

---

---

Statusseminar omhandlende:  
Analyse af faktorer afgørende for kroniske  
postoperative smerter efter indsættelse af TKA

Projektrapport 5. semester

---

---

## Indholdsfortegnelse

---

<b>Kapitel 1</b>	<b>Introduktion</b>	<b>1</b>
1.1	Indledning . . . . .	1
1.2	Initierende problemstilling . . . . .	2
<b>Kapitel 2</b>	<b>Problemanalyse</b>	<b>3</b>
2.1	Patientforløb . . . . .	3
2.1.1	Behandling . . . . .	3
2.1.2	Postoperative TKA-resultater . . . . .	3
2.2	Behandlingsmetoder . . . . .	4
2.2.1	Knæleddet . . . . .	4
2.2.2	Knæartrose . . . . .	4
2.2.3	Non-invasiv behandling . . . . .	5
2.2.4	Kirurgisk behandling . . . . .	6
2.3	Smerte . . . . .	8
2.3.1	Anatomi og fysiologi . . . . .	8
2.3.2	Smertetyper . . . . .	9
2.3.3	Smerte og knæartrose . . . . .	11
2.4	Klinisk udvælgelse af patienter . . . . .	11
2.5	Teknologier til smerteklassificering . . . . .	14
2.5.1	Functional Magnetic Resonance Imaging . . . . .	14
2.5.2	Quantitative sensory testing . . . . .	15
2.5.3	Elektrofysiologiske undersøgelsesmetoder . . . . .	16
2.5.4	Vurdering af teknologier til smerteklassificering . . . . .	17
<b>Kapitel 3</b>	<b>Problemafgrænsning</b>	<b>19</b>
3.1	Problemafgrænsning . . . . .	20

3.1.1	Problemformulering . . . . .	20
<b>Kapitel 4</b>	<b>Beskrivelse og tekniske karakteristika for teknologien (TEC)</b>	<b>21</b>
4.1	Formål . . . . .	21
4.2	HTA spørgsmål . . . . .	21
4.3	Metode . . . . .	21
4.4	Teknologiens egenskaber . . . . .	22
4.4.1	Anvendelsesområde for QST . . . . .	22
4.4.2	Undersøgelse af PPT, TSP og CPM . . . . .	24
4.5	Teknologiens begrænsninger . . . . .	26
4.5.1	Begrænsende faktorer ved benyttelse af QST . . . . .	26
4.6	Sammenligning med nuværende metoder . . . . .	27
4.6.1	Sammenspil mellem QST og klinisk vurdering . . . . .	27
4.7	Delkonklusion . . . . .	27
<b>Kapitel 5</b>	<b>Sikkerhed (SAF)</b>	<b>29</b>
5.1	Formål . . . . .	29
5.2	HTA spørgsmål . . . . .	29
5.3	Metode . . . . .	29
5.4	Patientsikkerhed . . . . .	30
5.4.1	Sikkerhedsmæssige risici for patienter . . . . .	30
5.5	Sikkerhedsforanstaltninger . . . . .	31
5.6	Delkonklusion . . . . .	31
<b>Kapitel 6</b>	<b>Klinisk effekt (EFF)</b>	<b>33</b>
6.1	Formål . . . . .	33
6.2	HTA spørgsmål . . . . .	33
6.3	Metode . . . . .	33
6.3.1	QST-undersøgelseens statistiske styrke . . . . .	34
6.4	Nøjagtighed . . . . .	39
6.4.1	Patientgruppering på baggrund af QST-resultater . . . . .	40
6.4.2	Repeterbarhed for QST . . . . .	42
6.5	Delkonklusion . . . . .	43
<b>Kapitel 7</b>	<b>Omkostninger og økonomisk evaluering (ECO)</b>	<b>44</b>
7.1	Formål . . . . .	44
7.2	HTA spørgsmål . . . . .	44
7.3	Metode . . . . .	44
7.3.1	Tilegnelse af økonomisk viden om QST . . . . .	45
7.4	Teknologiens effekt i forhold til omkostninger . . . . .	45
7.4.1	Omkostninger ved implementering af QST . . . . .	45
7.4.2	Økonomisk effekt ved implementering af QST . . . . .	46
7.5	Ressourceudnyttelse . . . . .	47
7.5.1	Påvirkning af Region Nordjyllands budget . . . . .	47
7.6	Delkonklusion . . . . .	48

**Litteratur**

**49**

GRUPPE 5406

GRUPPEMEDLEMMER: CHRISTIAN, KRISTINE, MARTIN, MORTEN,  
NIKOLINE, OLIVER

VEJLEDERE: KRISTIAN KJÆR PETERSEN, STEN RASMUSSEN, PIA  
BRITT ELBERG

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



**Titel:** Udvikling af aktivitetsmåler

**Tema:** Behandling af fysiologiske signaler

**Projektperiode:** D. 01/02/2016 - 27/05/2016

**Projektgruppe:** 403

**Deltagere:**

Cecilie Sophie Rosenkrantz Topp

*ctopp14@student.aau.dk*

Frederik Skou Nielsen

*fsni14@student.aau.dk*

Josefine Dam Gade

*Jdg14@student.aau.dk*

Line Sofie Hald

*lhald14@student.aau.dk*

Morten Skaarup Larsen

*msla14@student.aau.dk*

**Vejleder:** Sabata Gervasio

**Oplagstal:**

**Sideantal:**

**Bilagsantal og -art:**

**Afsluttet den 27. maj 2016**



**AALBORG UNIVERSITET**  
STUDENTERRAPPORT  
Sundhedsteknologi  
Fredrik Bajers Vej 7  
9220 Aalborg  
<http://smh.aau.dk>

**Synosis:**



**AALBORG UNIVERSITET**  
STUDENTERRAPPORT

**School of Medicine and Health**

Sundhedsteknologi

Niels Jernes Vej 12

9220 Aalborg Øst

<http://www.smh.aau.dk>

**Titel**

Aktivitetsmål til forebyggelse  
af fysisk inaktivitet hos børn

**Projekt**

P4 - Behandling af fysiologiske signaler

**Projektperiode**

01/02/2016 - 27/05/2016

**Projektgruppe**

4403

**Deltagere**

Cecilie Sophie Rosenkrantz Topp  
Frederik Skou Nielsen  
Josefine Dam Gade  
Line Sofie Hald  
Morten Skaarup Larsen

**Vejleder**

Sabata Gervasio

**Oplagstal:** Online

**Sidetall:** 113 (PDF: 121)

**Antal appendiks:** 2

**Afleveret:** 27/05/2016

**Synopsis:**

Fysisk inaktivitet er en stigende tendens i det danske samfund, som kan føre til en række helbredsmaessige problemer som overvægt, osteoporose og hjertekarsygdomme. I Danmark er det vurderet, at 4.500 dødsfald årligt er relateret til fysisk inaktivitet. Konsekvenserne af fysisk inaktivitet kan være reversibel, hvorfor forebyggelse og behandling heraf især i en ung alder er at foretrække.

Derfor designes, implementeres og testes et system, som kan detektere hverdagsaktiviteterne gang, løb og cykling. Dette system giver undervejs point ud fra detekterede aktiviteter gennem en brugerflade. Derved skal dette fungere som en motiverende faktor til et øget fysisk aktivitetsniveau for målgruppen 9-12-årige børn. Der opstilles krav til hver del af det samlede system, hvilket testes undervejs. Derved burde det samlede system fungere efter hensigten.

Systemet er designet, implementeret og afslutningsvist testet på fem forsøgspersoner. Resultatet heraf er, at systemet til dels er funktionelt men ikke opfylder alle krav, da aktiviteterne detekteres men ikke optages med korrekt varighed. Der vurderes derfor at være optimeringsmuligheder, som afslutningsvist præsenteres og diskuteres.

# Forord og læsevejledning

---

## Forord

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

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

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

## Læsevejledning

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

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

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

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

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

# Indholdsfortegnelse

---

<b>Kapitel 1</b>	<b>Introduktion</b>	<b>1</b>
1.1	Indledning . . . . .	1
1.2	Initierende problemstilling . . . . .	2
<b>Kapitel 2</b>	<b>Problemanalyse</b>	<b>3</b>
2.1	Patientforløb . . . . .	3
2.1.1	Behandling . . . . .	3
2.1.2	Postoperative TKA-resultater . . . . .	3
2.2	Behandlingsmetoder . . . . .	4
2.2.1	Knæleddet . . . . .	4
2.2.2	Knæartrose . . . . .	4
2.2.3	Non-invasiv behandling . . . . .	5
2.2.4	Kirurgisk behandling . . . . .	6
2.3	Smerte . . . . .	8
2.3.1	Anatomi og fysiologi . . . . .	8
2.3.2	Smertetyper . . . . .	9
2.3.3	Smerte og knæartrose . . . . .	11
2.4	Klinisk udvælgelse af patienter . . . . .	11
2.5	Teknologier til smerteklassificering . . . . .	14
2.5.1	Functional Magnetic Resonance Imaging . . . . .	14
2.5.2	Quantitative sensory testing . . . . .	15
2.5.3	Elektrofysiologiske undersøgelsesmetoder . . . . .	16
2.5.4	Vurdering af teknologier til smerteklassificering . . . . .	17
<b>Kapitel 3</b>	<b>Problemafgrænsning</b>	<b>19</b>
3.1	Problemafgrænsning . . . . .	20
3.1.1	Problemformulering . . . . .	20
<b>Kapitel 4</b>	<b>Beskrivelse og tekniske karakteristika for teknologien (TEC)</b>	<b>21</b>
4.1	Formål . . . . .	21
4.2	HTA spørgsmål . . . . .	21
4.3	Metode . . . . .	21
4.4	Teknologiens egenskaber . . . . .	22
4.4.1	Anvendelsesområde for QST . . . . .	22
4.4.2	Undersøgelse af PPT, TSP og CPM . . . . .	24
4.5	Teknologiens begrænsninger . . . . .	26
4.5.1	Begrænsende faktorer ved benyttelse af QST . . . . .	26
4.6	Sammenligning med nuværende metoder . . . . .	27
4.6.1	Sammenspil mellem QST og klinisk vurdering . . . . .	27
4.7	Delkonklusion . . . . .	27



<b>Kapitel 5 Sikkerhed (SAF)</b>	<b>29</b>
5.1 Formål . . . . .	29
5.2 HTA spørgsmål . . . . .	29
5.3 Metode . . . . .	29
5.4 Patientsikkerhed . . . . .	30
5.4.1 Sikkerhedsmæssige risici for patienter . . . . .	30
5.5 Sikkerhedsforanstaltninger . . . . .	31
5.6 Delkonklusion . . . . .	31
<b>Kapitel 6 Klinisk effekt (EFF)</b>	<b>33</b>
6.1 Formål . . . . .	33
6.2 HTA spørgsmål . . . . .	33
6.3 Metode . . . . .	33
6.3.1 QST-undersøgelseens statistiske styrke . . . . .	34
6.4 Nøjagtighed . . . . .	39
6.4.1 Patientgruppering på baggrund af QST-resultater . . . . .	40
6.4.2 Repeterbarhed for QST . . . . .	42
6.5 Delkonklusion . . . . .	43
<b>Kapitel 7 Omkostninger og økonomisk evaluering (ECO)</b>	<b>44</b>
7.1 Formål . . . . .	44
7.2 HTA spørgsmål . . . . .	44
7.3 Metode . . . . .	44
7.3.1 Tilegnelse af økonomisk viden om QST . . . . .	45
7.4 Teknologiens effekt i forhold til omkostninger . . . . .	45
7.4.1 Omkostninger ved implementering af QST . . . . .	45
7.4.2 Økonomisk effekt ved implementering af QST . . . . .	46
7.5 Ressourceudnyttelse . . . . .	47
7.5.1 Påvirkning af Region Nordjyllands budget . . . . .	47
7.6 Delkonklusion . . . . .	48
<b>Litteratur</b>	<b>49</b>

## 1.1 Indledning

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

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

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

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

## 1.2 Initierende problemstilling

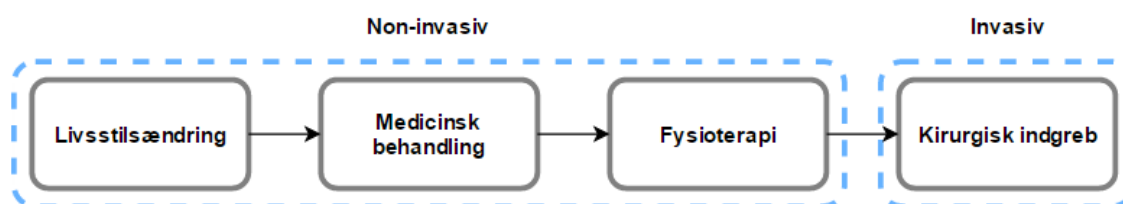
*Hvorfor får nogle knæartrosepatienter kroniske postoperative smerter efter en total knæalloplastik?*

## 2.1 Patientforløb

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

### 2.1.1 Behandling

Behandlingsforløbet for en patient med knæartrose består af flere metoder. Målet med behandling af knæartrose er smertelindring, mobilitetsforøgelse samt forebyggelse. Generelt kan metoderne inddeles i non-invasive og invasive. Metodevalget afhænger af sygdommens omfang. [7]



**Figur 2.1:** Flowchartet viser de forskellige behandlingsmetoder, en patient med knæartrose gennemgår. Livsstilsændring dækker eksempelvis vægtreduktion, men medicinsk behandling er smertelindrende stoffer og kirurgiske indgreb er eksempelvis alloplastikker. [7]

Som det ses på figur 2.1, består første metode af en livsstilsændring, hvor en vægtreduktion samt øget fysisk aktivitet kan afhjælpe patientens symptomer. Hvis dette ikke er tilstrækkeligt, kan medicinsk behandling i form af smertelindrende medikamenter benyttes, enten som enkeltstående behandling eller sideløbende med fysioterapi, der har til formål at styrke muskulaturen omkring leddet. Hvis de non-invasive behandlingsmetoder ikke afhjælper lidelsen i en grad hvor patienten er tilfreds, kan invasive metoder anvendes. Ved en sådan overvejelse vurderes den diagnosticerede grad af artrose, ud fra den kliniske vurdering og radiologiske forandringer i knæet fundet ved røntgenbilleder. Baggrunden for at den kliniske vurdering skal verificeres forud for kirurgi er, at smerte fra hofte og ryg kan projiceres til knæet. Hermed tilbydes patienten først en TKA-operation, når non-invasive behandlingsmetoder ikke har lindret symptomer i en tilstrækkelig grad. [2]

### 2.1.2 Postoperative TKA-resultater

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

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

Studiet af Petersen et al., 2015 [8] viste, at 11% af patienterne med primær- og 25% af patienterne med revisionsoperationen ikke var tilfredse med operationen. [8] Sakellariou et al., 2016 [9] har også undersøgt, hvor stor en andel af patienter, der oplever kroniske postoperative smerter efter en TKA-operation. Udfra resultaterne viste Sakellariou et al., 2016 [9], at op mod 39% af studiets patienter oplevede moderat til alvorlig smerte et år efter TKA-operationen, imens kun 19% af patienterne var utilfredse med resultatet af operationen.

Herved antydes en skævhed i forholdet mellem patienter med smerter og utilfredse patienter. Denne observation understøttes af et studie udført af Jacobs et al., 2014 [10]. I studiet blev det påvist, at størstedelen af de utilfredse TKA-opererede patienters utilfredshed er relateret til enten passiv fleksion, smerte eller funktionsnedsættelse. Der blev foretaget præoperative tests, der indikerede, at der ikke var signifikant forskel for parametrene relateret til smerte og funktion blandt patientgrupperne, der efter operationen var henholdsvis tilfredse og utilfredse. Efter operationen blev der foretaget en tilsvarende test af de enkelte forsøgspersoner, der viste, at de patienter, som var utilfredse med operationen, havde signifikant dårligere testresultater indenfor den tre nævnte parametre. Resultaterne fra et studie af Bourne et al., 2010 [11] indikerer ligeledes, at der er andre parametre end smerte forbundet med utilfredshed efter en TKA-operation; de utilfredse patienter havde, udover signifikant flere smerter, også ledstivhed samt nedsat funktion et år efter operationen, sammenholdt med gruppen af tilfredse patienter. Studiet indikerede ligeledes, at den største prædiktør for utilfredshed efter en TKA-operation er, at patientens egne forventninger til operationens resultatet ikke bliver indfriet.

## 2.2 Behandlingsmetoder

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

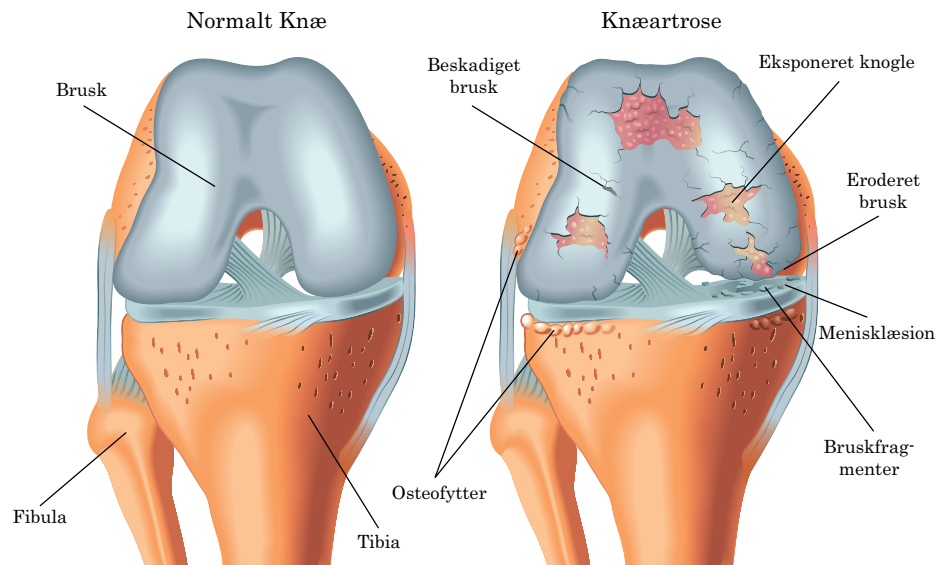
### 2.2.1 Knæleddet

Knæleddet er et synovialt, sammensat led med en bevægelsesgrad fra 0 til 135° for fleksion og 0 til 5° for hyperekstension. Knæleddet er kroppens største led, og er således udsat for større mekaniske påvirkninger end noget andet led i kroppen. Hermed oplever knæleddet hyppigere end noget andet led patologiske forandringer. Knæleddet er sammensat af tre knogler; femur, tibia og patella. Disse er alle på slidfladerne beklædt med et tykt lag hyalinbrusk. Dette lag kan være op til syv millimeter tykt. Sammen med meniskerne, der fordeler trykket på en større overflade, er hyalinbrusken med til at mindske friktionen i leddet. [12]

### 2.2.2 Knæartrose

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

aldring. Den sekundære artrose forårsages af tidligere skader, inflammation, overvægt og traume. Knæartrose er en tilstand, hvis hyppigste symptomer er smerter, nedsat mobilitet samt fejlstilling af leddet hos den påvirkede. Smerterne forekommer i forskellig grad fra igangsættende smerte til konstant smerte. Symptomerne forværres som lidelsen udvikler sig. [7]



**Figur 2.2:** Figuren viser, hvad der sker i knæleddet, når det undergår patologiske forandringer ved knæartrose. Det ses af figuren til højre, at strukturen i knæet forandrer sig. Det fremgår, at bruskelementerne, ved infektion, slid eller traume, kan blive beskadiget, hvilket vil eksponere knoglen og føre til smerte og funktionsnedsættelse. På figuren til højre ses ligeledes osteofytter. [3] [13]

### 2.2.3 Non-invasiv behandling

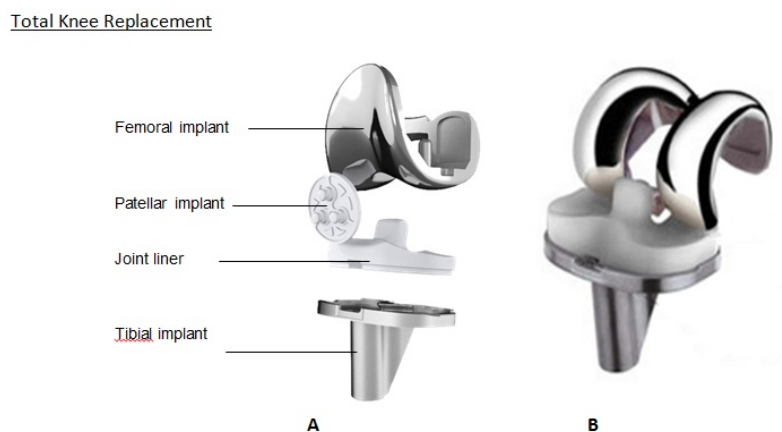
Artrose kan ikke helbredes og non-invasive behandlingsmetoder vil derfor fortrinsvis søge at smertelindre samt forbedre funktionen af knæet [2]. En essentiel del af behandlingen, består i at informere og uddanne patienten, give indsigt i sygdommen samt aktivt inddrage patienten i behandlingsforløbet.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

I både nationale og internationale kliniske retningslinjer, er der bred konsensus om, at træning er af væsentlig betydning ved behandling af knæartrose [2]. Et studie med data fra over 4.000 patienter, foretaget af Juhl et al., 2014 [14] viste, at hverken graden af den radiologiske artrose eller smerteintensitet havde indvirkning på hvor stor effekt, der kunne forventes af træningsforløbet. Det blev fundet, at patienter med svær artrose oplevede samme smertereduktion, som patienter med let til moderat artros. Et studie af Skou, 2016 [15] fandt evidens for, at smertelindringen ved træning var lige så stor som ved brug af

NSAID'er og endnu større end ved brug af paracetamol. Træning har desuden, modsat medicinsk behandling, ingen bivirkninger. [15] Et studie af Skou et al., 2015 [16] fulgte 100 forsøgspersoner, som var egnede til at få foretaget en TKA-operation, over et år. Den ene gruppe modtog non-invasiv behandling, som bestod af et træningsforløb, patientundervisning, indlæggssåler og et eventuelt vægtabsprogram. Den anden gruppe modtog kirurgisk behandling. Gruppen, der gennemgik kirurgisk behandling, havde en større smertelindring end gruppen, som kun modtog non-invasiv behandling. Dog havde gruppen, der modtog kirurgisk behandling, større risiko for at få komplikationer. Forsøget viste dog, at i gruppen som modtog non-invasiv behandling, fik cirka en tredjedel foretaget en TKA i løbet af forsøgsperioden. [16]

#### 2.2.4 Kirurgisk behandling

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



**Figur 2.3:** En TKA består af fire komponenter; et femoralt, patella- og tibialt implantat samt et plastiklag, der placeres mellem det femorale og tibiale implantat og mindsker friktionen. Udformningen af komponenterne gør det muligt at efterligne knæleddets naturlige bevægelse. [17]

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

den følgende dag. Efter operationen følger et rehabiliteringsforløb for at støtte og styrke muskulaturen omkring knæet. [18] [19]

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

### Kriterier for veludført TKA-operation

Kriterierne for succesfuld kirurgisk behandling af knæartrose er ifølge Styringsgruppen for Dansk Knæalloplastikregister (DKA) opdelt i fem kriterier. [5] Disse kriterier er opgivet i tabel 2.1, hvor standard og landsgennemsnit for Danmark ligeledes er opgivet.

Det fremgår af tabel 2.1, at der, i hele Danmark, udføres knæalloplastikker som alle overholder retningslinjerne for behandlingskvaliteten [5]. På trods af at alle operationer overholder de opstillede kriterier, har en betydelig procentdel af patienterne kroniske postoperative smerter. [11] Hermed opfyldes succeskriterierne opstillet af DKA, hvormed næsten alle knæalloplastikker kan anses som at være succesfulde. Dette er dog modstridende med andelen af operationer der er tilfredsstillende ud fra et patientsynspunkt. Det er således væsentligt at identificere eventuelle præoperative risikofaktorer for udvikling af kroniske smerter efter en TKA-operation.

Et studie af Lewis et al., 2015 [20] har undersøgt prædikatorer associeret med kroniske postoperative smerter ved TKA-operationer. Det blev fundet, at katastrofetænkning, mentalt helbred, smerte forud for operationen og smerte andre steder var de største årsager til postoperative smerter mere end tre måneder efter en TKA-operation.

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

**Tabel 2.1:** Tabellen viser succeskriterierne for knæalloplastikoperationer med en standardiseret grænse sammenholdt med landsgennemsnittet. Spredning er indikeret i parentes. Tabellen er modificeret fra [5]



## 2.3 Smerte

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

### 2.3.1 Anatomi og fysiologi

Smerte er af The International Association for the Study of Pain (IASP) defineret som: “*An unpleasant sensory and emotional experience associated with actual or potential tissue damage, or described in terms of such damage.*” [21].

Selvom smerte er en følelse, der forsøges undgået, er det en nødvendig mekanisme for menneskets overlevelse. Det informerer kroppen om farer eller skader som skal reageres på, så yderligere skade kan undgås. Smerten opstår når hjernen den modtager stimuli fra neuroner i kroppen. Oplevelsen af smerte kaldes perception af smerte og er forskellig fra sensationen af smerte. Sensationen sker, når nociceptorer stimuleres og genererer et aktionspotential. Perceptionen sker først, når impulsen når til hjernen og smerten registreres. [22]

Smerte registreres af nociceptorer som befinder sig næsten overalt i kroppen. Disse nociceptorer er frie neuronender, som forgrener sig ud i hele kroppen og ligger frit i vævet. De dækker således et stort område og kan reagere på de forskellige typer stimuli som vævet udsættes for. Nociceptorerne aktiveres af enten tryk-, stræk-, termiske og kemiske stimuli. Nociceptorerne kan også være polymodale, hvilket betyder, de kan aktiveres af flere typer stimuli. Aktiveringen af nociceptorerne sker oftest ikke direkte, men ved hjælp af transducerproteiner. Nociceptorerne kan også aktiveres direkte, for eksempel af stofferne bradykinin og prostaglandin, som er involveret i inflammatoriske reaktioner. [23] Når en nociceptor aktiveres, vil denne videre aktivere det første afferente neuron. Dette gøres ved at ionkanalerne i neuronets membran lader  $Na^{2+}$  og  $Ca^{2+}$  strømme ind, hvorved et gradientpotential opbygges. Hvis dette er tilstrækkelig højt, overskrides neuronets tærskelværdi, hvorefter et aktionspotential sendes afsted. Neuronfibrene, der kan lede signalet, er enten A-fibre eller C-fibre. Disse adskiller sig ved at A-fibrene er myeliniserede, hvilket C-fibrene ikke er. Dermed har A-fibre en højere ledningshastighed end C-fibre, og forårsager således den første stikkende smerte efter en vævsskade, hvorimod C-fibres aktivering forårsager en brændende smerte, der fremkommer efterfølgende. [23]

Flertallet af primære afferente fibre føres til rygmargens baghorn, hvor de danner synapse med ascenderende neuroner i rygmargen. Signaloverførslen over den første synapsekløft sker overvejende ved at de excitatoriske transmitterstoffer glutamat og substans P. Neuronerne viderefører signalet op gennem tractus spinothalamicus, tractus spinomesencephalicus og tractus spinoreticularis til hjernestammen og thalamus. Thalamus er involveret i koordinering af signaler til højere strukturer, herunder det primære og sekundære sensoriske cortex, den primære motoriske cortex og det frontale cortex. Disse områder varetager blandt andet information om lokation, intensitet, adfærdsforandringer og kognitiv bearbejdning. Fra hjernestammen er der forbindelse til den periakvæduktale grå substans og til den rostro-ventrale medulla, som er involveret i smerteregulering via descenderende neuronfibre, som danner synapser i baghornet. I de descenderende baner er noradrenalin og serotonin de primære transmitterstoffer. [23]

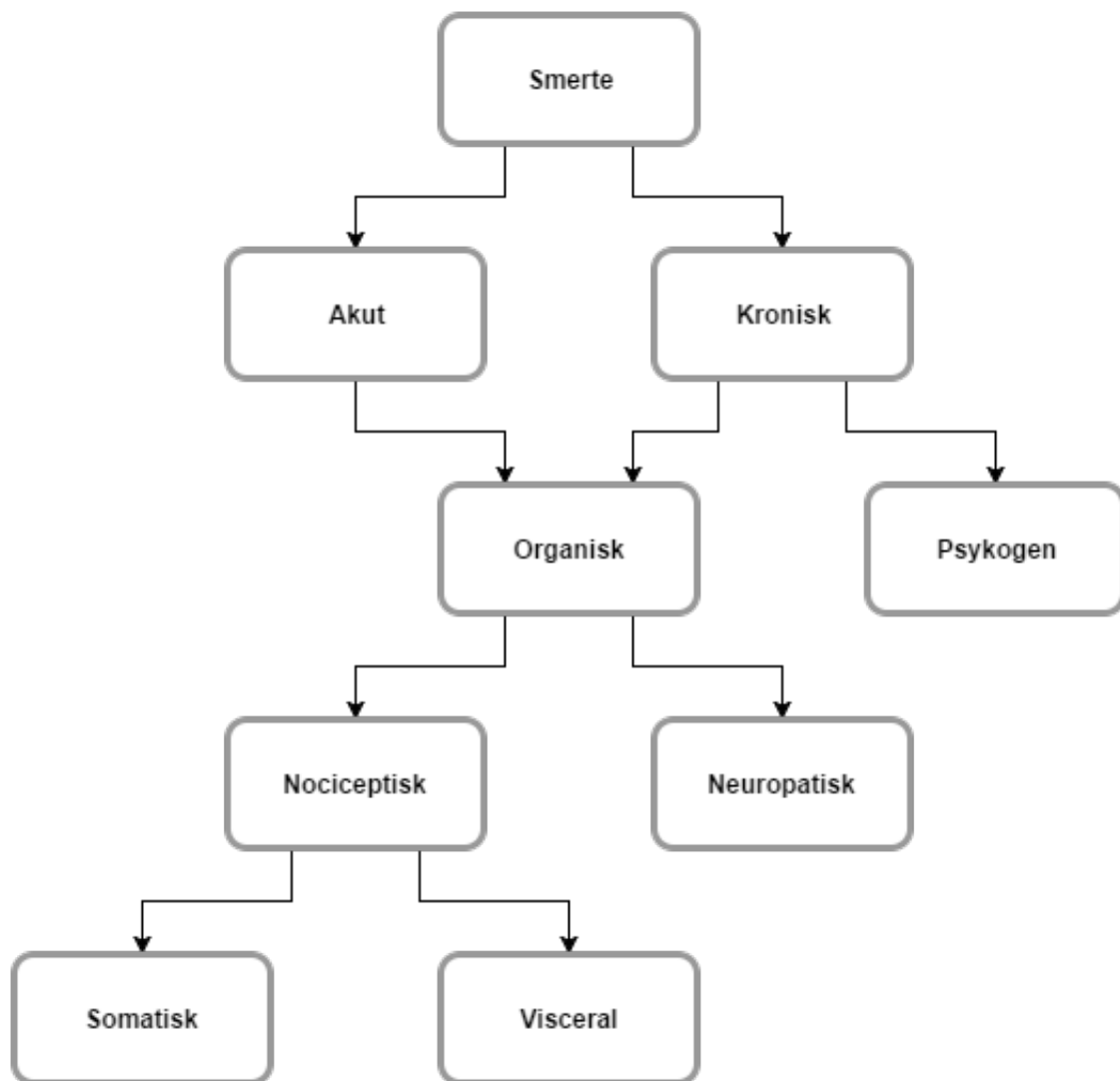
Til smertebehandling benyttes blandt andet serotonin-plus-noradrenalin-genoptagelseshæmmere (SNRI). Disse stoffer påvirker den præsynaptiske genoptagelse af serotonin og noradrenalin, hvil-

ket resulterer i en øget mængde af disse i synapsekløften, som yderligere resulterer i en øget aktivitet. Den øgede aktivitet medfører en mindsket oplevelse af smerten. [23]

### 2.3.2 Smertetyper

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

Hver kategori har flere undergrupperinger, som kan placeres på flere forskellige måder. [24] På figur 2.4 er en oversigt over, hvordan smerte kategoriseres i dette projekt.



**Figur 2.4:** Figuren viser hvordan smerte kan opdeles i en akut og kronisk del. Akut smerte opdeles videre i en organisk del, herunder neuropatisk og nociceptisk smerte. Kronisk smerte opdeles i både en organisk og psykogen del.

#### Akut smerte

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

af traumer i eller på kroppen, og der skelnes mellem to typer af smerte: nociceptisk og neuropatisk. Nociceptisk smerte udløses af skade på væv herunder indre organer, overflader af kroppen og knogler. Denne type smerte skyldes aktivering af nociceptorer, som oftest sidder som frie neuronender i væv. Da nociceptorer både er inde i og uden på kroppen, opdeles nociceptisk smerte i somatisk og visceral smertesensation. Somatisk smertesensation er information fra kroppens ydre lag. Det er således sensation fra hud og muskulaturer i overfladen af torso, hoved, hals og lemmer. [22] Smerten er øjeblikkelig og let placerbar.

Visceral smertesensation er information fra de indre organer i hals og abdomen. Sensation herfra opfattes sjældent, da de fleste indtryk er unødvendige at tage stilling til. Hvis der imidlertid opstår smerter i disse områder er denne besværlig at placere. Smerten er typisk ikke øjeblikkelig, men mere trykkende og langvarig; mavesmerter er et eksempel på visceral smerte. [22]

Fordi viscerele og somatiske neuroner deles om samme rygmarssegment, kan visceral information fra indre organer blive opfattet som somatisk information ved refereret smerte. Smerte på grund af skade i indre organer vil derfor typisk opfattes som somatiske smerter. Ved refereret smerte kan smerte i venstre arm og skulder således være forårsaget af smerte i hjertet. [22] Nociceptisk smerte er oftest ikke årsag til kroniske smerter, med mindre smerterne bliver ved.

Neuropatisk smerte opstår af skader på nervesystemet selv, herunder neuroner, rygmars, neurale plexi eller hjernen. Ved neuropatisk smerte registrerer neuronerne et stimuli, som kan skyldes infektioner og sygdomme, herunder iskæmi, sclerose, diabetes og kræft. Stimuli kan ligeledes være forårsaget af smerter fra traume som startede med at være nociceptiske. Lokaliseringen af de stimulerede neuroner bestemmer hvilken form for neuropatisk smerte der perceperes. Smerten kan opleves som konstant og langvarig, hvor et typisk eksempel er fantomsmerter, men kan også være lejlighedsvis som ved hyperalgesi, hvor almindelig berøring opfattes som smertefuldt. [24] [21]

### **Kronisk smerte**

Modsat akut smerte er kronisk smerte en længerevarende oplevelse af smerte. Kronisk smerte er af IASP defineret som smerteperception, der varer længere, end det generelt ville forventes [21]. Oftest sættes denne grænse ved tre måneder, men i nogle kliniske undersøgelser, eller hos nogle kræftpatienter kan smerten allerede efter en måned kategoriseres som værende kronisk. Som det kan ses af figur 2.4 kan organisk smerte være både akut og kronisk. Dette sker, da kronisk smerte ofte opstår på baggrund af en akut smerte, som ikke stopper. Kronisk smerte kan således opleves af en person som enten har haft nociceptisk eller neuropatisk smerte. Kronisk smerte kan ligeledes være af psykogen oprindelse.

Psykogen smerte er, til forskel fra nociceptisk og neuropatisk smerte, ikke en egentlig skade på kroppens væv. Det er en imaginær perception af smerte, og derved den mest komplekse type smerte at præcisere, idet der ikke er, og muligvis aldrig har været, en fysisk årsag til smerten. Hos en person med psykogene smerter opfatter hjernen, at der forekommer nociceptiske eller neuropatiske smerter. Smerten er udelukkende psykisk hos personen, men er af den grund ikke mindre virkelig, grundet smertes subjektive natur. [24]

### 2.3.3 Smerte og knæartrose

Ledkaplser, sener, periost og spongiøst væv er tæt innerveret af nociceptorer, hvorimod ledbrusk ikke er inneveret af nociceptorer. Dette kan forklare, hvorfor røntgenfund og smerteintensitet korrelerer i ringe grad. [25] [23] Ved inflammation i ledkapslen ses en rekruttering af inaktive A- og C-fibre, hvilket kan føre til en sensibilisering af nervesystemet omkring det inflammerede område [23]. En forlænget inflammationstid, skade på den subkondrale knogle eller en forlænget excitation af nociceptorer kan alle medføre en perifær sensibilisering, som efterfølgende kan føre til en central sensibilisering [25]. Ved perifær sensibilisering forstås en reduktion i tærskelværdien og en øget respons af nociceptoren. Dette kan fremkomme som et resultat af vedvarende påvirkninger fra inflammatoriske mediatorer, som findes i beskadiget eller inflammatorisk væv. Ved central sensibilisering sker der en forøgelse af excitabiliteten af neuronerne i CNS, så normale input giver anormal responser. Dette kan blive udløst af vedvarende aktivitet i nociceptorerne [26].

Perifær og central sensibilisering er blevet antaget som værende to af de underliggende mekanismer ved smerter, der relaterer til knæartrose og andre kroniske muskuloskeletale smertetilstande. Op til 70% af patienterne med knæartrose har somatosensoriske anormaliteter, der involverer sensibilisering af nervesystemet. [27] [?] Dette kan føre til en tilstand af hypersensibilitet overfor smerte [25]. Kroniske muskuloskeletale smertepatienter, og dermed også knæartrosepatienter, har generelt en kraftigere respons på smertefuld stimuli, og hyperalgesi i dybereliggende væv [27]. For kroniske muskuloskeletale smertetilstande er det påvist, at eksempelvis temporal summation og repetitiv tryksmerte er forhøjet i forhold til raske personer [?]. Ved knæartrose tyder det ligeledes på, at den descenderende smertefacilitering og -hæmning, har betydning for om patienterne får kroniske smerter efter en TKA-operation [25]. Efter en eventuel TKA-operation kan denne hypersensibilitet normaliseres [25] [28]. Dette sker ikke for de patienter som får postoperative kroniske smerter efter en TKA-operation. Det er blevet foreslået, at en kombination af tilstedeværelsen af en forhøjet respons temporal summation og repetitiv tryksmerte muligvis kan være med til at prædiktere, hvilke patienter der udvikler kroniske smerter efter en TKA-operation. [25]

## 2.4 Klinisk udvælgelse af patienter

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

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

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

Sundhedsstyrelsen har ligeledes opstillet en række indikationer, som kan få kirurgen til at fravælge en patient til en operation. Disse indikationer er eksempelvis, hvis der er infektion i knoglen eller leddet, hvis patienten ingen smerter har i leddet eller hvis patienten har en kort forventet levetid. En anden indikator, som kan få en kirurg til at fravælge at operere patienten, er hvis patienten har urealistiske forventninger til operationen. [2] I et studie har Gonzalez Sáenz de Tejada et al., 2010 [29] vist, at patienter, hvis forventninger til operationen bliver opfyldt, oplever større tilfredshed efter operationen. Ligeledes er det vist, at kirurgens forventninger til en operation påvirker patientens forventninger [29]. Dette antyder, at kirurger, ved at forklare patienten hvad de kan forvente af operationen, kan være med til at mindske eller helt fjerne faktoren vedrørende urealistiske forventninger.

Ud fra et studie af Skou et al., 2016 [30] anses flere af de ovennævnte retningslinjer som nogle af de vigtigste overvejelser, når en kirurg skal bestemme, om en patient er egnet til at modtage en TKA. Skou et al., 2016 [30] fandt, at kirurger anser radiografisk omfang, smerte i knæet ved udførelse af hverdagsaktiviteter, funktionelle begrænsninger samt utilfredsstillende virkning af non-invasive behandlingsmetoder som de fire vigtigste faktorer for en patients egnethed til en TKA-operation. Det blev af Skou et al., 2016 [30] undersøgt om de faktorer, kirurgerne mente var de vigtigste for en patients egnethed for en TKA-operation, blev afspejlet i hvilke patienter kirurgerne tilbød en TKA-operation. Her blev det fundet, at radiografisk omfang samt funktionelle begrænsninger var betydningsfulde i forhold til patientens egnethed til en TKA-operation. De to andre faktorer, smerte i knæet samt utilfredsstillende non-invasive behandlinger, var ikke drivende for kirurgens vurdering af patientens egnethed til en TKA-operation. Hermed blev der af Skou et al., 2016 [30] fundet en uoverenstemmelse mellem hvilke faktorer kirurgerne fandt vigtigst iforhold til vurdering af behovet for en TKA-operation og hvilke faktorer de samme kirurger udvalgte patienter ud fra. Denne uoverensstemmelse viser, hvor kompleks udvælgelsesprocessen for en TKA er samt vanskelighederne ved at bestemme hvilke faktorer, der har størst betydning for en klinikers beslutningsprocess. Ud fra resultaterne fra studiet af Skou et al., 2016 [30] antydes det, at klinikerne anvender både bevidste og ubevidste faktorer til bestemmelse af patienters egnethed til en TKA-operation.

Flere studier har undersøgt hvilke ubevidste faktorer, der kan påvirke en klinikers beslutningstagning. Eksempelvis viser resultater fra et studie udarbejdet af Borkhoff et al., 2008 [31], at en patients køn har betydning for, om klinikerne tilbyder patienten en TKA eller ej. I dette studie anvendte Borkhoff et al., 2008 [31] to standardiserede patienter med moderat knæartrose, som besøgte 71 klinikere, bestående af 38 alment praktiserende læger og 33 ortopædkirurger. Klinikerne, som deltog i studiet, blev ikke informeret om hvem de to standardiserede patienter var. De to standardiserede patienter var ens på alle andre punkter end køn. Borkhoff et al., 2008 [31] fandt, at 55% af ortopædkirurgerne kun tilbød den mandlige patient en TKA-operation, mens ingen af ortopædkirurgerne kun tilbød den kvindelige patient en TKA-operation. Sandsynligheden hvormed en patient vil få tilbudt en TKA-operation afhænger af flere parametre. Eksempelvis kan patientens kommunikationsmetode have indflydelse på beslutningen vedrørende det efterfølgende behandlingsforløb. [31]

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

af en patients køn i forhold til, om de ville henstille patienten til en TKA-operation eller ej, svarede cirka 93% af de adspurgte kirurger, at køn ikke ville have nogen betydning for deres vurdering af patienten [32]. Dette kan antyde, at den forskel Borkhoff et al., 2008 [31] fandt i deres forsøg, er følge af en ubevidst bias hos klinikerne. Teorien understøttes også af resultaterne fra et studie udarbejdet af Dy et al., 2014 [33], hvor det blev undersøgt, om en patients race og køn ville have betydning for ortopædkirurgers vurdering af patienter.

I dette studie blev videoer med patienter med svær knæartrose anvendt. Ligesom i studiet af Borkhoff et al., 2008 [31] var patienterne kun forskellige i køn og race. Dy et al., 2014 [33] fandt ingen forskel på kirurgernes vurdering af de fire standardiserede patienter. Forskellen i resultaterne mellem Borkhoff et al., 2008 [31] og Dy et al., 2014 [33] kan skyldes forskellen i patienternes grad af artrose. Ved patienter med svær artrose forekom ingen bias, mens der ved patienter med moderat artrose blev fundet bias. Dette antyder, at kirurgernes bias kun har betydning for patienter, hvor der ikke er klare indikationer på, at patienten skal opereres. I tilfælde hvor der ikke er klare indikationer på, at patienten vil have gavn af en TKA-operation, vil en metode, der kan hjælpe klinikerne med at udføre en vurdering uden bias være fordelagtig. Ved anvendelse af en sådan metode vil det være muligt at inddrage andre faktorer i udvælgelsen af patienter til TKA-operation. Dette vil eksempelvis kunne gøres ved at anvende en metode, som kan hjælpe klinikere med at vurdere patienters risiko for at udvikle kroniske smerter efter TKA-operationen. Hermed vil det være muligt at mindske fordelingen imellem den tekniske succes og den humane succes ved en TKA-operation.

Set i forhold til de opstillede succeskriterier for en TKA-operation beskrevet i afsnit ?? er stort set alle TKA-operationer succesfulde, mens kun 60 til 80% af patienterne, der gennemgår en TKA-operation, ikke oplever kroniske smerter. [9] [8] En succesfuld operation kan dermed defineres forskelligt alt efter hvilken synsvinkel, der arbejdes ud fra. Ud fra en patientmæssig synsvinkel defineres en succesfuld TKA-operation som en operation, hvor patienten er tilfreds med resultatet af denne. Ud fra en teknisk synsvinkel er en TKA-operation succesfuld, når denne opfylder kravene opstillet af Odgaard and Gentofte-Hospital, 2016 [5]. Problematikken opstår ved de TKA-operationer, som kun er succesfulde ud fra en teknisk vinkel. For at mindske andelen af disse vil det være fordelagtigt at finde en metode, som hæver antallet af tilfredse patienter uden at sænke antallet af operationer, som opfylder de tekniske krav. Da kronisk smerte er en af de hyppigste årsager til utilfredshed blandt patienter efter en TKA-operation, vil dét at minimere antallet af patienter med postoperativ kronisk smerte sænke antallet af utilfredse patienter. [11] For ikke at mindske andelen af teknisk succesfulde TKA-operationer vil en metode, som ikke påvirker selve operationsteknikken, være at foretrække. Ligeledes skal metoden kunne mindske eventuelle bias fra klinikere, og systematisere udvælgelsen af patienter til en TKA.

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

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

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

## 2.5 Teknologier til smerteklassificering

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

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

### 2.5.1 Functional Magnetic Resonance Imaging

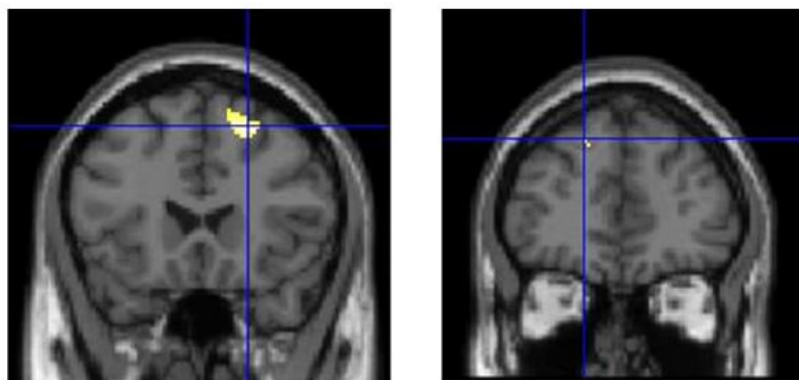
Functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI) er en metode til at undersøge aktiviteten i neuronerne i hjernen. Generelt er MRI en metode til at synliggøre protoner, hvormed det er muligt at afbilde kroppens væv, da disse primært er udgjort af hydrogen-atomer, som indeholder netop én proton. Ved en MRI-scanning udsættes objektet, eksempelvis en patient, for et eksternt magnetfelt, hvilket medfører, at der opstår et parallelt magnetfelt i objektet, hvormed det er muligt at detektere de tilstedeværende protoner. [34] Udgifterne til fMRI omfatter blandt andet indkøb af en MR-scanner samt anvendelse og vedligehold. Prisen for en MR-scanner ligger mellem 1 og 8 millioner kr. [35]

Der findes forskellige teknikker til fMRI, hvoraf de fleste anvender Blood Oxygenation Level-Dependent (BOLD) kontrast. Ved anvendelse af denne kontrast, udnyttes det, at der ved aktivitet i hjernens forskellige områder, vil ske en ændring i mængden af ilt i blodet, hvilket påvirker magnetfeltets styrke. Dermed vil det, ved hjælp af kontrastvæsken, være muligt at følge blodgennemstrømningens styrke i hjernens forskellige områder, og dermed detektere områder med øget aktivitet. [34]

fMRI har i flere studier været anvendt til at undersøge neural aktivitet i forbindelse med knæ smerter. I et studie af Parks et al., 2012 [36] er det ved hjælp af fMRI blevet undersøgt, hvorvidt der er forskel på oplevelsen af kroniske smerter hos patienter med artrose og på smerter fremkaldt med tryk. Forsøgsparticipanterne var opdelt i en gruppe patienter med knæartrose og en gruppe raske individer. Parks et al., 2012 [36] viste, at de to grupper oplevede den kunstigt fremkaldte knæsmerte ens. Hos artrosepatienterne forekom der forskel i oplevelsen af de kroniske og de kunstigt fremkaldte smerter. [36]

I et andet studie af Hiramatsu et al., 2014 [37] er det undersøgt hvilke forskelle, der forekom i cerebral respons hos en gruppe raske forsøgspersoner og en gruppe forsøgspersoner med

kroniske knæsmarter forårsaget af artrose. Begge grupper blev udsat for akut smerte i knæet gennem invasive elektroder, imens der blev foretaget en fMR-scanning. Studiet viste, at der hos gruppen af patienter med kroniske knæsmarter forekom en højere aktivitet i det dorsolaterale præfrontale cortex end hos gruppen af raske forsøgspersoner. [37] Det præfrontale cortex udfører abstrakte interlectuelle funktioner, som eksempelvis at bedømme konsekvenserne ved at udføre en bestemt handling. [22] fMRI kan således påvise forskelle på hvordan smerte opleves af forskellige grupper af mennesker. Figur 2.5 illustrerer forskellen i neural aktivitet mellem patienterne og de raske forsøgspersoner.



**Figur 2.5:** Figuren illustrerer forskellen imellem henholdsvis patientgruppen og den raske forsøgsgruppe. Det fremgår, at aktiviteten i det dorsolaterale cortex er signifikant højere hos patienterne end hos de raske individer. [37]

Resultater fra et studie af Bennett et al., 2011 [38] viser dog, at anvendelse af fMRI kan være problematisk hvis der ikke i behandlingen af data tages højde for falske positive på voxel-niveau. Disse falske positive kan betyde, at der af scanneren opfattes et område med større blodgennemstrømning end ved hvile, selvom dette ikke er tilfældet. [38]

### 2.5.2 Quantitative sensory testing

Quantitative sensory testing (QST) er en metode til undersøgelse af det sensoriske nervesystems funktion. Metoden kan anvendes til undersøgelse af forskellige egenskaber, herunder smertegrænser. QST eksponerer patienten for forskellige sensoriske stimuli, herunder varme og kulde, vibration og tryk. Dermed er det muligt at identificere grænserne for henholdsvis perception og smerte. [39] Prisen for udstyr, som kan anvendes til QST, afhænger af hvilken QST-protokol, der anvendes. Firmaet Nocitech har udarbejdet en maskine, som kan anvendes til at undersøge tre parametre med henblik på detektering af muskuloskeletale smerter. Denne maskine koster cirka 200.000 kr. [40] QST kræver, i modsætning til fMRI, ikke scanning eller anden billeddiagnostisk undersøgelse.

Der findes forskellige protokoller til udførelsen af QST, afhængigt af hvad formålet er med undersøgelsen. De forskellige protokoller indeholder forskellige tests, hvilket er baseret på fokusområdet. Et eksempel er en QST-protokol udviklet af German Network on Neuropathic Pain til undersøgelse af neuropatisk smerte. [41] I et studie af Petersen et al., 2016 [25] blev en QST protokol anvendt til undersøgelse af knæartrose patienter før og efter en TKA-operation. Protokollen anvendt i dette studie bestod af tre tests der tilsammen undersøgte fire parametre. De undersøgte parametre var tryk-smerte detektionsgrænsen (PDT), grænsen



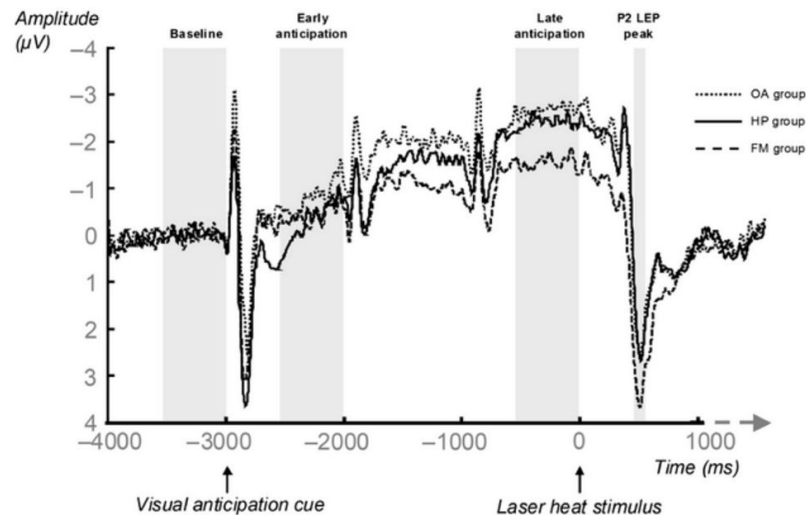
for smertetolerance (PTT), temporal sumation af smerte (TSP) og tilvant smertemodulerig (CPM). [25] Hver af disse fire parametre er blevet vist at være anormale ved patienter med knæartrose. [42] [25]

QST bliver i forskningsregi anvendt til undersøgelse af patienter, der får udført en TKA-operation. I et studie af Martinez et al., 2007 [43] er en QST-protokol anvendt til at undersøge 20 patienter med artrose i knæet før og efter en TKA. Formålet hermed var at identificere faktorer, der har indvirkning på udviklingen af postoperative smerter. QST blev udført en enkelt gang før operationen og fire gange efter operationen. Perioden fra operationen og til QST undersøgelserne var på henholdsvis en dag, fire dage, en måned og fire måneder. Parametrene, der blev undersøgt ved QST, var tærskelværdier for temperatur, mekanisk smerte og hvordan de enkelte patienter responderede på udsættelse for temperaturer over tærskelværdierne. Studiet fandt, at der forekommer en sammenhæng mellem periodiske smerter efter operationen og de patienter, der oplever hyperalgesi under eksponering for varme. [43] Der skal imidlertid tages højde for, at der er flere fejlkilder forbundet med QST, da nøjagtigheden i høj grad afhænger af både patienten og undersøgerens præcision under udførelsen af de enkelte tests. Det må således forventes, at der kan forekomme variationer mellem enkelte QST udført på den samme patient. [39] I et studie af Arendt-Nielsen et al., 2015 [44], der er baseret på reviews af 17 studier, blev det ved anvendelse af QST fundet, at perifer og central sensibilisering er et prominent fænomen ved artrose.

### 2.5.3 Elektrofysiologiske undersøgelsesmetoder

De elektrofysiologiske undersøgelsesmetoder dækker over tests, der detekterer elektrisk aktivitet i kroppens celler. Aktionspotentialer i neuroner kan måles ved anvendelse af invasive eller non-invasive elektroder. Til monitorering af neuronernes funktionalitet i encephalon anvendes elektroencephalografi (EEG) mens der til monitorering af neuronernes funktionalitet i resten af kroppen anvendes elektroneurografi (ENG). Prisen for et EEG system er cirka 550.000 kr. [45]. For at en elektrofysiologisk undersøgelse kan anvendes til at stille en diagnose, skal resultaterne herfra understøttes af andre kliniske undersøgelser, herunder prøver og lægesamtaler. [46]

I et studie af Brown et al., 2013 [47], er EEG blevet anvendt til at undersøge, hvordan to patientgrupper med forskellige sygdomme opfatter smerte. I studiet indgik en gruppe af patienter med artrose og en gruppe patienter med fibromyalgi. Fibromyalgi er en sygdom, der forårsager muskel- og ledsmerter [48]. Hos de to patientgrupper blev det undersøgt, hvordan encephalon genererer signal for henholdsvis en forventning om og en decideret udløst smerte. Disse data sammenlignes med en kontrolgruppe bestående af raske personer. Der blev foretaget to målinger for at undersøge aktiviteten under forventning om smerte samt en måling under påført smerte. For hver forsøgsperson blev det efter målingerne undersøgt, fra hvilken elektrode, der blev detekteret den højeste amplitude, hvormed denne og de otte nærmeste elektroder blev udvalgt til yderligere analyse og udregning af gennemsnitlig amplitude. De gennemsnitlige målinger for de tre forsøgsgrupper er illustreret i figur 2.6.



**Figur 2.6:** Figuren illustrerer de gennemsnitlige målinger for de tre forsøgsgrupper. Tidspunkter for måling af baseline, tidlig forventning, sen forventning og oplevelse af smerte er angivet på figuren. [47]

Ud fra resultaterne var det muligt at undersøge i hvilke områder, der forekom særlig aktivitet ved hjælp af blandt andet billeddannende programmer. Resultaterne for studiet antyder, at de to patientgrupper responderer ens på forventningen om smerte på trods af, at fibromyalgipatienternes respons var kraftigere. Disse resultater indikerer, at denne tendens kan være generelt gældende for patienter med kroniske smerter. [47]

#### 2.5.4 Vurdering af teknologier til smerteklassificering

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

De analyserede teknologier er vurderet ud fra ovenstående kriterier, og resultatet heraf ses i tabel 2.2

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

**Tabel 2.2:** I tabellen ses hvilke kriterier de forskellige teknologier opfylder. Ved angivelse af 'x', indikeres det, at kriteriet er opfyldt, mens ved '(x)' er kriteriet delvist opfyldt. Ved angivelse af '-' er kriteriet ikke opfyldt.

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

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

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

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



## 3.1 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.

### 3.1.1 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)

4

## 4.1 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.

## 4.2 HTA spørgsmål

Egenskaber ved QST:

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

Begrænsninger ved QST:

- *Hvilke faktorer kan påvirke QST-resultaterne?*

Sammenligning med nuværende metoder:

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

## 4.3 Metode

Litteratursøgningen benyttet til at kunne besvare HTA-spørgsmålene i TEC-domænet tager udelukkende udgangspunkt i den generelt skitserede metode (jævnfør afsnit ??). Der er til besvarelse af domænets emner blevet søgt i følgende databaser; Primo, Pubmed, Medline og Embase. Der er generelt for alle søgninger i de forskellige databaser blevet benyttet syntax præfikser som AND, OR, NOT og (\*). Dette har i litteratursøgningen bidraget til at specificere

søgning til at kunne besvare det ønskede 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. [49]

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.

## 4.4 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.*

### 4.4.1 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. [50] 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. [50] QST begyndte at blive anvendt specifikt til detektion af sensationsgrænser, hvilket senere blev til detektion af smertertærskel og tolerancer. QST muliggør at undersøge tilstande ved benyttelse af andre typer stimuli. QST omfatter termisk, mekanisk, elektrisk, iskæmisk og kemisk påvirkning. [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 visuel analog skala (VAS) [39]. 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 [23].

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. [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 fejlrappporterer på baggrund af en interesse i et bestemt resultat. [39] 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. [50] [39]

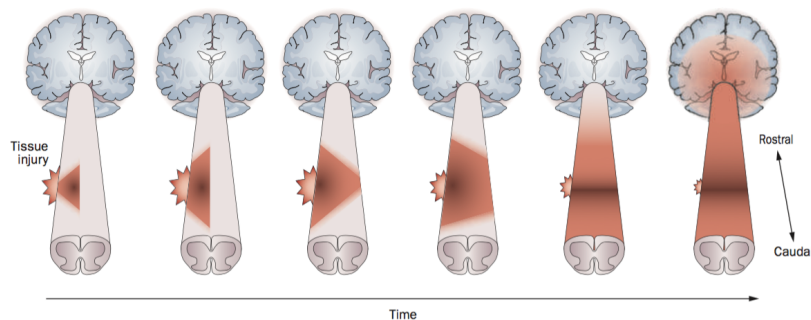
QST benyttes også til at klassificere smerter samt smertemekanismer, hvortil der er relateret en problemstilling. Da QST bygger på psykofysiske og psykologiske parametre opstår et problem i at der patienter imellem er forskel i smerteopfattelse og smertereaktion. [50] Forståelsen af disse smertemønstre, 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 [52].

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. [53] 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. [54] 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. [55] En sammenfatning af flere 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. [56] Princippet bag formodningen illustreres på figur 4.1 [57] .





**Figur 4.1:** 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. [57]

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). [56] 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. [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 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. [25] Flere studier indikerer at udbredt hyperalgesi kan være en prædiktiv faktor, for en patients kroniske postoperative smerter. [25] [53] Dette understøttes også i studiet af Wylde et al., 2016 [59], 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. [59]

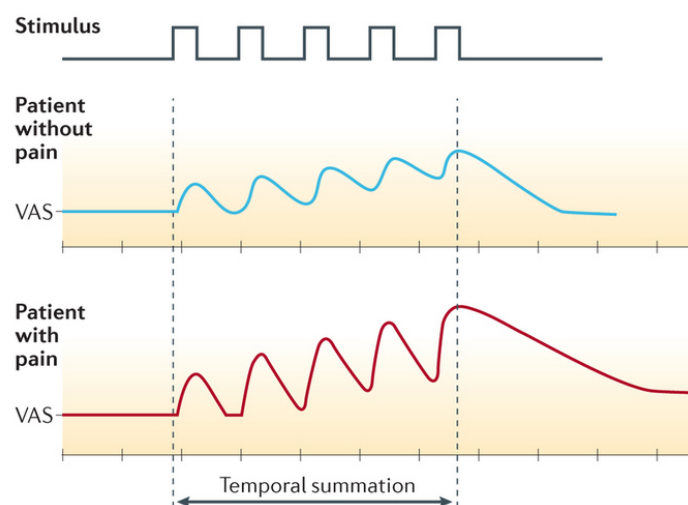
På baggrund af ovenstående analyse, ses en indikation på at QST-parametrene, PPT, TSP og CPM kan anvendes til identificering af patienter i risiko for at udvikle kroniske postoperative smerter. Heraf vil den videre analyse udelukkende omhandle QST-parametrene PPT, TSP og CPM.

#### 4.4.2 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. [42] [39] Til trykstimuli kan udstyr fra Somedic 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-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. [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. [56] Hermed reagerer personer med central sensibilisering stærkere på gentagende stimuli end personer som ikke har central sensibilisering, hvilket illustreres på figur 4.2. [56]



**Figur 4.2:** Figuren viser, hvordan patienter med faciliteret TSP responderer anderledes på gentagende samme stimuli, end patienter uden faciliteret TSP. [60]

For at undersøge en patients TSP påføres patienten gentagne tryk med samme intensitet, med tilsvarende intervaller. I studiet af Petersen et al., 2016 [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 trukket fra 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. [56] 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. [25] 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. [8]

## 4.5 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.*

### 4.5.1 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. [?] 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. [61]

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. [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. Forfatterene pointerer tilmed i studiet, at en normativ inddeling af patienter er nødvendig, og bør optimeres og gøres generaliserbar, førend implementering af QST. [25] 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.

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. [62]

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 de ekstreme yderpunkter for hver tilstand. Det kræves heraf at teknologien kan tilpasses alle patientgrupper, og producere et korrekt resultat ved alle patienter.

## 4.6 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.*

### 4.6.1 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. [63] [30] Den eneste kvantitative parameter som anvendes ved den nuværende metode er radiologiske fund, der ikke altid er indikative for patientens oplevelse af smerte [64]. 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 tilføjjelsen 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. [65]

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

## 4.7 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 undersøgelsen. 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 undersøgelsen omhandlende de diagnostisk relevante QST-parametre nedbringes. Hvis dette udbedres kan QST-undersøgelsen 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 klinikerne, og heraf øge kvaliteten af den nuværende behandling.

## 5.1 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 tryk ved QST, hvorfor det er nødvendigt at kende til eventuelle sikkerhedsrisici ved brugen af denne metode.

Såfremt implementeringen og brugen af QST er forbundet med sikkerhedsmæssige konsekvenser, skal det undersøges hvilke sikkerhedsmæssige foranstaltninger, der bør tages. Dette gøres for at sikre, at patient 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.

## 5.2 HTA spørgsmål

Patientsikkerhed:

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

Sikkerhedsforanstaltninger:

- *Hvilke sikkerhedsforanstaltninger skal foretages ved benyttelsen af QST?*

## 5.3 Metode

Til sikkerhedsdomænet vil der hovedsageligt blive søgt efter kilder omhandlende QST-undersøgelseernes påvirkning samt eventuelle skader på forsøgspersoner. Studierne skal have fokus på rapporteringen af, hvordan teknologien påvirker forsøgspersonen. Studier, der ikke dokumenterer påvirkningen af QST på forsøgspersoner, vil derfor ikke blive medtaget. Det blev i TEC-analysen jævnfør kapitel 4, bestemt at fokusere på tre QST-parametre, PPT, TSP og CMP, og undersøgelser ved mekanisk trykpåvirkning. For at vurdere hvorvidt disse undersøgelser er sikre for forsøgspersonen, er det nødvendigt at undersøge grænser for, hvad hud og væv 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 QST-parametrene. 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 der kan sikres korrekt anvendelse af teknologien. [49]

## 5.4 Patientsikkerhed

*Det vil i følgende afsnit blive undersøgt, hvilke fysiske grænser hud og væv 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.*

### 5.4.1 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 [66]. Dette er en af mange retningslinjer, som har til formål at udbrede et internationalt budskab om, at der til enhver tid skal overvejes, hvorvidt en patient kan bringes i fare eller påføres skade, som resultat af behandling. Disse retningslinjer er således bestemt for, at sikre overholdelse af etiske principper i forhold til behandling af patienter eller ved forskning, der inddrager forsøgspersoner. Da det undersøges, hvorvidt QST kan implementeres på ortopædkirurgiske afdelinger i Region Nordjylland, skal det overvejes, om QST overholder internationale såvel som de danske retningslinjer for patientsikkerhed. [66]

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. [66] De danske nationale kliniske retningslinjer (NKR) for patientsikkerhed er opsat af Sundhedsstyrelsen, og henvender sig primært til det sundhedsfaglige personale indenfor den danske sundhedssektor. Her udgør retningslinjerne et sundhedsfagligt beslutningsværktøj, som skal sikre, at udredning, behandling, pleje og rehabiliteringen i sektoren er ensartet og af høj kvalitet. [67] [68]

På baggrund af teknologianalysen i kapitel 4 er der udvalgt tre undersøgelsesparametre vedrørende QST, der undersøger PPT, TS og CPM. Undersøgelsen af QST-parametrene udsætter patienten for mekanisk tryk. Det undersøges derfor, hvilke fysiske grænser hud og væv har overfor trykpåvirkning og hvornår et givent tryk kan medføre skade på kroppen.

### Mekanisk trykpåvirkning

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

samme kraft. Et studie af Ní Annaidh et al., 2012 [69] har undersøgt mekaniske egenskaber ved menneskehud. Undersøgelsen har anvendt samples af menneskehud fra ryggen som er blevet testet i et apparatur der kan strække huden. Elasticiteten af huden er blevet målt løbende og indtil huden nåede sin brudstyrke. Brudstyrken blev bestemt til  $21,6 \pm 8,4 \text{ MPa}$ . Dette stemmer overens med et studie af Jussila et al., 2005 [70], der finder en brudstyrke på  $18 \text{ MPa}$ . Ydermere har studier undersøgt effekten af påvirkning af tryk over en længere periode. Sanders et al., 1995 [71] 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  $13 \text{ kPa}$  ved påvirkning i to timer. Dette skyldes at et tryk på  $13 \text{ kPa}$  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. [71] Nogle QST-protokoller anvender cuff-almometri til PPT-tests, hvor det påvirkede areal omhandler et større område end  $1 \text{ cm}^2$  som ved det håndholdte trykalmometre.

### 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  $2000 \text{ kPa}$  af et håndholdt alrometer, på et område af  $1 \text{ cm}^2$ . Dette er mindre end den påvirkningen på  $21,6 \pm 8,4 \text{ MPa}$ , som vævet kunne modstå, som det blev fundet af Ní Annaidh et al., 2012 [69] og Jussila et al., 2005 [70]. Det er dog over  $13 \text{ kPa}$ , som ifølge Sanders et al., 1995 [71] 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. Et studie af Graven-Nielsen et al., 2016 [73] anvender et cuff-almometer der dækker et op til  $13 \text{ cm}$  bredt område, hvor der er fastsat en maksimal trykgrænse på  $100 \text{ kPa}$ , hvilket vil resultere i en lavere trykpåvirkning da manchettens areal er større end trykalmometerets areal. Dette er dog ikke et sikkerhedsmæssigt problem da trykpåvirkning stadig ikke overskrider den fastsatte grænse på  $2000 \text{ kPa}$  som opsat af DFNS. Den største forskel kan ske i patientens opfattelse af påvirkningen, da denne ikke påvirkes på et lille område, som  $1 \text{ cm}^2$  ved håndholdt alrometer, som ved et cuff-almometer som dækker hele vejen omkring et legeme.

## 5.5 Sikkerhedsforanstaltninger

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

## 5.6 Delkonklusion

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



studiet af Sanders et al., 1995 [71]. Da denne grænseværdi er fundet efter trykpåvirkning i seks timer og da QST-undersøgelsen udføres på cirka 40 sekunder vurderes det imidlertid, at der ikke vil opstå skader på patienter, og i så fald vil skaderne forbundet hermed vil være minimale. Dermed overholdes de nationale og internationale retningslinjer for patientsikkerhed, hvilket medfører at QST-undersøgelserne ikke pådrager patienter skader. Udbyttet af QST-undersøgelsen er større end de sikkerhedsmæssige risici, patienten udsættes for. Dette sikrer, at QST-undersøgelsen på en sikker måde bidrager til klinikerens vurderingen af, hvorvidt patienten skal have foretaget en TKA-operation.

## 6.1 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.

## 6.2 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?

## 6.3 Metode

For at opnå viden om den kliniske effekt af QST-undersøgelserne, vil studier hvori QST-parametrenes statistiske signifikans og styrke undersøges medtages. Ligeledes er studier der

undersøger nøjagtigheden af QST-parametrene anvendt som et inklusionskriterie. Studier er fundet gennem litteratursøgningen som er beskrevet i afsnit ??

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.

### 6.3.1 QST-undersøgelseens statistiske styrke

Det er af flere studier fundet, at PPT, TSP og CPM kan være prædiktive for udviklingen af kroniske postoperative smerter. [?] [25] Studierne baserer disse resultater på statistiske analyser. For at bestemme hvorvidt der er en statistisk forskel mellem de præoperative QST-resultater for patienter uden kroniske postoperative smerter og præoperative QST-resultater for patienter med kroniske postoperative smerter kan der udregnes en p-værdi. En p-værdi er en betegnelse for sandsynligheden for at opnå et resultat der er det samme eller mere ekstremt end det der er blevet fundet i studiet. Denne definition for p-værdien gælder, hvis det antages at der ingen statistisk signifikant forskel er mellem de to datasæt. En lav p-værdi vil hermed betyde at sandsynligheden for at en funden forskel imellem to datasæt skyldes tilfældige samplingsfejl er lille. En stor p-værdi derimod antyder, at sandsynligheden for, at en funden forskel skyldes tilfældige samplingsfejl er stor. Normalt anvendes en p-værdi på 0,05 som skillelinjen, hvor værdier under 0,05 angiver, at der er fundet en statistisk signifikant forskel, mens der ved værdier over 0,05 ikke findes en signifikant forskel. [74]

I et studie af Petersen et al., 2016 [25] blev der fundet en signifikant forskel på postoperativ smertelindring for patienter med faciliteret TSP og mindsket CPM i forhold til patienter med kun enten faciliteret TSP eller mindsket CPM. Disse forskelle blev i studiet vurderet signifikante på baggrund af p-værdier på henholdsvis 0,023 og 0,007. I modsætning til dette blev der fundet en forskel på postoperativ smertelindring for patienter med faciliteret TSP og mindsket CPM og patienter med normal TSP og CPM, men denne var ikke signifikant. For forskellen mellem disse to grupper var p-værdien 0,087. [25] Dette er problematisk, da dette antyder, at QST-undersøgelserne ikke signifikant kan skelne mellem patienter med to anormale resultater og patienter med to normale resultater.

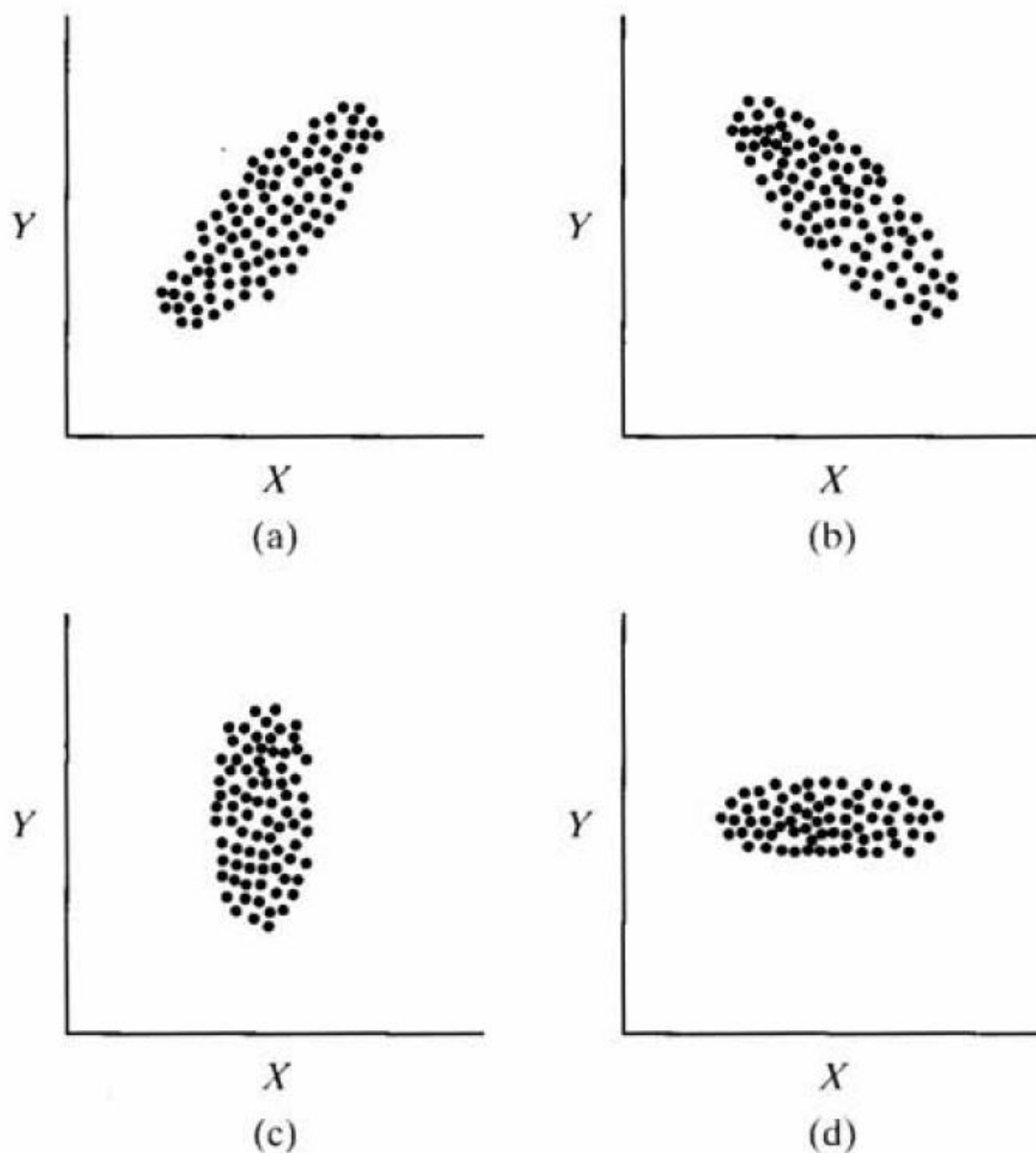
Flere andre studier har ligeledes fundet en signifikant sammenhæng mellem en af de tre QST-parametre og kroniske postoperative smerter. [53] [75] I et studie af Wright et al., 2015 [75] blev det fundet at der var en signifikant forskel på postoperativ smerte for patienter med lave præoperative PPT-værdier i forhold til patienter med højere præoperative PPT-værdier. Her blev der fundet en p-værdi på 0,002 for PPT målt ved albuen. Denne p-værdi angiver, at der er en lille sandsynlighed for at de fundne resultater skyldes en samplingsfejl, hvormed det kan konkluderes at PPT kan anvendes som indikator for postoperativ smerte mellem 12 og 36 måneder efter operationen. [75] I et studie af Petersen et al., 2015 [8] blev der fundet en signifikant forskel på patienter med en faciliteret TSP og patienter med normal TSP, i forhold til udviklingen af postoperative kroniske smerter. Denne signifikante forskel blev vurderet på

baggrund af en p-værdi på 0,009, hvormed sandsynligheden for at den observerede forskel skyldes samplingsfejl er på 0,9%. I studiet af Petersen et al., 2015 [8] blev CPM ligeledes undersøgt, men der blev for denne QST-parameter ikke fundet nogen signifikant forskel af studiet. [8]

Det kan udfra ovenstående udledes at flere studier har fundet, at det ved fænotypebestemmelse af patienter ud fra både PPT, TSP og CPM er muligt at finde en signifikant forskel mellem fænotyper i forhold til kroniske postoperative smerter. Det er dog problematisk at nogle studier ikke finder en signifikant forskel mellem fænotyperne. [64] Herudfra er det relevant at undersøge hvor stærk sammenhængen er mellem de præoperative QST-resultater og kroniske postoperative smerter.

Den kliniske effekt af QST-undersøgelserne kan undersøges ved analyse af korrelationskoefficienterne (R-værdierne) for PPT, TSP og CPM. En korrelationskoefficient kan anvendes til at bestemme sammenhængen mellem to datasæt. Dermed undersøges det i hvilket omfang værdierne fra det ene af datasættene er afhængig af værdierne fra det andet datasæt. [74]

R-værdien er et enhedsløst tal, der kan ligge i intervallet mellem -1 og 1. Sammenhængen mellem to datasæt med en R-værdi på -1 har negativ korrelation, hvor værdierne for det ene datasæt stiger, mens værdierne for det andet datasæt falder. Hvis R-værdien for en sammenhæng er 1 vil datasættene være positivt korreleret, hvilket betyder værdierne for det ene datasæt stiger når værdierne for det andet datasæt stiger. Hvis der ingen korrelation er mellem to datasæt vil R-værdien være 0. [74] Disse korrelationer er illustreret på figur 6.1



**Figur 6.1:** Figuren illustrerer forskellige muligheder for korrelation mellem to datasæt. For disse grafer er  $Y$  det afhængige datasæt, mens  $X$  er uafhængig. Graf (a) illustrerer en positiv korrelation mellem  $X$  og  $Y$ , hvormed  $R$ -værdien er lig 1. På graf (b) vises negativ korrelation mellem  $X$  og  $Y$ , med en  $R$ -værdi på -1. For graf (c) og (d) er  $R$ -værdien 0, og der er dermed ingen korrelation mellem  $X$  og  $Y$ . Fra Zar, 2010 [74]

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

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

**Tabel 6.1:** Tabellen viser betydningen af forskellige R-værdier. R-værdierne er angivet som numeriske værdier, hvormed betydningen af værdierne gælder for både positive og negative korrelationer. Tabellen er modificeret fra Mukaka, 2012 [76]

Flere studier som har fundet en statistisk signifikant sammenhæng mellem en af de tre QST-parametre, har ligeledes undersøgt R-værdien for denne sammenhæng. For et studie af Wylde et al., 2013 [53] blev der fundet en statistisk signifikant sammenhæng mellem præoperativ PPT-resultater og udviklingen af kroniske postoperative smerter med en p-værdi på 0,008. Korrelationskoefficienten for denne sammenhæng blev fundet til 0,37. Hermed er sammenhængen mellem præoperativ PPT-resultater og kroniske postoperative smerter lav, og næsten i en størrelsesorden hvor der ingen korrelation er (jævnfør tabel ??). Denne lave R-værdi er en tendens der er generel for studier, der har fundet en statistisk signifikant sammenhæng mellem en af de tre QST parametre og kroniske postoperative smerter. Eksempelvis er R-værdien for studiet af Petersen et al., 2016 [25], hvor der findes en sammenhæng mellem præoperativ PPT og postoperativ smertelindring, på -0,216. Udfra tabel 6.1 indikerer denne R-værdi at der ikke er nogen korrelation imellem de to datasæt. Ligeledes er R-værdien fra et studie af Petersen et al., 2015 [8] for sammenhængen mellem TSP og postoperativ kronisk smerte på 0,24. Heller ikke denne R-værdi viser en korrelation. Det at ingen af de undersøgte studier har vist en korrelation der er mere end lav, antyder at den individuelle lineære sammenhæng mellem de tre QST-parametre og kroniske postoperative smerter er dårlig. Det er i studiet af Petersen et al., 2016 [25] ikke undersøgt korrelationen mellem faciliteret TSP og mindske CPM sammen og postoperative kroniske smerter, men dette vil kunne gøres ved anvendelse af en multibel regressionsanalyse.

### Sensitivitet og specificitet

For at en kliniker vil kunne anvende QST-parametrene til at fænotypebestemme patienter med knæartrose, er det nødvendigt for klinikerens at vide hvor specifik og sensitiv QST-undersøgelserne er. Specificitet og sensitivitet siger noget om hvor god en undersøgelse er til at finde sande negative og sande positive patienter. Fremadrettet betegnes positive resultater som resultater der er anormale. Dette vil sige at et positivt resultat for PPT er en lav PPT-værdi, mens det for TSP er en høj TSP-værdi og for CPM er en lav CPM-værdi [25]. Hermed vil en patient som har et positivt resultat af undersøgelserne være centralt sensibiliseret. Resultater fra en undersøgelse kan opdeles i fire kategorier; sande positive (SP), falske positive (FP), sande negative (SN) og falske negative (FN). Disse fire resultater er illustreret i tabel 6.2.

Som det ses ud fra tabel 6.2 kan undersøgelser vise både falsk positive og falsk negative resultater. Disse falske resultater er problematiske, idet resultaterne betyder patienten risikerer at få den forkerte behandling [77]. For knæartrosepatienter vil falsk positive resultater betyde at patienten ikke vil blive tilbudt en TKA-operation, selvom denne ikke har central

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

**Tabel 6.2:** Tabellen viser de fire mulige resultater fra en undersøgelse. Modificeret fra [77]

sensibilisering. Ligeledes vil falsk negative resultater betyde at en patient med central sensibilisering vil få en TKA-operation, hvorefter denne patient har betydeligt større risiko for at udvikle kroniske smerter end andre patienter. En undersøgelses sensitivitet og specificitet kan anvendes til at undersøge risikoen for falske resultater.

Den matematiske definition af sensitivitet er:

$$\text{Sensitivitet} = \frac{SP}{SP+FN}$$

Herudfra kan det ses at sensitiviteten af en undersøgelse vil stige når antallet af falske negative resultater falder. En undersøgelse med en sensitivitet på 100% vil korrekt identificere alle patienter med sygdommen. Hvis undersøgelsen har en sensitivitet på mindre end 100% vil en del af de patienter som har sygdommen, have falsk negative resultater og hermed blive fejldiagnosticeret. Sensitivitet er dermed et udtryk for hvor stor en andel af patienterne med en sygdom undersøgelsen er i stand til at opfange. [77]

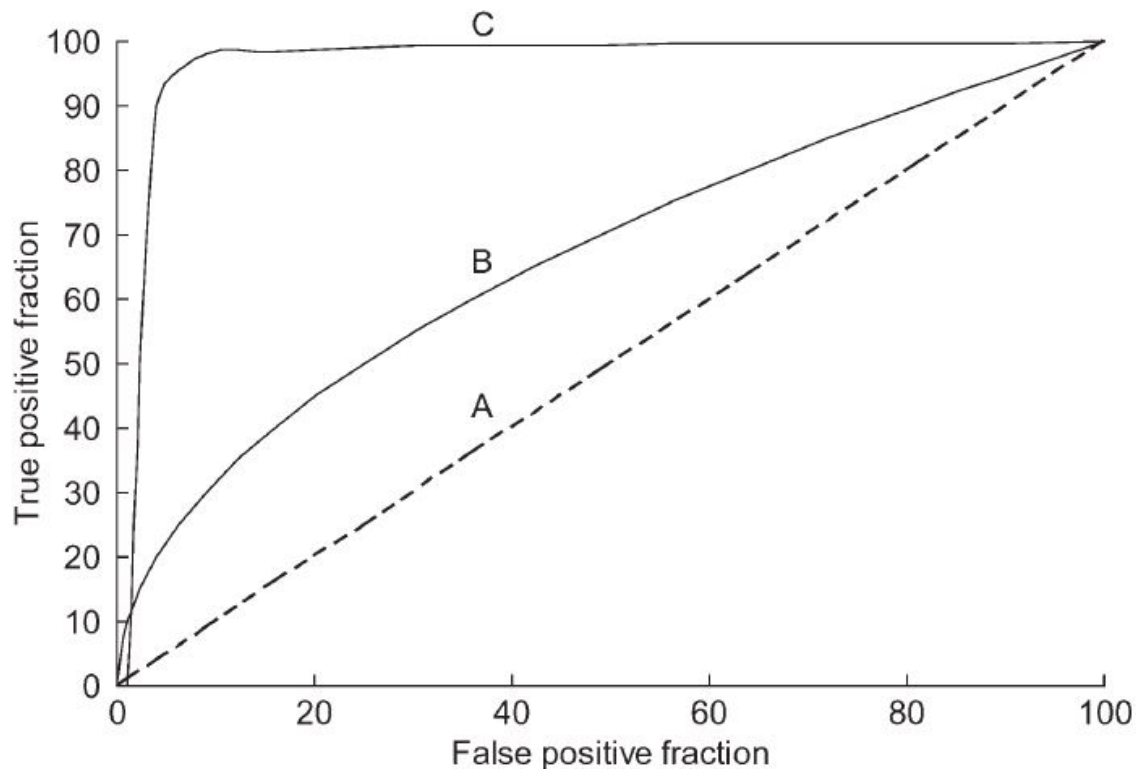
Specificitet er det modsatte af sensitivitet, hvilket vil sige en undersøgelses specificitet er et udtryk for hvor mange patienter som ikke har sygdommen undersøgelsen korrekt vil være i stand til at identificere [77]. Den matematiske definition på specificitet er:

$$\text{Specificitet} = \frac{SN}{SN+FP}$$

Dette betyder at en undersøgelses specificitet stiger når antallet af falske positive resultater falder. [77]

Ideelt set vil en undersøgelse have både en sensitivitet og specificitet på 100%, hvormed undersøgelsen altid vil identificere patienter med sygdommen som positive og patienter uden sygdommen som negative. Denne type undersøgelse er i de fleste tilfælde urealistisk, hvormed det kan være nødvendigt at lave et kompromis mellem sensitivitet og specificitet. Dette betyder at en undersøgelse med en høj sensitivitet vil have en lav specificitet, og omvendt for en undersøgelse med en høj specificitet. Om en undersøgelse skal have en høj sensitivitet eller en høj specificitet afhænger af sygdommen der undersøges for, og de etiske konsekvenser for hver af de to falske resultater (dette undersøges nærmere for QST-undersøgelser i kapitel ??).

Der er på nuværende tidspunkt ikke publiceret data omkring sensitiviteten og specificiteten for QST-undersøgelserne. [53] Disse data er essentielle for om QST-undersøgelserne kan anvendes som supplement til klinikerens vurderingsgrundlag, idet det ud fra sensitiviteten og specificiteten kan vurderes hvor stor vægt klinikerens skal lægge i resultater fra undersøgelserne. På figur 6.2 illustreres tre muligheder for sensitivitet og specificitet:



**Figur 6.2:** Figuren illustrerer tre mulige sammenhænge mellem sensitivitet og specificitet, når cut-off værdien for undersøgelsen ændres. Op af y-aksen er den sande positive brøkdelen (sensitiviteten) angivet, mens den falske positive brøkdelen (100-specificiteten) er hen ad x-aksen. Linje C viser plottet for en ideel undersøgelse, mens linje B viser det typiske plot for en undersøgelse som anvendes normalt i klinisk praksis. Den stiplede linje, A, viser linjen for nul diskrimination. Fra Lalkhen and McCluskey, 2008 [77]

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

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

## 6.4 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.



### 6.4.1 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 ( $\pm 98$ ) til 512 kPa ( $\pm 221$ ), hvilket var lavere end hos den raske kontrolgruppe. Den raske kontrolgruppe opnåede resultaterne imellem 333 kPa ( $\pm 82$ ) og 1098 kPa ( $\pm 199$ ). [42] Denne indikation er ligeledes påvist i studiet af Wylde et al., 2013 [53], 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. [53]

Studie	Kontrol patientgruppe: PPT [kPa]	Knæartrose patientgruppe: PPT [kPa]
Suokas et al., 2012 [42]	333 ( $\pm 82$ ) til 1098 ( $\pm 199$ )	177 ( $\pm 98$ ) til 512 ( $\pm 221$ )
Wylde et al., 2013 [53]	405 (knæ) og 339 (underarmen)	155 (knæ) og 171 (underarmen)

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

Resultaterne præsenteret i studiet Suokas et al., 2012 [42] og Wylde et al., 2013 [53], som ses i tabel 6.3, 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 postoperative smerter, men vidste ligeledes samme tendens grupperingerne imellem. Grupperingen med lave kroniske postoperative smerter havde omtrent et PPT-resultat ved det påvirkede knæ på  $600 \pm 25$  kPa, og på armen omkring  $460 \pm 10$  kPa. Grupperingen med høje kroniske postoperative smerter havde omtrent et PPT-resultat ved det påvirkede knæ på  $550 \pm 50$  kPa, og på armen  $460 \pm 20$  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 6.4:** 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 6.4, 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 Vaegter and Graven-Nielsen, 2016 [78] 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. [78]

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 gennemsnit 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
Vaegter and Graven-Nielsen, 2016 [78]	$-11,6 \pm 19,3$ % (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 6.5:** 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.

#### 6.4.2 Repeterbarhed for QST

I et studie af Graven-Nielsen et al., 2015 [79] er repeterbarheden for manuelt udførte PPT-undersøgelser blevet undersøgt. De 136 forsøgspersoner, der indgik i studiet, blev undersøgt ved brug af et trykalgometer fra Somedic. Forsøget blev udført på låret (quadriceps) og på overarmen (biceps brachii) i forsøgspersonernes dominante side. Studiet var struktureret i to sessioner med minimum en uges mellemrum. Forsøgets resultater viste, at inter-korrelations koefficienten (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 [80] 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 [80] 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 [81] undersøgte ligeledes, hvordan CPM-undersøgelers 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 almometer 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 [79] 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 [79] er i intervallet middel til god, men dette resultat kan med fordel underbygges af flere studier.

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

## 6.5 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 været 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)

---

7

## 7.1 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 omkostninger i forhold til indkøb, personel, drift og anlæg. Disse økonomiske omkostninger skal redegøres for, således disse kan danne grundlag for den finansielle beslutning om hvorvidt QST bør implementeres som supplement til klinikeren. Herudover undersøges de økonomiske omkostninger ved QST i forhold til effekten.

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

## 7.2 HTA spørgsmål

Effekten af QST i forhold til omkostninger:

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

Ressourceudnyttelse:

- *Hvordan vil implementeringen af QST påvirke regionens budget?*

## 7.3 Metode

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 der tages højde for tre faktorer; Meningen med den økonomiske evaluering, tilgængeligheden af brugbar data samt guidelines for de enkelte økonomianalyser. For en evaluering af QST er det fundet relevant at benytte cost-effectiveness analyse (CEA) og budget-influens analyse (BIA). Disse giver et billede af QST omkostninger målt i monetære enheder, samt dennes indvirkning på 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 økonomianalyse. Antagelser lavet i forbindelse med økonomianalyserne vil blive udført på en sådan måde at de fremstår transparente for ikke at virke misvisende.

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

### 7.3.1 Tilegnelse af økonomisk viden om QST

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

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

- Hvad er indkøbsprisen på QST udstyr?
- Hvad kræver det at benytte QST udstyr?
- Hvad er vedligeholdelsesudgifter ved QST udstyr?

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

## 7.4 Teknologiens effekt i forhold til omkostninger

*I følgende afsnit undersøges teknologiens effekt i forhold til omkostningerne relateret hertil. Dette gøres for at skabe et kendskab til omkostningerne forbundet med implementering af QST, samt hvilken den økonomisk effekt der kan opnås ved implementering af QST*

### 7.4.1 Omkostninger ved implementering af QST

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

Tal fra Odgaard and Gentofte-Hospital, 2016 [5] viser at antallet af primære TKA-operationer i Region Nordjylland (RN) ligger i omegnen af 600 TKA-operationer årligt. [5] I RN laves TKA-operationer på afdelingerne Farsø og Frederikshavn. På baggrund af at der udføres

TKA-operationer flere steder, varierer implementeringsomkostningerne alt efter hvor mange afdelinger QST skal implementeres på.

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

### **Nocitech**

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

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

Med udgangspunkt i 600 patienter vil det koste RN 4.800 kr. for materialer. Da der i RN laves TKA-operationer på flere afdelinger, kan implementeringsomkostningerne variere alt efter hvor mange afdelinger QST skal implementeres på. Da størstedelen af primære TKA-operationer udføres på henholdsvis hospitalerne i Farsø og Frederikshavn er de økonomiske omkostninger beregnet ud fra en implementering på disse to afdelinger. Udgifter til løn svarer til cirka 60.000 kr, her regnes der med omkostninger til sygeplejerskelønninger på  $\approx 300$  kr. per time.[82][? ]. Den samlede udgift beløber sig således til: 314.800 kr., her er ikke påregnet uddannelse af operatører eller mertid til lægefaglig vurdering.

### **Medoc**

Fra Cephalon, der er leverandør af Medoc-udstyr i Danmark er oplyst priser på Algomed fra Medoc, der er et computerstyret trykalmometer. Algomed kan anvendes til måling af PPT og CPM. [83] [84]

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

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

#### **7.4.2 Økonomisk effekt ved implementering af QST**

Den økonomiske påvirkning af en implementering af QST som et supplement til klinikerens vurderingsgrundlag, er en besparelse i form af antallet af TKA-operationer hvor patienten ender med at få kroniske postoperative smerter. Hvis patienten har positive QST-resultater og dermed vil være i risikogruppen for at få kroniske postoperative smerter efter en operation,

vil operation af disse patienter være en fejlbehandling. Afhængigt af TKA-operationens omkostninger og QST-undersøgelsens evne til at finde patienterne i risikogruppe vil der være en besparelse i form af et mindre antal TKA-operationer. Ifølge Sundhedsstyrelsens DRG-takster for 2016 er omkostningerne forbundet med en TKA-operation i omegnen af 72.000 kr. for primære operationer. [85]

### Cost-effectiveness

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

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

## 7.5 Ressourceudnyttelse

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

### 7.5.1 Påvirkning af Region Nordjyllands budget

I RN er budgettet for sundhedsområdet 11 milliarder kr., hvilket udgør 90% af regionens samlede økonomi. [86] Der er ifølge Region Nordjylland, 2016 [86] afsat yderligere 70 millioner kr. som regionsrådet kan disponere over til nye initiativer og øvrige merudgifter. Herudover har RN fået 55 millioner kr. til nationalt, at iværksætte initiativer. Altså i alt 125 millioner kr. som yderligere er tilføjet i budgettet 2017.

Såfremt regionen ønsker at implementere QST på de relevante afdelinger vil den økonomiske konsekvens være afhængig af implementerings-, uddannelses- og brugsomkostninger ved det valgte udstyr (jævnfør afsnit 7.4). Overordnet vil den største udgift ikke ligge i implementeringen af udstyret, men derimod lønomkostninger til personalet som benytter QST. Det vil derfor være op til RN at bestemme om den øgede udgift vil være fordelagtig i forhold til den besparelse og forøget kvalitet, der på sigt vil kunne opnås.



I Danmark er det estimeret at der hvert år tabes 1 million arbejdsdage som et resultat af kronisk smerte. [87] Ved at implementering af QST med en høj præcision kan det forventes at nogle patienter vil genvinde deres mobilitet og heraf kunne genoptage deres arbejde. Patientgruppen som stadig befinder sig på arbejdsmarkedet er i den samlede patientgruppe en minoritet (jævnfør kapitel 1). Ved at denne andel kan genoprette deres arbejde vil det kunne bidrage til regionens budget i form af skatter.

## 7.6 Delkonklusion

Ved en implementering af QST vil dette bidrage til en meromkostning ved alle undersøgelser relateret til beslutningen vedrørende henvisning til en TKA-operation. Dette er tilfældet da det i første købeår vil komme en udgift per patient, per QST-undersøgelse på henholdsvis 2.600 til 5.200 ved anvendelse Nocitech, og 1.110 til 2.220 ved anvendelse af Medoc. Disse omkostninger varierer som et resultat af at præcisionen af QST, endnu ikke er fastsat, heraf er omkostninger et estimat og vil sandsynligvis befinde sig i dette område. Afhængig af præcisionen for QST vil den potentielle besparelserne, foruden forøget brugsomkostninger, udelukkende bestå af operationsomkostninger. Dette vil bidrage henholdsvis for det dårligste og bedste scenarie, i en besparelse på 4,3 til 8,6 millioner kr.. Gevinsten i form af returnering til arbejdsmarkedet, såfremt patienten har været sygemeldt, vil formentlig være af mindre karakter, da størstedelen af patientgruppen er enten på vej ud af arbejdsmarkedet eller pensioneret. Det er således på denne baggrund ikke muligt at vurdere den økonomisk besparelse for implementeringen af QST-undersøgelserne, som følge af genvundet arbejdskraft, men en besparelse vil være at finde i et reduceret antal primære TKA-operationer. Implementeringen af QST vil konsekvent betyde en meromkostning i den præoperative fase, men skabe en besparelse på antallet af udførte TKA-operationer. Den økonomiske konsekvens ved implementering af QST, vil umiddelbart heraf bestå af en besparelse af et beløb i omegnen af 4,3 til 8,6 millioner kr..

Ved implementering af QST vil budgettet hos RN påvirkes ved en meromkostning bestående af, implementerings-, uddannelses- og brugsomkostninger. Den største budgetmæssige omkostning vil ikke befinde sig på selve erhvervelse af QST-udstyret, men de vedvarende brugsomkostninger, forbundet hermed. Meromkostningen til vurderingsprocessen består af en tilføjelse på beløber i omegnen af 1.110 til 5.200 kr., afhængig af udstyr. Heraf skal RN beslutte hvorvidt besparelsen og den forøgede undersøgelseskvalitet, der på sigt vil kunne opnås ved implementering af QST, er stor nok kontra omkostninger heraf.

# 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, Aarsrapport 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=00006396-900000000-99581>.
- [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. EUneHTA 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] 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>.
- [53] 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>.
- [54] M Cornelius, J Walker, M Pejasa, 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](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).
- [55] 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:](http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord{&}from=export{&}id=L70207406$\\delimiter)

- //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+.
- [56] 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.
- [57] 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>.
- [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] 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.
- [61] 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>.
- [62] 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.
- [63] 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].
- [64] 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.
- [65] S. Grønmo. Kvalitative og kvantitative metoder I. (1):85–91, 2012.

- [66] 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/>.
- [67] Sundhedsstyrelsen. Nationale Kliniske Retningslinjer. pages 1–2, 2016. URL <https://sundhedsstyrelsen.dk/da/sundhed/kvalitet-og-retningslinjer/{~}/media/382DCD3C38B54200823EB20DFF6DBD0D.ashx>.
- [68] Sundhedsstyrelsen. Kommissorium for udarbejdelse af nationale kliniske retningslinjer. (4):1–4, 2012. URL <https://sundhedsstyrelsen.dk/da/sundhed/kvalitet-og-retningslinjer/{~}/media/EA5CFD60216C4DAA9102C21DF6C121D1.ashx>.
- [69] 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>.
- [70] 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.
- [71] 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.
- [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] T. Graven-Nielsen, M. Izumi, K. K. Petersen, and L. Arendt-Nielsen. User-Independent Assessment of Conditioned Pain Modulation by Cuff Pressure Algometry. *EJP*, pages 1–10, 2016. ISSN 10903801. doi: 10.1002/ejp.958.
- [74] Jerrold H. Zar. *Biostatistical Analysis*. Pearson Prentice Hall, fifth edit edition, 2010. ISBN 978-0-13-100846-5.
- [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] M. M. Mukaka. Statistics corner: A guide to appropriate use of correlation coefficient in medical research. *Malawi Medical Journal*, 24(3):69–71, 2012. ISSN 19957262. doi: 10.1016/j.cmpb.2016.01.020.



- [77] Abdul Ghaaliq Lalkhen and Anthony McCluskey. Clinical tests: Sensitivity and specificity. *Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care and Pain*, 8(6):221–223, 2008. ISSN 17431816. doi: 10.1093/bjaceaccp/mkn041.
- [78] H B Vaegter and T Graven-Nielsen. Pain modulatory phenotypes differentiate subgroups with different clinical and experimental pain sensitivity. *Pain*, 157: 1480–1488, 2016. ISSN 0304-3959. doi: 10.1097/j.pain.0000000000000543. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26963852>.
- [79] 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.
- [80] 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=00006396-9000000000-99437>.
- [81] 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>.
- [82] DST.dk. URL <http://www.statistikbanken.dk/statbank5a/SelectVarVal/saveelections.asp>.
- [83] Medoc. AlgoMed - Computerized Pressure Algometer, 2016. URL <http://medoc-web.com/products/algomed/>.
- [84] Medoc. AlgoMed Brochure.
- [85] Sundhedstyrrelsen Afdeling for sundhedsdokumentation. Takstsystem Vejledning. 18.12.2016.
- [86] Region Nordjylland. Budgetaftale 2017 -. 2016.
- [87] 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.