiologiske fund, der ikke altid er indikative for patientens oplevelse af smerte [63]. Ved anvendelse af QST tilføjes hermed en kvantitativ målemetode som kan antyde udviklingen af kroniske postoperative smerter. Tilføjelsen af QST vil styrke vurderingsgrundlaget idet en beslutningsmetode, som bygger på både kvalitative og kvantitative observationer giver et

mere udførligt helhedsbillede end en beslutningsmetode som kun er bygget på den ene af de to slags observationer. [64]

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

1.7 Delkonklusion

I dette afsnit sammenfattes de vigtigste pointer fra TEC-analysen.

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 oftest undersøges ved anvendelse af mekanisk stimuli i form af tryk. Det er ikke vist at PPT, TSP og CPM som enkeltstående parametre kan anvendes til identificering af patienter med 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 af 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 med psykiske handicap fra undersøgelserne. Herudover kan patienters, både bevidste og ubevidste, bias påvirke undersøgelsesresultater. På trods af disse begrænsninger vil QST kunne styrke klinikerens vurderingsgrundlag. QST-undersøgelserne kan styrke vurderingsgrundlaget, idet der ved anvendelse af QST tilføjes en kvantitativ metode til klinikerens overvejende kvalitative metode.

I følgende afsnit vil sikkerhedsdomænet analyseres for de sikkerhedsmæssige risici, der kan være i sammenhæng med implementering af QST som supplement til klinikerens beslutningstagen omkring knæartrosepatienter. Det vil blive undersøgt om der eksisterer farer for patient eller bruger ved anvendelse af QST, samt om implementeringen vil kræve indførelse af bestemte sikkerhedsforanstaltninger.

2.1 Formål

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

Patientsikkerhed undersøges, da patienterne eksponeres for QST, hvorfor det er nødvendigt at kende eventuelle sikkerhedsrisici ved brugen af denne metode. Ligeledes undersøges brugersikkerhed i forhold til klinikerens.

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

2.2 HTA spørgsmål

Patientsikkerhed:

- Hvilke sikkerhedsmæssige patientrisici kan forekomme ved benyttelsen af QST-undersøgelserne, og hvordan forårsages disse?

Sikkerhedsforanstaltninger:

- Hvilke sikkerhedsforanstaltninger skal foretages ved benyttelsen af QST?

2.3 Metode

Til sikkerhedsafsnittet skal der hovedsageligt bruges kilder omhandlende QST-undersøgelsens effekt og eventuelle skader på forsøgspersoner. Studierne skal have fokus på rapporteringen af, hvordan teknologien påvirker forsøgspersonen, frem for hvordan teknologien fungerer, da dette er undersøgt i kapitel 1. Studier, der ikke søger at dokumentere effekten af påvirkning af forsøgspersoner, vil derfor ikke blive medtaget. Det blev i kapitel 1 bestemt at fokusere på

tre QST-undersøgelser: PPT, TSP og CMP, og undersøgelser ved mekanisk trykpåvirkning. For at vurdere hvorvidt disse undersøgelser er sikre for forsøgspersonen og klinikerens, er det nødvendigt at undersøge grænser for, hvad hud og muskelvæv kan modstå af mekanisk trykpåvirkning. Den fundne grænse skal sammenlignes med hvad en forsøgsperson kan blive udsat for ved en QST-undersøgelse for at kunne vurdere, om denne påvirkning kan påføre forsøgspersonen skade. Sikkerhedsforanstaltninger, som skal indføres for at opnå en sikker og pålidelig test, skal ligeledes undersøges. Dette gøres ved undersøgelse af forskellige typer af QST. Derfor vil der blive søgt efter studier, der sammenholder forskellige QST-systemer og protokoller for derudfra at kunne undersøge hvor i undersøgelsen, der kan opstå risiko for skader og hvordan disse kan forebygges. Ligeledes vil dette kunne give viden om, hvordan undersøgelsen kan sikres at være præcis og pålidelig. [49]

2.4 Patientsikkerhed

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

2.4.1 Sikkerhedsmæssige risici for patienter

Det er ifølge internationale retningslinjer for patientsikkerhed bestemt, at fagpersoner i bedste evne og hensigt skal behandle med patienters helbred som førsteprioritet [65]. Dette er en af mange retningslinjer, som har til formål at udbrede et internationalt dækkende budskab om, at der til enhver tid skal overvejes, hvorvidt en patient kan bringes i fare eller påføres skade, som resultat af behandling. Disse retningslinjer er således bestemt for, at sikre overholdelse af etiske principper i forhold til behandling af patienter eller ved forskning, der inddrager forsøgspersoner. Det fremgår desuden af internationale retningslinjer, at nationale retningslinjer for det pågældende land hvori behandlingen eller undersøgelsen udføres, skal overholdes. Det undersøges, hvorvidt QST kan implementeres på ortopædkirurgiske afdelinger i Region Nordjylland, bør det overvejes, om QST overholder internationale såvel som de danske retningslinjer for patientsikkerhed. [65]

QST påfører bevidst patienter smerte, hvoraf det undersøges, hvorvidt denne smerte er acceptabel i forhold til, om det pådrager patienten skader. Internationale retningslinjer proklamerer, at en given undersøgelse altid skal underlægges klinikerens viden og bevidsthed om at sikre patientens helbred, velfærd og rettigheder. Det pointeres ligeledes, at selvom forsknings primære mål er at finde ny viden, må forskningens formål aldrig overskygge patientsikkerheden. Udbytte heraf skal derfor altid være af større betydning end den sikkerhedsrisiko, det kan udsætte patienten for. [65] Dette betyder generelt, at det kan accepteres, at en patient udsættes for radioaktiv stråling, hvis det indgår som led i diagnosticering af en livstruende sygdom. I dette tilfælde overskygger risikoen ved undersøgelsen den risiko, som truer patientens helbred. De danske nationale kliniske retningslinjer (NKR) for patientsikkerhed er opsat af Sundhedsstyrelsen, og henvender sig primært det sundhedsfaglige personale indenfor den danske sundhedssektor. Her udgør retningslinjerne et sundhedsfagligt beslutningsværktøj, som skal sikre, at udredning, behandling, pleje og rehabiliteringen i sektoren er ensartet og af høj kvalitet. [66] [67] De danske retningslinjer skal således sikre, at en patient vil få behandling

af samme kvalitet ligegyldigt hvor i landet behandlingen foregår. Disse retningslinjer sikrer ligeledes, at viden deles mellem regioner sådan en patient altid vil modtage den bedst tilgængelige behandling. [66]

På baggrund af teknologianalysen i kapitel 1 er der udvalgt tre undersøgelsesparametre vedrørende QST, der undersøger PPT, TS og CPM. Disse tre QST-parametre udsætter patienten med mekanisk tryk. Det undersøges derfor, hvilke fysiske grænser hud og muskelvæv har overfor trykpåvirkning og hvornår et givent tryk kan medføre skade på kroppen.

Mekanisk trykpåvirkning

Ved mekanisk påvirkning af tryk vil materialer deformeres, hvis kraften overstiger deres flydegrænse. Materialet vil tilmed brydes, hvis kraftpåvirkningen fortsætter og overstiger brudstyrken. Materialer som hud og blødt væv har en vis form for elasticitet, men vil ligeledes deformeres ved en kraftpåvirkning og destrueres, når cellerne i kroppen ødelægges. Dette vil ses som blodansamlinger og eller sår på hud og væv. Skader som følge af tryk afhænger af størrelsen på kraften og arealet af området som påvirkes. Trykket følger forholdet $P = \frac{F}{A}$, hvor P er trykket, F er kraften og A er arealet som påvirkes. Et studie af Ní Annaidh et al., 2012 [68] 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 en studie af Jussila et al., 2005 [69], der undersøgte mulighederne for at finde en simulator for menneskehud til tests af skydevåben. For at kunne fungere som et brugbart alternativ skulle simulanten overholde nogle grænser, heriblandt en brudstyrke på $18 \pm 2 N/mm^2 = 18 MPa$. Ydermere har studier har undersøgt effekten af påvirkning af tryk over en længere periode. Sanders et al., 1995 [70] 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. [70] Nogle QST-protokoller anvender cuff-algometri til PPT-tests, hvor det påvirkede areal omhandler et større område end $1 cm^2$ som ved det håndholdte trykalgometre. Et studie af Graven-Nielsen et al., 2016 [71] anvender et cuff-algometer der dækker et op til $13 cm$ bredt område, hvor der er fastsat en maksimal trykgrænse på $100 kPa$. [71]

Overholdelse af skadegrænser

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

Ifølge Rolke et al., 2006 [72], som en del af QST-protokollen fra German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS), bliver en patient ved PPT-testen i en QST-undersøgelse, maksimalt udsat for et mekanisk tryk på $2000 kPa$ af et håndholdt algometer, på et område af $1 cm^2$. Dette er mindre end den påvirkningen på $21,6 \pm 8,4 MPa$, som vævet kunne modstå, som det blev fundet af Ní Annaidh et al., 2012 [68] og Jussila et al., 2005 [69]. Det er dog over

13kPa, som ifølge Sanders et al., 1995 [70] kan påføre muskel- og vævsskader. Dette er kun ved trykpåvirkning i seks timer, hvor trykpåvirkning ved QST-undersøgelsen kun tager omkring 40 sekunder [72]. Ved anvendelse af et cuff-almometer kan der påvirkes et større område af patienten, end ved et håndholdt trykalmometer. Dette er dog ikke et sikkerhedsmæssigt problem da trykpåvirkning stadig ikke overskrider den fastsatte grænse på 2000kPa som opsat af DFNS. Den største forskel kan ske i patientens opfattelse af påvirkningen, da denne ikke påvirkes på et lille område, som 1cm² ved håndholdt almometer, som ved et cuff-almometer som dækker hele vejen omkring et legeme.

2.5 Sikkerhedsforanstaltninger

Da det i ovenstående afsnit ikke blev fundet sikkerhedsrisici ved anvendelsen af QST-undersøgelserne, omhandler kommende afsnit kort de praktisk nødvendige tiltag for at kunne benytte QST.

2.5.1 Sikkerhedsforanstaltninger ved anvendelse af QST

Da der generelt ikke er farer forbundet med udførelsen af en QST-undersøgelse, skal der umiddelbart ikke udformes nogle sikkerhedsforanstaltninger i forhold benyttelsen heraf. Der er dog nogle praktiske tiltag der bør overvejes ved brugen. Det er væsentligt at klinikeren modtager vejledning fra producenten, med henblik på korrekt benyttelse af QST-udstyret. Undersøgelserne bør desuden foretages i et stille lokale, der er indrettet til formålet, således resultaterne af undersøgelsen ikke påvirkes af udefrakommende faktorer. Derudover bør den samme kliniker udføre både den primære og de eventuelt opfølgende undersøgelser, da dette sikrer, at disse bliver foretaget på samme måde hver gang. [73] Ved anvendelse af computerstyrede metoder til QST-undersøgelse, er udførelsen af undersøgelserne i højere grad automatiseret og dermed mere uafhængige af klinikeren [74]. Det kan dermed antages, at der skal tages færre sikkerhedsforanstaltninger i forhold til opnåelse af korrekte resultater.

2.6 Delkonklusion

Af QST-protokollen udarbejdet af DFNS fremgår det, at det maksimale mekaniske tryk, en patient bliver udsat for, er 2000kPa, hvilket overskrider grænsen for muskelskade fundet i studiet af Sanders et al., 1995 [70]. Da denne grænseværdi er fundet efter trykpåvirkning i seks timer og da QST-undersøgelsen udføres på cirka 40 sekunder vurderes det imidlertid, at der ikke vil opstå skader på patienter, og i så fald vil skaderne forbundet hermed vil være minimale. Dermed overholdes de nationale og internationale retningslinjer for patientsikkerhed, da det resultat, der opnås ved QST-undersøgelsen, bidrager til vurderingen af, hvorvidt patienten skal have foretaget en TKA-operation. Dette udbytte er af større betydning end de sikkerhedsmæssige risici, patienten udsættes for.

For at sikre, at balancen mellem udbytte og risici opretholdes, er det væsentligt at undersøgelsen udføres korrekt. Dette kræver nogle praktiske tiltag, hvilket omfatter vejledning fra producenter, korrekt indretning af lokale og at patienten konsulterer den samme kliniker gennem alle QST-undersøgelser. Computerstyrede metoder er mere automatiserede, hvorved det vurderes, at disse ligeledes vil kræve minimal indførelse af sikkerhedsforanstaltninger.

3.1 Formål

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

For at kunne vurdere virkningsgraden af QST er det nødvendigt at undersøge de gavnlige og ikke-gavnlige effekter ved brug af teknologien. Denne effektvurdering skal danne grundlag for forståelsen af, hvordan QST kan fungere som supplement til klinikerens beslutning. Ligeledes vil effekten af teknologien sammenholdes med de eventuelle sikkerhedsmæssige risici. Dette skal samlet bidrage til beslutningen om hvorvidt udbyttet af QST er tilstrækkelig i forhold til de sikkerhedsmæssige risici, og i hvilken grad QST kan benyttes som supplement.

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

3.2 HTA spørgsmål

Effekt og skade:

- Hvilke gavnlige effekter er der ved QST-undersøgelserne?
- Hvad er net-benefit af QST?

Nøjagtighed:

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

3.3 Metode

For at opnå viden om nøjagtigheden af QST, vil studier hvori teknologiens effektivitet dokumenteres blive taget i betragtning. Ved vurdering af virkningsgradens normale forhold,

kan det blive nødvendigt at undersøge om virkningsgraden kan extrapoleres fra virkning under optimale forhold til normale forhold. Litteratursøgningen er inspireret af PICO (Patient/Problem, Intervention, Comparison and Outcome). Dette betyder, at søgningen er afgrænset til kun at omhandle prædiktering af kroniske postoperative smerter efter TKA ved hjælp af de tre QST-parametre; PPT, TSP og CPM. Det blev foreslået, at disse parametre kan afvige fra normalen ved en række sygdomstilstande [25]. Studier omhandlende andre sygdomstilstande en artrose inkluderes ikke, da projektgruppen ikke har fundet evidens for, at disse resultater uden videre kan generaliseres til TKA-patienter.

3.4 Det nye kristine har skrevet

3.5 Nøjagtighed

I følgende afsnit vil QST-undersøgelsesernes nøjagtighed blive beskrevet, både i dets resultater, men også i forhold til teknologiens reliabilitet. Dette er for at kunne vurdere egentheden af QST-undersøgelserne, som et brugbart supplement.

3.5.1 Patientgruppering på baggrund af QST-resultater

Det forsøges at skabe en præoperativ smerteprofil som indikerer hvorvidt en patient er disponeret for at udvikle kroniske postoperative smerter. Som nævnt i afsnit ?? er der en indikation på at nedsat PPT, forhøjet TSP og nedsat CPM er de diagnostisk relevante QST-parametre, til at kunne skabe den omtalte smerteprofil.

Studiet af Suokas et al., 2012 [42] har undersøgt forskellige studiers PPT-resultater opnået igennem, raske kontrolgrupper og grupper som lider af knæartrose. PPT-resultatet heraf er gennemsnittet og stammer fra forskellige anatomiske placeringer, eksempelvis, på det påvirkede knæ, under det påvirkede knæ samt væk fra det påvirkede knæ. Patientgruppen som lider af knæartrose, opnåede følgende PPT resultater, 177 kPa (± 98) til 512 kPa (± 221), hvilket var lavere end hos den raske kontrolgruppe. Den raske kontrolgruppe opnåede resultaterne imellem 333 kPa (± 82) og 1098 kPa (± 199). [42] Denne indikation er ligeledes påvist i studiet af Wylde et al., 2013 [54], som testede PPT på det påvirkede knæ, samt på underarmen. De raske forsøgspersoner opnåede i gennemsnit PPT-resultater på henholdsvis 405 kPa på knæet og 339 kPa på underarmen. Knæartrosepatienterne havde som i studiet af Suokas et al., 2012 [42], ligeledes lavere PPT-resultater end de raske. PPT-resultaterne var henholdsvis 155 kPa på knæet og 171 kPa på underarmen. [54]

Studie	Kontrol patientgruppe: PPT [kPa]	Knæartrose patientgruppe: PPT [kPa]
Suokas et al., 2012 [42]	333 (± 82) til 1098 (± 199)	177 (± 98) til 512 (± 221)
Wylde et al., 2013 [54]	405 (knæ) og 339 (underarmen)	155 (knæ) og 171 (underarmen)

Tabel 3.1: I tabellen ses resultaterne vedrørende PPT-målinger på henholdsvis raske person og knæartrose patienter.

Resultaterne præsenteret i studiet Suokas et al., 2012 [42] og Wylde et al., 2013 [54], som ses i tabel 3.1, viser at der imellem raske og knæartrosepatienter er en signifikant forskel af PPT-resultater. Der ses heraf en tendens til at knæartrosepatienterne kan modstå mindre tryk førend sensationen af stimuliet opfattes som værende smerte, end raske personer.

QST bliver ligeledes benyttet af Petersen et al., 2015 [8] og Wright et al., 2015 [75], men til at undersøge forskellen af PPT-resultater knæartrosepatienter imellem. Wright et al., 2015 [75] inddelte patienterne som havde undergået TKA i grupperinger; en gruppering med moderat til kraftig smerte (Gruppe A) og en gruppering uden smerter (Gruppe B). Gruppe A havde gennemsnitligt PPT resultater henholdsvis ved knæet på 282 kPa og ved den distale albue på 314 kPa. Gruppe B havde gennemsnitligt PPT-resultater ved knæet på 416 kPa og ved den distale albue på 454 kPa. Studiet af Petersen et al., 2015 [8] vidste ikke samme grad af spredning i resultaterne imellem grupperingen med høje og lave kroniske postoperativ smerte, men vidste ligeledes samme tendens grupperingerne imellem. Grupperingen med lave kroniske postoperative smerter havde omtrent et PPT-resultat ved det påvirkede knæ på 600 ± 25 kPa, og på armen omkring 460 ± 10 kPa. Grupperingen med høje kroniske postoperative smerter havde omtrent et PPT-resultat ved det påvirkede knæ på 550 ± 50 kPa, og på armen 460 ± 20 kPa. [8]

Studie	Lav smerte gruppe: PPT [kPa]	Høj smerte gruppe: PPT [kPa]
Wright et al., 2015 [75]	416 (knæ) og 454 (albue)	282 (knæ) og 314 (albue)
Petersen et al., 2015 [8]	600 ± 25 (knæ) og 460 ± 10 (arm)	550 ± 50 (knæ) og 460 ± 20 (arm)

Tabel 3.2: I tabellen ses resultaterne vedrørende PPT-målinger på henholdsvis en gruppering med lave og høje kroniske postoperative smerter.

Resultaterne præsenteret i studiet Wright et al., 2015 [75] og Petersen et al., 2015 [8], som ses i tabel 3.2, viser at der blandt knæartrosepatienter med forskellige grad af kronisk postoperativ smerter, er en forskel i deres PPT-resultater. På baggrund af resultaterne opnår knæartrosepatienter med høje kroniske postoperative smerter, lavere PPT-resultater, end grupperingen med lave kroniske postoperative smerter. [75] [8]

I studiet af [?] undersøges forskellige smertemodulerings egenskaber til at kunne danne patientgrupperingen vedrørende kroniske smerter. Studiet undersøger påvirkningen af QST-parametrene TSP og CPM, på kroniske smertepatienter. Resultaterne fra studiet viser at de kvindelige patienter med nedsat CPM faldt $-11,6 \pm 19,3$ % fra det først målte PPT-resultat, og at de mandlige patienter med nedsat CPM faldt $-3,6 \pm 17$ % 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 [8,9] stimuli respons og VAS1 bestod af gennemsnittet af [1,...,4] stimuli respons. Resultaterne for både de kvindelige og mandlige patienter med faciliteret TSP var en VAS-ratio på $1,7 \pm 0,4$. Faciliteret TSP og nedsat CPM er påvist at kunne prædiktere kroniske smerte hos patienter der har gennemgået torakotomi og abdominal kirurgi. [?]

Studier af Petersen et al., 2016 [25] og Petersen et al., 2015 [8] er det undersøgt hvordan TSP og CPM har indflydelse på en patients kroniske postoperative smerter. I studiet af Petersen et al., 2016 [25] blev det bekræftet at patienter med faciliteret TSP og nedsat CPM var den patientgruppering med fleste kroniske postoperative smerter. I studiet blev det arbitrært bestemt at faciliteret TSP var resultater over gennemsnittet, og at nedsat CPM var resultater under gennemsnit. CPM blev i studiet bestemt ved at trække PPT-resultat fra CPM-målingen fra det målte PPT-resultat forud for testen, og var gennemsnitligt $5,40 \pm 1,05$ kPa. Grupperingen med nedsat CPM havde gennemsnitligt resultatet $-2 \pm 0,5$ kPa. TSP blev i studiet bestemt ved at trække VAS2 som værende gennemsnittet af måling [8,...,10] fra VAS1

som værende gennemsnittet af måling [1,...,4] og var $1,55 \pm 0,17$. Grupperingen med faciliteret TSP havde gennemsnitligt resultatet $3 \pm 0,5$.

Studie	Gruppering med nedsat CPM	Gruppering med faciliteret TSP
? , ? [?]]	$-11,6 \pm 19,3$ % (kvinder) $-3,6 \pm 17$ % (mænd)	$1,7 \pm 0,4$ (kvinder og mænd)
Petersen et al., 2016 [25]	$-2 \pm 0,5$ kPa	$3 \pm 0,5$

Tabel 3.3: I tabellen ses resultaterne vedrørende CPM og TSP målinger på gruppering med nedsat CPM og faciliteret TSP.

Resultaterne præsenteret i studiet ? , ? [?]] og Petersen et al., 2016 [25], som ses i tabel ??, viser at kroniske smertepatienter har nedsat CPM og faciliteret TSP. Det påvises i studierne at patienter med disse tilstand har signifikant flere kroniske smerter. [?]] [25]

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

3.5.2 Repeterbarhed for QST

I et studie af Graven-Nielsen et al., 2015 [74] er repeterbarheden for manuelt udførte PPT-undersøgelser blevet undersøgt. De 136 forsøgspersoner, der indgik i studiet, blev undersøgt ved brug af et trykalgometer fra Samedic. Forsøget blev udført på låret (quadriceps) og på overarmen (biceps brachii) i forsøgspersonernes dominante side. Studiet var struktureret i to sessioner med minimum en uges mellemrum. Forsøgets resultater viste, at inter-korrelationskoefficienten (ICC) mellem de målte data for de to sessioner var 0,89 for ben og 0,87 arme. Begge disse værdier er i studiet defineret som værende høje, da de overskrider den fastsatte tærskelværdi på 0,75. Analysen af resultaterne viste endvidere en bias både for ben og arme i form af en forskel mellem de beregnede middelværdier for de to sessioner. Det samme studie undersøgte repeterbarheden for PPT-undersøgelser udført med computerstyret cuff-almometri. Til denne undersøgelse blev et cuff-almometer fra Nocitech placeret henholdsvis omkring læggen og overarmen i den non-dominante side. Forsøgspersonerne skulle under forsøget kvantificere deres smerte ved hjælp af en elektronisk VAS-tabel. Når smerten blev uudholdelig skulle forsøgspersonerne selv trykke på en knap, der stoppede trykpåvirkningen i cuff-almometeret, hvorefter forsøget var afsluttet. Resultaterne viste en interkorrelationskoefficient på 0,79 for benet og 0,85 for armen, hvilket igen i dette studie er defineret som høje korrelationer. Ligesom for den manuelle PPT-undersøgelse viste dette forsøg en systemisk fejl mellem de to sessioner, men kun for målingerne på armen.

I et litteraturstudie af Kennedy et al., 2016 [76] blev repeterbarheden for CPM-undersøgelser på forskellige områder af kroppen analyseret. Analysen var baseret på 10 studier, hvoraf fem studier anvendte PPT som teststimuli. Typen af konditionerede stimuli varierede imellem de fem studier. I et studie blev den opfølgende test lavet under samme session som den primære, imens der i tre andre studier blev udført en opfølgende test i løbet af to til ti 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 [76] opdelte studierne resultater i henholdsvis repeterbarhed for teststimuli og for konditioneret stimuli. Det fremgår, for forsøgene, hvor den opfølgende test er udført i samme session som den primære, at ICC ligger på 0,82-0,87 for teststimuli (PPT), hvilket overskrider grænsen for høj korrelation på 0,75. For studierne, der har afholdt to uafhængige sessioner ligger ICC i intervallet 0,65-0,79 og defineres derfor som værende god til høj. For de konditionerede stimuli, hvor den opfølgende test blev lavet i samme session som den primære, lå ICC på 0,60-0,94. For studierne, der udførte den opfølgende test i en separat session var ICC i intervallet 0,61-0,82.

Et studie af Imai et al., 2016 [77] undersøgte ligeledes, hvordan CPM-undersøgelsers repeterbarhed påvirkes ved ændring af test- og konditionerede stimuli. I studiet indgik 26 raske mænd. Hver forsøgsperson gennemgik to identiske sessioner med højst 3 ugers mellemrum. Der blev anvendt fire forskellige typer teststimuli, hvoraf de to var baseret på tryk (manuel og cuff-almometri). Trykket blev påført med et algometer fra Somedic og en cuff fra Nocitech. Både det håndholdte og cuff-almometeret var placeret på underbenet ved forsøgene. Den konditionerede stimuli blev påført kontralateralt for teststimuli og var udgjort af cold pressor threshold (CPT) og cuff-almometeret. I studiet er ICC-værdierne for forsøgene med trykbaseret teststimuli henholdsvis 0,49 og 0,44 for CPT, mens de for cuff-almometri er 0,04 og 0,53.

I studiet af Graven-Nielsen et al., 2015 [74] blev TSP undersøgt i forlængelse af de cuffbaserede tests af PPT og smertetolerance (PTT). Undersøgelsen foregik ved at cuff-almometeret blev pustet op til et tryk svarende til den fundne smertetolerance 10 gange af to sekunders varighed. Resultaterne for studiet viste en ICC på 0,60 for benet og 0,43 for armen.

Flere studier har undersøgt repeterbarheden for udførelsen af PPT- TSP- og CPM-undersøgelser. På baggrund af resultaterne kan det ses, at der generelt forekommer en høj ICC for PPT-undersøgelser baseret på de definerede tærskelværdier i de respektive studier. For CPM-undersøgelser forekommer der generelt en større variation i resultaterne. ICC-værdierne for TSP fundet af Graven-Nielsen et al., 2015 [74] er i intervallet middel til god, men dette resultat kan med fordel underbygges af flere studier.

Det er ligeledes væsentligt for vurderingen af den samlede behandling, hvilke tiltag der er mulige, og hvor stor effekten er af disse, hvis QST kan identificere patienter som har en forhøjet risiko for at udvikle kronisk smerte efter en TKA-operation.

3.6 Delkonklusion

Det er af væsentlig betydning at tage i betragtning, at de fundne studier har undersøgt virkningsgraden for QST under forskningsmæssige forhold. Flere af de undersøgte studier har vist, at der statistisk set er en sammenhæng mellem de undersøgte prædiktorer, og kroniske smerte efter TKA-operation. Det er dog karakteristisk for studierne, at der foreligger divergerende resultater, og at der generelt er en ringe korrelation mellem de undersøgte parametre og forekomst af kronisk smerte efter TKA-operation. Det har heller ikke være

muligt, at opspore konkrete tal i forhold til specificitet og sensitivitet, i forhold til at kunne vurdere den kliniske effekt af QST, og dermed kunne vurdere det diagnostiske potentiale for teknologien. Dette skal betragtes i lyset af manglen på egentlige tærskelværdier for hvornår man definerer en patient som en kronisk smerte patient, men også for hvorledes man definerer en patient til at have faciliteret TSP eller svækket CPM. Det giver også anledning til bekymring, i forhold til i hvor høj grad resultaterne kan overføres fra forskningsregi til daglig praksis. I denne analyse blev der generelt fundet en god repeterbarhed for måling af PPT. Resultaterne for TSP- og CPM-parametrene havde dog en højere grad af spredning i resultaterne. Det er dog essentielt at understrege, at QST i forhold til prædiktation af kronisk postoperativ smerte, er en teknologi der stadig er under afprøvning og udvikling, og de lovende indikationer som er vist i studierne skal replikeres for at kunne cementere den kliniske effektivitet af QST.

Omkostninger og økonomisk evaluering (ECO)

4

4.1 Formål

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

Herudover undersøges de økonomiske omkostninger ved QST i forhold til effekten. Udbyttet ved anvendelsen af QST sættes dermed op mod omkostningerne heraf. Denne sammenligning, bidrager til at danne grundlag for en vægtning af de økonomiske konsekvenser kontra effekt, ved implementering og brug af QST.

Ved implementering af QST vil der ske økonomiske ændringer, og dermed opstår der en problematik omhandlende ressourcudnyttelse. Hvortil den økonomiske byrde tilhører, afhænger af hvorvidt implementeringen foregår på regionalt eller nationalt plan. For at kunne vurdere den egentlige budgetpåvirkning er det nødvendigt at kende omfanget af omkostningerne relateret til implementeringen og brugen af QST.

4.2 HTA spørgsmål

Teknologiens effekt ift omkostninger:

- Hvad indebærer omkostningerne kontra effekt ved indførelsen af QST? (Cost effectiveness) E0006

Ressourcudnyttelse

- Hvordan vil implementeringen af teknologien påvirke regionens budget? G0007, F0012

4.3 Metode

Vidensindsamlingen til besvarelse af det økonomiske domæne vil foregå ved at søge efter materiale igennem HTA/MTV agenturer, i relevante sundhedssystemer og sundhedsudbydere. Herunder databaser såsom Statistikbanken og Sundhedsdatastyrelsen. Hvilket HTA-spørgsmål der ønskes besvares er afhængig af, hvilke databaser der undersøges. Ved en analyse af ECO benyttes der tre typer af litteratur, review af publiceret økonomisk evidens, reviews af eksisterende økonomiske evalueringer og *de Novo* økonomiske evalueringer. For at udvælge de relevante analyser til ECO må det tages højde for tre faktorer; Meningen med den økonomiske evaluering, tilgængeligheden af brugbar data samt guidelines for de enkelte ECO-analyser. For en evaluering af QST er det fundet relevant at benytte; (CEA)og (BIA) analyser.

Disse giver et billede af QST omkostninger målt i monetære enheder, samt at redegøre for tilbagebetalingstiden for hele implementeringen og dennes indvirkning på hospitalets budget. Når resultater fra de forskellige analyser forelægges må det siden hen vurderes transferabiliteten mellem afdelinger/regioner med videre. Det vil ved en analyse af ECO domænet være nødvendigt at foretage antagelser og simplificeringer, såfremt der ikke foreligger præcise tal, der er nødvendige for den pågældende analyse. Antagelser lavet i forbindelse med analyserne vil blive udført på en sådan måde at de fremstår transparente for ikke at virke misvisende.

4.4 Teknologiens effekt ift omkostninger

Her skal der være et kursiv afsnit

Hvad indebærer omkostningerne ved indførelsen af teknologien som supplement til klinikerens beslutning?

Til besvarelse af spørgsmålet er en større mængde litteratur gennemgået, hvoraf resultatet af litteratursøgningen ikke var tilfredsstillende. Det fastslås at grundet den begrænsede benyttelse af QST foreligger der begrænsede økonomiske analyser der netop belyser den ønskede problemstilling. Der må derfor stilles yderligere uddybende spørgsmål for at danne grundlag for en estimeret udgift ved implementering af QST. Det forventes at svar på spørgsmålene må findes hos producenter, samt andet grå litteratur, med det forbehold at resultatet må blive en estimeret omkostning.

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

Uddybende spørgsmål

- Hvad er indkøbsprisen på QST udstyr?
- Hvad kræver det at benytte QST udstyr?
- Hvad er vedligeholdelses udgifter ifm QST udstyr?

For at få en idé om etableringsomkostningerne for QST udstyr er der blevet taget kontakt til hhv. *Medoc*, *Somedic* og *Nocitech* der er leverandører af udstyr. I den forbindelse er der indhentet indkøbspriser, driftsomkostninger samt bruger specifikationer i forhold til hvad det kræves at benytte udstyret. Med etablering- og brugsomkostninger fastslået er det sammenholdt med patient flow muligt at estimere meromkostningen forbundet med implementeringen af QST som et supplement til klinikernes beslutning om endelig indstilling til TKA - behandling.

4.4.1 Produkt specifikke omkostninger

I det følgende afsnit, listes og udregnes omkostninger forbundet med udgifterne for implementeringen af forskellige QST produkter. Priserne er stillet til rådighed af producenter og leverandører af det pågældende udstyr.

Omkostninger for implementering af Nocitech

Fra Nocitech er der oplyst følgende priser, hvor fra der er lavet estimeringer i forhold til antallet af patienter der indstilles til TKA operation. Priserne listet er for Trykaglomeret der måler Stimulus-Response (Pain Detection Threshold + Pain Tolerance Threshold), TSP + CPM).

- Listepriis: 125.000 DKK
- 2 stk. Cuff i alt 1600DKK pr 200 Måling.
- Undersøgelses tid, ca. 15-20 min.
- Der skal påregnes en halv dag pr person til oplæring.

Tal fra Dansk Knæalloplastikregister Årsrapport 2016 viser at antallet af primære TKA operationer i region nordjylland ligger i omegnen af 500-600 alloplastikker årligt.[5]

Med udgangspunkt i 600 patienter vil det koste Region Nordjylland: 4.800DKK for materialer for uden indkøbsprisen og ca. 58.500 i lønomkostninger, her regnes der med omkostninger til sygeplejerskelønninger på 292,21DKK pr time.[78][?]

Da der i RN laves TKA-operationer på flere afdelinger, kan implementerings omkostningerne varierer alt efter på hvor mange afdelinger QST skal implementeres.

Da største delen af primære TKA-operationer udføres i henholdsvis Farsø og Frederikshavn er de økonomiskeomkostninger beregnet ud fra en implementering på disse to afdelinger. Hvor den samlede udgift beløber sig på: 313.300 DKK, her er ikke påregnet uddannelse af operatører eller mertid til lægefagligvurdering.

Omkostninger for implementering af Medoc

Fra Cephalon, der er leverandør af Medoc udstyr i Danmark er oplyst priser på Algomed fra Medoc, der er et computer styret trykalgometer.

Algometeret kan benyttes både alenestående eller sammen med Medoc hovede software, som er inkluderet i prisen. Softwaren muliggøre realtids monetorering af trykket, hvorved et ensartet tryk kan opnås.

- Listepriis: 37.391,00 DKK ex. moms

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 i ca. 133.300DKK her er ikke påregnet uddannelse af operatører eller mertid til lægefagligvurdering.

4.4.2 Økonomisk påvirkning

Den økonomiske påvirkning af en implementering af QST som et redskab i klinikerens arsenal af diagnosticeringsmetoder, er en besparelse i form af antallet af totale knæalloplastikker undgået ved fravælgelse af operationen. Hvis patienten har en positiv QST test og dermed vil være i risiko gruppe for at få kroniske smerter efter en operation, vil det ikke være etisk **ref etik** korrekt at foretage operationen. Der med vil der afhængigt af operationernes

omkostninger og QST undersøgelsens evne til at finde patienterne i risikogruppe være en besparelse i form af et mindre antal TKA-operationer. I følge sundsstyrelsens DRG-takster for 2016 er omkostningerne forbundet med en TKA operation i omegnen af 72.000 til 110.000 DKK alt afhængigt af om der er tale om primære- eller revisionsoperationer.[?]

4.4.3 Cost-effectiveness

Da der **Her skal reference til effektivitets afsnittet** i litteraturen ikke findes konkrete evidens for sensitiviteten og specificiteten må der her laves antagelser for at kunne estimere cost-effekten.

For at stille et eksempel op antages to senarier:

Første senarie har QST en prædiktionsrate på 0,5 dvs. det vil svare til at kastete en mønt om man vil blive klassificeret som disponeret for postoperative smerter eller ej.

Det andet senarie vil tage udgangspunkt i en perfekt prædiktionsrate på 1 altså her vil alle patienter blive klassificeret korrekt, hvilket vil resultere i den maksimale reduktion af kroniske smerte patienter.

Med udgangspunkt i tallene fra RN vil op mod 20% af de 600 årligt TKA opererede være kroniske smerte patienter **Refferet til indledning/prævalence**.

Ved første senarie vil det resultere i 60 smerte patienter mens det i andet senarie vil være 120 færre kroniske smerte patienter.

Det vil udmønte sig i en besparelse for RN på mellem 4.3 og 8.6 millioner kroner om året i sparrede alloplastikoperationer.

Altså vil en investering i QST udstyr, såfremt de fremlagte forbehold er gældende, kunne betyde at for at identificere én patient som i risikogruppe for at få kroniske smerter post TKA med QST. Vil en anstået omkostning ligge imellem 2600 til 5200DKK med udstyr fra Nocitech og 1110 til 2220 DKK for Medoc systemet, afhængig af præcisionen af udstyret.

4.5 Ressourceudnyttelse

Ved en implementering af en metode eller et produkt på en afdeling er det på bekostning af yderligere udgifter. I det følgende afsnit vil det vurderes hvorvidt en implementering af QST vil påvirke budgettet for sundhedsområdet i Region Nordjylland. Her under om det vil have nogle konsekvenser i form af patientens evne til at arbejde.

4.5.1 Hvordan vil implementeringen af teknologien påvirke regionens budget?

I RN er budget for sundhedsområdet 11 milliarder kroner, hvilket udgør 90% af regionens samlede økonomi. [79] Der er i følge Region Nordjylland, 2016 [79] afsat yderligere 70 millioner kroner som regionsrådet kan disponere over til nye initiativer og øvrige merudgifter. Herudover er der tilført 55 millioner DKK til nationalt iværksatte initiativer. Altså i alt 125 millioner kroner som yderligere er tilføjet i budgettet 2017.

Såfremt regionen ønsker at implementere QST på de relevante afdelinger vil den økonomiske konsekvens være som følger. Afhængig af implementerings-, uddannelses- og brugsomkostningerne 4.4.1 af det valgte udstyr vil det påvirke regionens budget forskelligt. Overordnet vil den største udgift ikke ligge i implementeringen af udstyret, men derimod lønomkostninger til personalet. Det vil derfor være op til RN at bestemme om den øgede udgift vil være fordelagtig i forhold til den besparelse man på sigt vil kunne opnå.

Hvad angår tabt arbejdsfortjeneste og udgifter forbundet med kroniske smerte patienter i forhold til har en undersøgelse USA estimeres patienter med Reumatoid artrit til at koste mellem \$500 til \$35.400 med en gennemsnitlig omkostning på \$12.900 til \$18.833 om året (1988-1997 USD), her er ikke medregnet operationsomkostningerne.[80]. I Danmark er det estimeret at der hvert år tabes 1 million arbejdsdage som et resultat af kronisk smerte.[81] Mens der i 2003/4 i USA estimeres en økonomisk påvirkning på \$7.1 milliarder USD hvor af 66% af disse var tilskønnet 38% af arbejderne med smerte eksacerbationer. [82] Ved at fravælge en TKA-operation til en patient som vil være i høj risiko for at få kroniske postoperative smerter, vil der kunne findes besparelser i form af kroniske smertepatienter. Dette er dog ikke inden for skopet af denne analyse.

4.6 Sammendragning

Afhængigt af produktionsraten for QST undersøgelsen, vil der i Region Nordjylland med en beskeden pr patient udgift på 2600-5200DKK(Nocitech) og 1110-2220DKK (Medoc) kunne spares op mod 4.3 til 8.6 millioner kroner i operationsomkostninger . Gevinsten i form af returnering til arbejdsmarkedet, såfremt patienten har været sygemeldt vil formegentlig være af mindre karakter da i følge Holmberg et al., 2015 [83] er størstedelen af patientgruppen i slutningen/på vej ud af arbejdsmarkedet, det er således på dette baggrund ikke mulige at vurderer en økonomiske besparelse for implementeringen af QST-undersøgelsen som følger af genvundet arbejdskraft men en besparelse vil være at finde i et reduceret antal primære TKA-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.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3289991&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
- [2] Søren Brostrøm. *Knæartrose - nationale kliniske retningslinjer og faglige visitationsretningslinjer*. 2012. ISBN 978-87-7104-442-3.
- [3] Torben Schroder. *Basisbog i medicin og kirugi 5. udgave*. 2012.
- [4] Esben Maulengracht Flachs, Louise Eriksen, and Mette Bjerrum Koch. *Sygdomsbyrden i danmark*. 2015.
- [5] Anders Odgaard and Gentofte Hospital. *Dansk Knæalloplastikregister, Årsrapport 2016*. 2016.
- [6] DKR. *Dansk Knæalloplastik Register*. 2011. ISBN 9788799336432.
- [7] Martin Lind. *Artrose, Knæ*, 2016. URL <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/ortopaedi/tilstande-og-sygdomme/knae/artrose-knae/>.
- [8] 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.
- [9] V I Sakellariou, L A Poultsides, 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 <http://www.isinet.com/doi/10.3928/01477447-20151228-06>.
- [10] 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>.
- [11] 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.

- [12] Finn Bojsen Møller. *Bevægeapparatets anatomi*. Gyldendal Akademisk, 12 edition, 2001. ISBN 9788762803077.
- [13] Adobe Stock. URL <https://stock.adobe.com/dk/>.
- [14] 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.
- [15] 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>.
- [16] Søren T. Skou, Roos E.M., Laursen M.B., Rathleff M.S., Arendt-Nielsen L., and Simonsen O. A Randomized, Controlled Trial of Total Knee Replacement. *New England Journal of Medicine*, 373(17):1597–1606, 2015. ISSN 1533-4406. doi: 10.1056/NEJMoa1505467. URL [http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1505467\\$\\delimiter"026E30F\\$nhhttp://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS{&}PAGE=reference{&}D=emed13{&}NEWS=N{&}AN=2015469720\\$\\delimiter"026E30F\\$nhhttp://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS{&}PAGE=reference{&}D=emed13{&}NEWS=N{&}AN=26488691](http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1505467$\\delimiter).
- [17] ROBODOC®. Prosthetic Implants. URL <http://www.robodoc.com/patient{ }about{ }faqs.html>.
- [18] 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.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4295696{&}tool=pmcentrez{&}rendertype=abstract>.
- [19] The Stone Clinic. Total knee replacement surgical technique. URL <http://www.stoneclinic.com/tkrillustration>.
- [20] 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.
- [21] Amiram Carmon. *Classification of chronic pain*. 1994. ISBN 0931092051.
- [22] Bartholomew EF Martini FH, Nath JL. *Fundamental of Anatomy and Physiology*. Pearson, 9th edition, 2012. ISBN 9780321709332. doi: 10.1017/CBO9781107415324.004.
- [23] Jørgen B. Dahl, Lars Arendt-Nielsen, and Troels Staehelin Jensen. *Smerter (Baggrund, Evidens, Behandling)*. 3 udgave edition, 2013. ISBN 9788777497032.
- [24] 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.

- [25] 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=00006396-9000000000-99581>.
- [26] 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>.
- [27] 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>.
- [28] 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.
- [29] 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>.
- [30] 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>.
- [31] 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.
- [32] 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.
- [33] 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.
- [34] Wolfgang Walz. *fMRI techniques and protocols, Chapter 1*. 2009. ISBN 9781603279185.

- [35] Laice Glover. Why Does an MRI Cost So Darn Much?, 2014. URL <http://time.com/money/2995166/why-does-mri-cost-so-much/>.
- [36] 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.
- [37] 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>.
- [38] 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>.
- [39] David Yarnitsky and Michal Granot. *Handbook of Clinical Neurology, Chapter: Quantitative Sensory Testing*, volume 81. PAIN, 81 edition, 2006. ISBN 978-0-444-51901-6. doi: 10.1016/S0072-9752(06)80031-X. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18808849>~~\$\delimiter"026E30F\$~~<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S007297520680031X>.
- [40] NociTech. Cuff Pressure Algometry, 2016. URL <http://nocitech.com/technology.html>.
- [41] 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. Hüge, 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.
- [42] 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>.
- [43] 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.
- [44] 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.
- [45] Biosemi. How much does a BioSemi biopotential measurement system cost?, 2016. URL <http://www.biosemi.com/faq/prices.htm>.
- [46] Andrew J. Robinson and Lynn Snyder-Mackler. *Clinical Electrophysiology*. 2008.
- [47] 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.
- [48] Gigtforeningen. Fibromyalgi – årsager, symptomer og behandling, 2016. URL <https://www.gigtforeningen.dk/viden-om-gigt/diagnoser/fibromyalgi/>.
- [49] 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.
- [50] 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-#.
- [51] 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.
- [52] R Zaslansky and D Yarnitsky. Clinical applications of quantitative sensory testing (QST). *Journal of Neurological Sciences*, 153(2):215–238, 1998. ISSN 0022-510X. doi: S0022-510X(97)00293-1[pil]. URL [http://ac.els-cdn.com/S0022510X97002931/1-s2.0-S0022510X97002931-main.pdf?_tid=fce4f862-65e3-11e6-9300-00000aab0f6c&acdnat=1471594235\[_\]488877b84eac51e4ebbe77e513215590](http://ac.els-cdn.com/S0022510X97002931/1-s2.0-S0022510X97002931-main.pdf?_tid=fce4f862-65e3-11e6-9300-00000aab0f6c&acdnat=1471594235[_]488877b84eac51e4ebbe77e513215590).
- [53] 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>.
- [54] 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>.
- [55] 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=](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.
- [56] H N Mjöbo, A. Rudin, P R Nielsen, and M U Werner. Postoperative pain prediction: A systematic review of preoperative experimental pain studies. *Pain Practice*, 9(6): 148–149, 2009. ISSN 1530-7085. URL [http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord{&}from=export{&}id=L70207406\\$\delimiter"026E30F\\$http://dx.doi.org/10.1111/j.1533-2500.2009.00267.x\\$\delimiter"026E30F\\$http://sfx.library.uu.nl/utrecht?sid=EMBASE{&}issn=15307085{&}id=doi:10.1111/j.1533-2500.2009.00267.x{&}atitle=Postoperative+](http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord{&}from=export{&}id=L70207406$\delimiter).
- [57] 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.
- [58] 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>.
- [59] 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>.
- [60] 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>.
- [61] 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.
- [62] 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].
- [63] 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.
- [64] S. Grønmo. Kvalitative og kvantitative metoder I. (1):85–91, 2012.
- [65] 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/>.
- [66] Sundhedsstyrelsen. Nationale Kliniske Retningslinjer. pages 1–2, 2016. URL <https://sundhedsstyrelsen.dk/da/sundhed/kvalitet-og-retningslinjer/{~}/media/382DCD3C38B54200823EB20DFF6DBD0D.ashx>.
- [67] Sundhedsstyrelsen. Kommissorium for udarbejdelse af nationale kliniske retningslinjer. (4):1–4, 2012. URL <https://sundhedsstyrelsen.dk/da/sundhed/kvalitet-og-retningslinjer/{~}/media/EA5CFD60216C4DAA9102C21DF6C121D1.ashx>.
- [68] 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>.
- [69] 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.
- [70] J E Sanders, B S Goldstein, and D F Leotta. Skin response to mechanical stress: adaptation rather than breakdown—a review of the literature. *Journal of rehabilitation research and development*, 32(3):214–226, 1995. ISSN 0748-7711.
- [71] T. Graven-Nielsen, M. Izumi, K. K. Petersen, and L. Arendt-Nielsen. European Journal of Pain USER-INDEPENDENT ASSESSMENT OF CONDITIONING PAIN MODULATION BY. *EJP*, pages 1–10, 2016. ISSN 10903801. doi: 10.1002/ejp.958.
- [72] 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.
- [73] M E Shy, E M Frohman, Y T So, J C Arezzo, D R Cornblath, M J Giuliani, J C Kincaid, J L Ochoa, G J Parry, and L H Weimer. Quantitative sensory testing: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 60(6):898–904, 2003. ISSN 1526-632X. doi: 10.1212/01.WNL.0000058546.16985.11. URL <http://www.neurology.org/content/60/6/898.full.pdf>.
- [74] 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.
- [75] 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.
- [76] 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=00006396-900000000-99437>.
- [77] 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>.
- [78] DST.dk. URL <http://www.statistikbanken.dk/statbank5a/SelectVarVal/saveelections.asp>.
- [79] Region Nordjylland. Budgetaftale 2017 -. 2016.
- [80] D C Turk. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of treatments for patients with chronic pain. *Clin J Pain*, 18(6):355–365, 2002. ISSN 0749-8047 (Print) 0749-8047 (Linking). doi: 10.1097/00002508-200211000-00003. URL http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve{&}db=PubMed{&}dopt=Citation{&}list_{_}uids=12441829.
- [81] Jørgen Eriksen, Per Sjøgren, Eduardo Bruera, Ola Ekholm, and Niels K. Rasmussen. Critical issues on opioids in chronic non-cancer pain: An epidemiological study. *Pain*, 125(1-2):172–179, 2006. ISSN 03043959. doi: 10.1016/j.pain.2006.06.009.
- [82] Ceri J Phillips. The Cost and Burden of Chronic Pain. *Reviews in pain*, 3(1):2–5, 2009. ISSN 2049-4637. doi: 10.1177/204946370900300102. URL [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26526940\\$\\delimiter"026E30F\\$nhhttp://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC4590036](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26526940$\\delimiter).
- [83] Teresa Holmberg, Mikala Josefine Poulsen, and Michael Davidsen. *Muskel- og skeletlidelser i Danmark. Nøgletal 2015*. 2015. ISBN 9788778993038. URL http://www.si-folkesundhed.dk/upload/rapport_{_}n{T1\oe}gletal_{_}gigtforeningen_{_}november.pdf.