

# Indholdsfortegnelse

---

<b>Kapitel 1</b>	<b>Beskrivelse og tekniske karakteristika for teknologien (TEC)</b>	<b>1</b>
1.1	Formål . . . . .	1
1.2	HTA spørgsmål . . . . .	1
1.3	Metode . . . . .	1
1.4	Teknologiens egenskaber . . . . .	2
1.4.1	Anvendelsesområde for QST . . . . .	2
1.4.2	Undersøgelse af PPT, TSP og CPM . . . . .	4
1.5	Teknologiens begrænsninger . . . . .	6
1.5.1	Begrænsende faktorer ved benyttelse af QST . . . . .	6
1.6	Sammenligning med nuværende metoder . . . . .	7
1.6.1	Sammenspil mellem QST og klinisk vurdering . . . . .	7
1.7	Delkonklusion . . . . .	7
<b>Kapitel 2</b>	<b>Klinisk effekt (EFF)</b>	<b>9</b>
2.1	Formål . . . . .	9
2.2	HTA spørgsmål . . . . .	9
2.3	Metode . . . . .	9
2.4	Statistisk effekt . . . . .	10
2.4.1	QST-undersøgelseens statistiske styrke . . . . .	10
2.5	Nøjagtighed . . . . .	15
2.5.1	Patientgruppering på baggrund af QST-resultater . . . . .	15
2.5.2	Repeterbarhed for QST . . . . .	18
2.6	Delkonklusion . . . . .	19
<b>Kapitel 3</b>	<b>Sikkerhed (SAF)</b>	<b>20</b>
3.1	Formål . . . . .	20
3.2	HTA spørgsmål . . . . .	20
3.3	Metode . . . . .	20
3.4	Patientsikkerhed . . . . .	21
3.4.1	Sikkerhedsmæssige risici for patienter . . . . .	21
3.5	Sikkerhedsforanstaltninger . . . . .	22
3.6	Delkonklusion . . . . .	22
<b>Kapitel 4</b>	<b>Organisatoriske aspekter (ORG)</b>	<b>24</b>
<b>Kapitel 5</b>	<b>Patient- og sociale aspekter (SOC)</b>	<b>25</b>
<b>Kapitel 6</b>	<b>Etik (ETH)</b>	<b>26</b>
<b>Kapitel 7</b>	<b>Juridiske aspekter (LEG)</b>	<b>27</b>
<b>Kapitel 8</b>	<b>Omkostninger og økonomisk evaluering (ECO)</b>	<b>28</b>

8.1	Formål . . . . .	28
8.2	HTA spørgsmål . . . . .	28
8.3	Metode . . . . .	28
8.3.1	Tilegnelse af økonomisk viden om QST . . . . .	29
8.4	Teknologiens effekt i forhold til omkostninger . . . . .	29
8.4.1	Omkostninger ved implementering af QST . . . . .	29
8.4.2	Økonomisk effekt ved implementering af QST . . . . .	30
8.5	Ressourceudnyttelse . . . . .	31
8.5.1	Påvirkning af Region Nordjyllands budget . . . . .	31
8.6	Delkonklusion . . . . .	32
<b>Litteratur</b>		<b>33</b>

# Beskrivelse og tekniske karakteristika for teknologien (TEC)

1

## 1.1 Formål

I teknologidomænet analyseres QST som et teknologisk supplement til klinikerens vurdering af en patients henvisning til en TKA-operation. For at muliggøre dette kræves 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.

## 1.2 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?*

## 1.3 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. [1]

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

## 1.4 Teknologiens egenskaber

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

### 1.4.1 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. [2] 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. [2] QST begyndte at blive anvendt specifikt til detektion af sensationsgrænser, hvilket senere blev til detektion af smertetærskel og tolerancer. QST muliggør at undersøge tilstande ved benyttelse af andre typer stimuli. QST omfatter termisk, mekanisk, elektrisk, iskæmisk og kemisk påvirkning. [3] 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) [3]. 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 [4].

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. [5] 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. [3] 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.

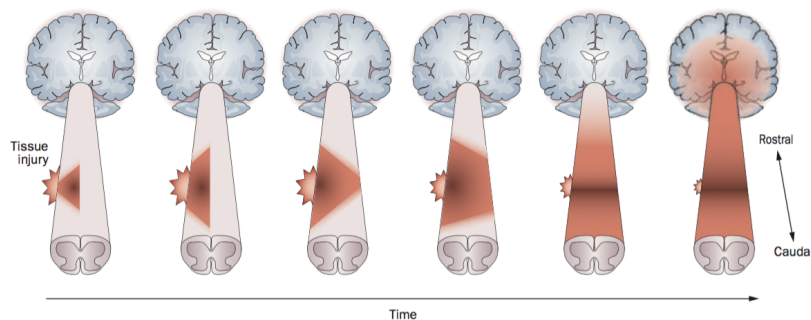
Ved benyttelse af QST relateret til diabetes ses det at 50% af diabetikere har perifer neuropati, og ved anvendelse af en termisk parameter af QST, kan man tidligt i patogenesen identificere dette. Neuropati er ligeledes fundet ved flere patienter med nyresvigt, hvilket kan klassificeres igennem undersøgelse af vibration- og termisk sensation. [2] [3]

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. [2] Forståelsen af disse smertemønstre, kan med den korrekte QST tilgang, bidrage til at kunne forudsige responsen på en given interaktion. [3] Ydermere kan QST i smerteregi, klinisk blive benyttet til at lave kvantitative sammenligninger mellem forskellige grupperinger [6].

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. [3]

### **Tilpasning af QST til knæartrose**

QST bliver i knæartroseregi forsøgt benyttet til at skabe en association imellem præoperativ smertesensation og udviklingen af kronisk postoperativ smerte. Dette ses også ved den øgede kirurgiske interesse for benyttelse af teknologien. Der ses et potentiale i anvendelsen af præoperative QST-undersøgelser, som prædiktation for omfanget af kroniske postoperative smerter. [7] 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. [8] 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. [9] En sammenfatning af flere studier antyder, at central sensibilisering har betydning for udviklingen af kroniske postoperativesmerter efter en TKA-operation [10]. 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. [11] Princippet bag formodningen illustreres på figur 1.1 [12] .



**Figur 1.1:** 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. [12]

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). [11] 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. [13] [14] [15]

I et studie af Petersen et al., 2016 [14], 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. [14] Flere studier indikerer at udbredt hyperalgesi kan være en prædiktiv faktor, for en patients kroniske postoperative smerter. [14] [7] Dette understøttes også i studiet af Wylde et al., 2016 [16], 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. [16]

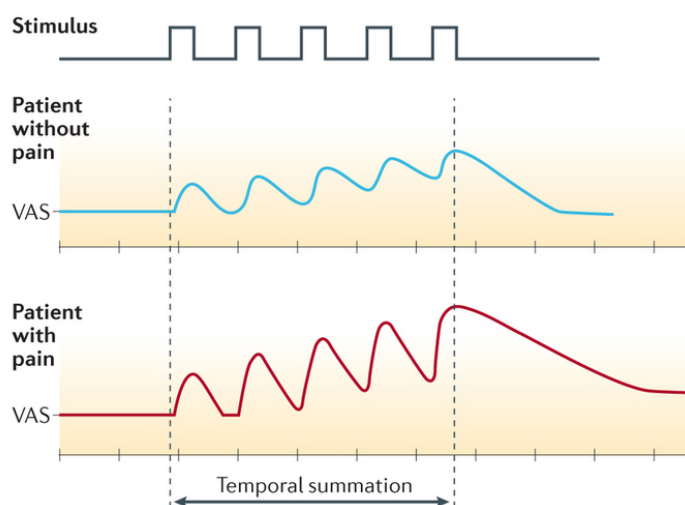
På baggrund af ovenstående analyse, ses en indikation på at QST-parametrene, PPT, TSP og CPM kan anvendes til identificering af patienter i risiko for at udvikle kroniske postoperative smerter. Heraf vil den videre analyse udelukkende omhandle QST-parametrene PPT, TSP og CPM.

#### 1.4.2 Undersøgelse af PPT, TSP og CPM

De tre QST-parametre PPT, TSP og CPM kan testes ved forskellige typer stimuli. PPT testes mekanisk, mens TSP og CPM kan testes mekanisk, kemisk, elektrisk eller termisk. Oftest anvendes mekanisk stimuli i form af tryk. [10] [3] Til trykstimuli kan udstyr fra Samedic eller NociTech anvendes [15] [14].

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. [10] 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. [13] [15]

En forhøjet TSP kan antyde central sensibilisering, da reguleringen af TSP i neuroner er formindsket ved central sensibilisering. [11] Hermed reagerer personer med central sensibilisering stærkere på gentagende stimuli end personer som ikke har central sensibilisering, hvilket illustreres på figur 1.2. [11]



**Figur 1.2:** Figuren viser, hvordan patienter med faciliteret TSP responderer anderledes på gentagende samme stimuli, end patienter uden faciliteret TSP. [17]

For at undersøge en patients TSP påføres patienten gentagne tryk med samme intensitet, med tilsvarende intervaller. I studiet af Petersen et al., 2016 [14] 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. [14] TSP kan ligeledes udregnes ved at trække VAS-scoren for det sidste stimuli fra VAS-scoren for det første stimuli. [13]

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. [11] 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. [14] 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. [13]

## 1.5 Teknologiens begrænsninger

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

### 1.5.1 Begrænsende faktorer ved benyttelse af QST

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

Ved benyttelsen af PPT, bør metodens udførsel undersøges. Det kan forestilles, at hvis de tre målinger til at danne PPT-værdien, udføres med for kort et interval, kan der opstå komplikationer i form af en carry-over effekt. En carry-over effekt som et bias i et klinisk forsøg er når der opstår fejlresultater på baggrund af videreførsel af tidligere stimuli-respons, til fremtidige forsøg. 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. [18] 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. [19]

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. [2] Problematikken vedrørende benyttelsen af normativ data ses ligeledes i studiet af Petersen et al., 2016 [14], hvor forsøgspopulationen inddeles i grupperinger vurderet på baggrund af arbitrære valg. Forfatterne pointerer tilmed i studiet, at en normativ inddeling af patienter er nødvendig, og bør optimeres og gøres generaliserbar, førend implementering af QST. [14] 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. [20]

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.

## 1.6 Sammenligning med nuværende metoder

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

### 1.6.1 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. [21] [22] Den eneste kvantitative parameter som anvendes ved den nuværende metode er radiologiske fund, der ikke altid er indikative for patientens oplevelse af smerte [23]. 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. [24]

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

## 1.7 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.

## 2.1 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.

## 2.2 HTA spørgsmål

Statistisk effekt:

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

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?*

## 2.3 Metode

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

undersøger nøjagtigheden af QST-parametrene anvendt som et inklusionskriterie. Studier er fundet gennem litteratursøgningen som er beskrevet i afsnit ??, hvor søgetermer er tilpasset hvert HTA-spørgsmål (se appendiks ?? for de specifikke søgetermer). Til besvarelse af de opstillede HTA-spørgsmål er publicerede studier og lærebøger anvendt. Studiernes resultater for den statistiske forskel vil blive sammenlignet, sådan effekten kan bedømmes og det kan vurderes hvorvidt QST kan bidrage til klinikerens beslutning. Dette gøres ved vurdering af styrken i QST resultaterne der skal bedømme hvorvidt en patient vil, eller ikke vil, udvikle kroniske postoperative smerter. Herunder vil nøjagtighed og repeterbarhed vurderes for at bedømme om QST kan fungere som et pålideligt supplement, ved vurdering af signifikansen af resultater fra studierne.

## 2.4 Statistisk effekt

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

### 2.4.1 QST-undersøgelseens statistiske styrke

Det er af flere studier fundet, at PPT, TSP og CPM kan være prædiktive for udviklingen af kroniske postoperative smerter. [?] [14] Studierne baserer disse resultater på statistiske analyser. For at bestemme hvorvidt der er en statistisk forskel mellem de præoperative QST-resultater for patienter uden kroniske postoperative smerter og præoperative QST-resultater for patienter med kroniske postoperative smerter kan der udregnes en p-værdi. En p-værdi er en betegnelse for sandsynligheden for at opnå et resultat der er det samme eller mere ekstremt end det der er blevet fundet i studiet. Denne definition for p-værdien gælder, hvis det antages at der ingen statistisk signifikant forskel er mellem de to datasæt. En lav p-værdi betyder hermed en lille sandsynlighed for at en funden forskel imellem to datasæt skyldes tilfældige samplingsfejl. En stor p-værdi derimod antyder, en stor sandsynlighed for, at en funden forskel skyldes tilfældige samplingsfejl. Normalt anvendes en p-værdi på 0,05 som skillelinjen, hvor værdier under 0,05 angiver, at der er fundet en statistisk signifikant forskel, mens der ved værdier over 0,05 ikke findes en signifikant forskel. [25]

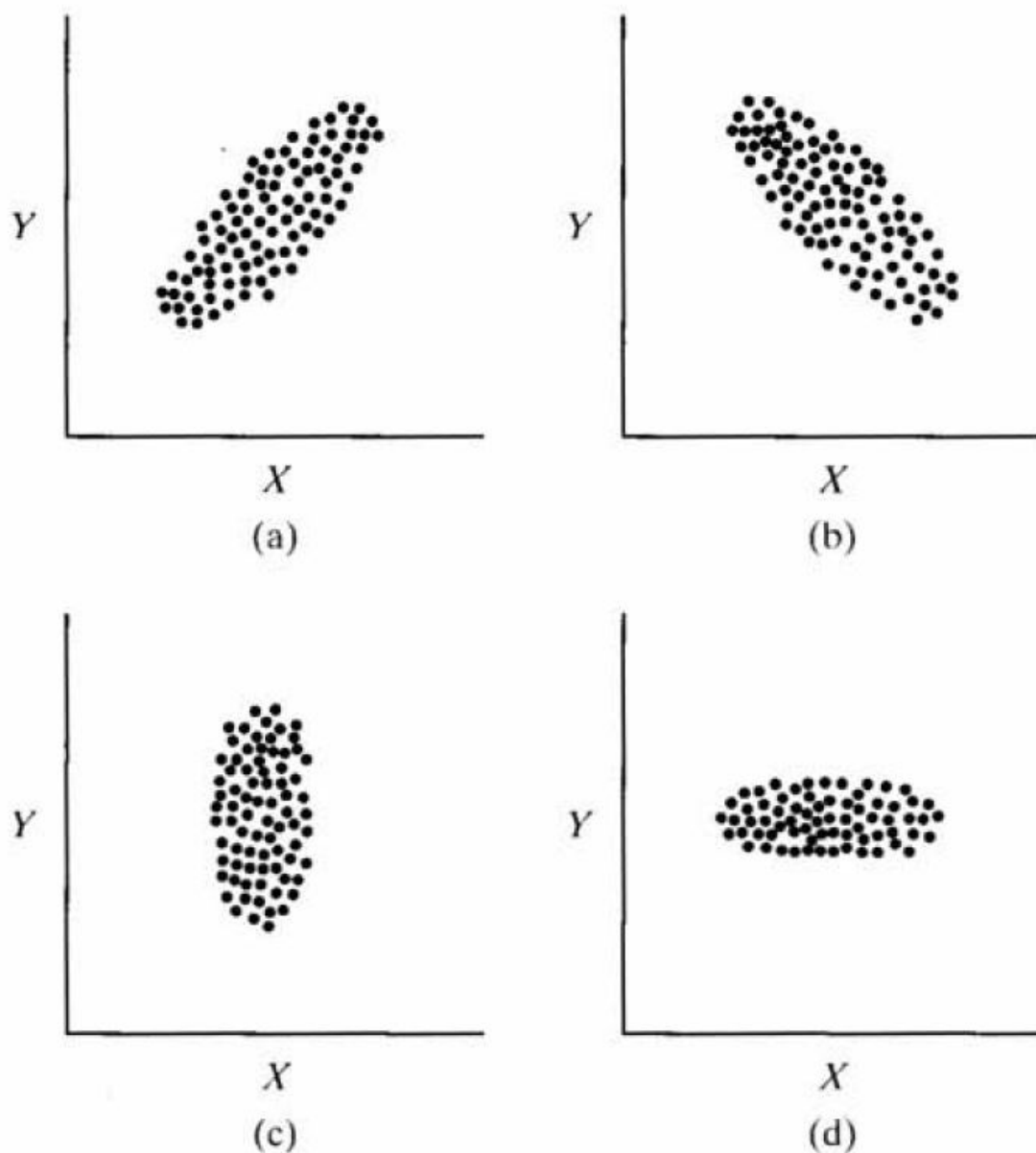
I et studie af Petersen et al., 2016 [14] blev der fundet en signifikant forskel på postoperativ smertelindring for patienter med faciliteret TSP og mindsket CPM i forhold til patienter med enten faciliteret TSP eller mindsket CPM. Disse forskelle blev i studiet vurderet signifikante på baggrund af p-værdier på henholdsvis 0,023 og 0,007. I modsætning til dette blev der fundet en forskel på postoperativ smertelindring for patienter med faciliteret TSP og mindsket CPM og patienter med normal TSP og CPM, men denne var ikke signifikant. For forskellen mellem disse to grupper var p-værdien 0,087. [14] Dette er problematisk, da det antyder, at QST-undersøgelserne ikke signifikant kan skelne mellem patienter med anormale resultater og patienter med normale resultater.

Flere andre studier har ligeledes fundet en signifikant sammenhæng mellem en af de tre QST-parametre og kroniske postoperative smerter. [7] [26] I et studie af Wright et al., 2015 [26] 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. [26] I et studie af Petersen et al., 2015 [13] 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 [13] blev CPM ligeledes undersøgt, men der blev for denne QST-parameter ikke fundet nogen signifikant forskel. Det kan udfra ovenstående udledes at flere studier har fundet, at det ved fænotypebestemmelse af patienter ud fra både PPT, TSP og CPM er muligt at finde en signifikant forskel mellem fænotyper i forhold til kroniske postoperative smerter. Det er dog problematisk at nogle studier ikke finder en signifikant forskel mellem fænotyperne. [23] Herudfra er det relevant at undersøge hvor stærk sammenhængen er mellem de præoperative QST-resultater og kroniske postoperative smerter.

### Korrelationsstyrke

Den kliniske effekt af QST-undersøgelserne kan undersøges ved analyse af korrelationskoefficienterne (R-værdierne) for PPT, TSP og CPM. En korrelationskoefficient kan anvendes til at bestemme styrken af sammenhængen mellem to datasæt. Dermed undersøges det i hvilket omfang værdierne fra det ene af datasættene er afhængig af værdierne fra det andet datasæt. [25]

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. [25] Disse korrelationer er illustreret på figur 2.1



**Figur 2.1:** 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 [25]

Som det ses ud fra figur 2.1 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 2.1.

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 2.1:** 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 [27]

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 [7] blev der fundet en statistisk signifikant sammenhæng mellem præoperative PPT-resultater og udviklingen af kroniske postoperative smerter med en p-værdi på 0,008. Korrelationskoefficienten for denne sammenhæng blev fundet til 0,37. Hermed er sammenhængen mellem præoperative PPT-resultater og kroniske postoperative smerter lav, og næsten i en størrelsesorden hvor der ingen korrelation er (jævnfør tabel 2.1). Denne lave R-værdi er en tendens der er generel for studier, der har fundet en statistisk signifikant sammenhæng mellem en af de tre QST parametre og kroniske postoperative smerter. Eksempelvis er R-værdien for studiet af Petersen et al., 2016 [14], hvor der findes en sammenhæng mellem præoperativ PPT og postoperativ smertelindring, på -0,216. Udfra tabel 2.1 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 [13] for sammenhængen mellem TSP og postoperativ kronisk smerte på 0,24. Heller ikke denne R-værdi viser en korrelation. Det at alle af de undersøgte studier har vist lav til ingen korrelation (0 til 0,5), antyder at den individuelle lineære sammenhæng mellem de tre QST-parametre og kroniske postoperative smerter er dårlig. Det er i studiet af Petersen et al., 2016 [14] 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. [25] Hermed vil det være muligt at undersøge om styrken af den lineære sammenhæng er stærkere for TSP og CPM samlet end individuelt.

### Sensitivitet og specificitet

For at en kliniker vil kunne anvende QST-parametrene til at fænotypebestemme patienter med knæartrose, er det nødvendigt for klinikerne at vide hvor specifik og sensitiv QST-undersøgelserne er. Specificitet og sensitivitet angiver hvor god en undersøgelse er til at finde sande negative og sande positive patienter. Fremadrettet betegnes positive resultater som resultater der antyder central sensibilisering. Dette vil sige at et positivt resultat for PPT er en lav PPT-værdi, mens det for TSP er en høj TSP-værdi og for CPM er en lav CPM-værdi [14]. Hermed vil en patient som har et positivt resultat af undersøgelserne være centralt sensibileret.

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 2.2.

Som det ses ud fra tabel 2.2 kan undersøgelser vise både falsk positive og falsk negative

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

**Tabel 2.2:** Tabellen viser de fire mulige resultater fra en undersøgelse. Modificeret fra [7], [28]

resultater. Disse falske resultater er problematiske, idet resultaterne betyder patienten risikerer at få den forkerte behandling [28]. For knæartrosepatienter vil falsk positive resultater betyde at patienten ikke vil blive tilbudt en TKA-operation, selvom denne ikke har central sensibilisering. Ligeledes vil falsk negative resultater betyde at en patient med central sensibilisering vil få en TKA-operation, hvorefter denne patient har betydeligt større risiko for at udvikle kroniske smerter end andre patienter. En undersøgelses sensitivitet og specificitet kan anvendes til at undersøge risikoen for falske resultater.

Den matematiske definition af sensitivitet er:

$$\text{Sensitivitet} = \frac{SP}{SP + FN} \quad (2.1)$$

Herudfra kan det ses at sensitiviteten af en undersøgelse vil stige når antallet af falske negative resultater falder. En undersøgelse med en sensitivitet på 100% vil korrekt identificere alle patienter med sygdommen. Hvis undersøgelsen har en sensitivitet på mindre end 100% vil en del af de patienter som har sygdommen, have falsk negative resultater og hermed blive fejldiagnosticeret. Sensitivitet er dermed et udtryk for hvor stor en andel af patienterne med en sygdom undersøgelsen er i stand til at opfange. [28]

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 [28]. Den matematiske definition på specificitet er:

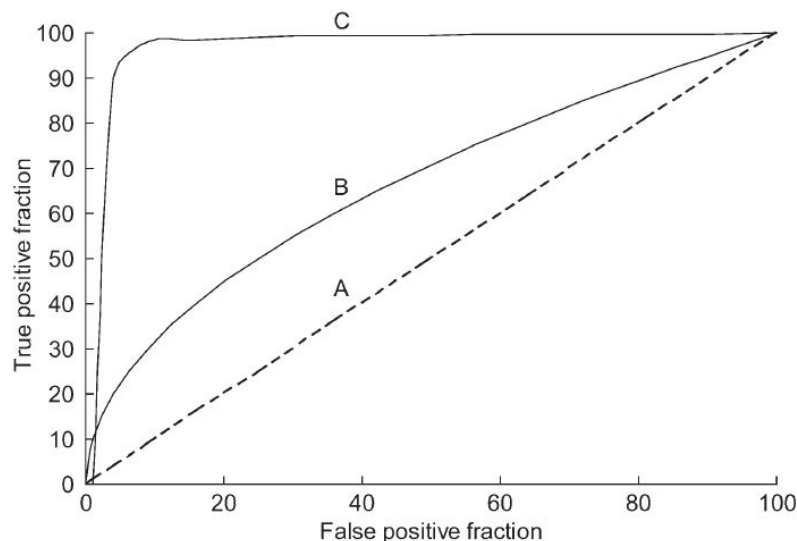
$$\text{Specificitet} = \frac{SN}{SN + FP} \quad (2.2)$$

Dette betyder at en undersøgelses specificitet stiger når antallet af falske positive resultater falder. [28]

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. [7] 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 undersøgelse. På figur 2.2 illustreres tre muligheder for sensitivitet og specificitet:





**Figur 2.2:** 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 ( $100 - \text{specificitet}$ ) 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 [28]

Den stiplede linje, A, som vises på figur 2.2, 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.

## 2.5 Nøjagtighed

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

### 2.5.1 Patientgruppering på baggrund af QST-resultater

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

parametre, til at kunne skabe den omtalte smerteprofil.

Studiet af Suokas et al., 2012 [10] har undersøgt forskellige studiers PPT-resultater for både raske kontrolpersoner og personer som lider af knæartrose. Studierne undersøgt af Suokas et al., 2012 [10] bestemte PPT ud fra forskellige anatomiske placeringer, eksempelvis, på det påvirkede knæ, under det påvirkede knæ samt væk fra det påvirkede knæ. For patienter som led af knæartrose, var henholdsvis den laveste og højeste gennemsnitlige PPT-værdi på 177 kPa ( $\pm 98$ ) og 512 kPa ( $\pm 221$ ), hvilket var lavere end hos de raske kontrolpersoner. De raske kontrolpersoner opnåede gennemsnitlige PPT-værdier på imellem 333 kPa ( $\pm 82$ ) og 1098 kPa ( $\pm 199$ ). [10] Denne indikation på, at personer med knæartrose har en lavere PPT-værdi end raske personer, er ligeledes vist i studiet af Wylde et al., 2013 [7], 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 [10], lavere PPT-resultater end de raske kontrolpersoner. Den gennemsnitlige PPT-værdi for knæartrosepatienterne var henholdsvis 155 kPa på knæet og 171 kPa på underarmen. [7]

Studie	Kontrol patientgruppe: PPT [kPa]	Knæartrose patientgruppe: PPT [kPa]
Suokas et al., 2012 [10]	333 ( $\pm 82$ ) til 1098 ( $\pm 199$ )	177 ( $\pm 98$ ) til 512 ( $\pm 221$ )
Wylde et al., 2013 [7]	405 (knæ) og 339 (underarmen)	155 (knæ) og 171 (underarmen)

**Tabel 2.3:** I tabellen ses resultaterne vedrørende PPT-målinger på henholdsvis raske person og knæartrose patienter.

Resultaterne præsenteret i studierne af Suokas et al., 2012 [10] og Wylde et al., 2013 [7], som ses i tabel 2.3, viser at der imellem raske og knæartrosepatienter er en signifikant forskel på gennemsnitlige PPT-værdier. Der ses heraf en tendens til at knæartrosepatienterne kan modstå mindre tryk førend sensationen af stimulus opfattes som smerte, end raske personer.

QST bliver ligeledes benyttet af Petersen et al., 2015 [13] og Wright et al., 2015 [26], men til at undersøge forskellen af PPT-resultater knæartrosepatienter imellem. Wright et al., 2015 [26] inddelte patienterne som havde undergået en TKA-operation i grupper; en gruppe med moderat til kraftig smerte mindst 12 måneder efter operationen (Gruppe A) og en gruppe uden smerter mindst 12 måneder efter operationen (Gruppe B). Gruppe A havde gennemsnitligt PPT-værdier på 282 kPa ved knæet og på 314 kPa ved den distale albue. Gruppe B havde gennemsnitligt PPT-værdier på 416 kPa ved knæet og på 454 kPa ved den distale albue. Studiet af Petersen et al., 2015 [13] viste ikke samme grad af spredning i resultaterne mellem grupperne med og uden kronisk postoperativ smerte, men viste samme tendens som Wright et al., 2015 [26] grupperne imellem. Gruppen i studiet af Petersen et al., 2016 [14] med lave kroniske postoperative smerter havde en gennemsnitlig PPT-værdi på henholdsvis  $600 \pm 25$  kPa ved det påvirkede knæ og  $460 \pm 10$  kPa på armen. Gruppen med høje kroniske postoperative smerter havde en PPT-værdi på  $550 \pm 50$  kPa ved det påvirkede knæ og  $460 \pm 20$  kPa på armen. [13]

Studie	Lav smerte gruppe: PPT [kPa]	Høj smerte gruppe: PPT [kPa]
Wright et al., 2015 [26]	416 (knæ) og 454 (albue)	282 (knæ) og 314 (albue)
Petersen et al., 2015 [13]	600 ± 25 (knæ) og 460 ± 10 (arm)	550 ± 50 (knæ) og 460 ± 20 (arm)

**Tabel 2.4:** I tabellen ses resultaterne vedrørende PPT-målinger på henholdsvis en gruppering med lave og høje kroniske postoperative smerter.

Resultaterne præsenteret i studierne af Wright et al., 2015 [26] og Petersen et al., 2015 [13], som ses i tabel 2.4, viser at der blandt knæartrosepatienter med forskellig grad af kronisk postoperativ smerter, er en forskel i deres PPT-værdier. På baggrund af resultaterne opnår knæartrosepatienter med høje kroniske postoperative smerter, lavere PPT-resultater, end knæartrosepatienter med lave kroniske postoperative smerter. [26] [13]

I et studie af Vægter and Graven-Nielsen, 2016 [29] undersøges forskellige smertemodule-ringers egenskaber til at kunne fænotypebestemme patienter i forhold til kroniske smerter. Studiet undersøger påvirkningen af QST-parametrene TSP og CPM, på kroniske smertepa-tienter. Resultaterne fra studiet viser, at kvindelige patienter med nedsat CPM faldt  $11,6\% \pm 19,3\%$  fra det først målte PPT-resultat, og at 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 ottende og niende stimu-lirespons og VAS1 bestod af gennemsnittet af første til fjedre stimulirespons. Resultaterne for både de kvindelige og mandelige patienter med faciliteret TSP var en VAS-ratio på  $1,7 \pm 0,4$ . Faciliteret TSP og nedsat CPM er påvist at kunne prædiktere kroniske smerte hos patienter der har gennemgået torakotomi og abdominal kirurgi. [29]

Studier af Petersen et al., 2016 [14] og Petersen et al., 2015 [13] er det undersøgt hvordan TSP og CPM har indflydelse på en patients kroniske postoperative smerter. I studiet af Pe-tersen et al., 2016 [14] blev det bekræftet at patienter med faciliteret TSP og nedsat CPM var den patientgruppering med fleste kroniske postoperative smerter. I studiet blev det ar-bitrært 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
Vægter and Graven-Nielsen, 2016 [29]	$-11,6 \pm 19,3\%$ (kvinder) $-3,6 \pm 17\%$ (mænd)	$1,7 \pm 0,4$ (kvinder og mænd)
Petersen et al., 2016 [14]	$-2 \pm 0,5$ kPa	$3 \pm 0,5$

**Tabel 2.5:** 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 [14], 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. [?] [14]

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.

### 2.5.2 Repeterbarhed for QST

I et studie af Graven-Nielsen et al., 2015 [30] 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 [31] 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 [31] 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 [32] undersøgte ligeledes, hvordan CPM-undersøgelsers repeterbarhed påvirkes ved ændring af test- og konditionerede stimuli. I studiet indgik 26 raske mænd. Hver forsøgsperson gennemgik to identiske sessioner med højst 3 ugers mellemrum. Der blev anvendt fire forskellige typer teststimuli, hvoraf de to var baseret på tryk (manuel- og cuff-almometri). Trykket blev påført med et alrometer 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 [30] 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 [30] 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.

## 2.6 Delkonklusion

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

## 3.1 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.

## 3.2 HTA spørgsmål

Patientsikkerhed:

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

Sikkerhedsforanstaltninger:

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

## 3.3 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 1, 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. [1]

## 3.4 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.*

### 3.4.1 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 [33]. 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. [33]

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. [33] 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. [34] [35]

På baggrund af teknologianalysen i kapitel 1 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 [36] 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 [37], 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 [38] 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. [38] 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 [39], 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 [36] og Jussila et al., 2005 [37]. Det er dog over  $13 \text{ kPa}$ , som ifølge Sanders et al., 1995 [38] kan påføre muskel- og vævsskader. Dette er kun ved trykpåvirkning i seks timer, hvor trykpåvirkning ved QST-undersøgelsen kun tager omkring 40 sekunder [39]. 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 [40] 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.

## 3.5 Sikkerhedsforanstaltninger

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

## 3.6 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 [38]. 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.









# Omkostninger og økonomisk evaluering (ECO)

8

## 8.1 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.

## 8.2 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?*

## 8.3 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.

### 8.3.1 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.

## 8.4 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*

### 8.4.1 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 [41] viser at antallet af primære TKA-operationer i Region Nordjylland (RN) ligger i omegnen af 600 TKA-operationer årligt. [41] 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.[42][? ]. 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. [43] [44]

- 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.

#### **8.4.2 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. [45]

### 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 2). På baggrund af kapitel 2, 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 ??). 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.

## 8.5 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.*

### 8.5.1 Påvirkning af Region Nordjyllands budget

I RN er budgettet for sundhedsområdet 11 milliarder kr., hvilket udgør 90% af regionens samlede økonomi. [46] Der er ifølge Region Nordjylland, 2016 [46] 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 8.4). 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. [47] 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 ??). Ved at denne andel kan genoprette deres arbejde vil det kunne bidrage til regionens budget i form af skatter.

## 8.6 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 forøgede 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] The Eunethhta Ja, European Union, and Health Programme. EUnetHTA Joint Action 2, Work Package 8. HTA Core Model ® version 3.0 (Pdf). 3.0:410, 2016.
- [2] 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-#.
- [3] 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>~~"026E30F\$nh~~<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S007297520680031X>.
- [4] Jørgen B. Dahl, Lars Arendt-Nielsen, and Troels Staehelin Jensen. *Smerter (Baggrund, Evidens, Behandling)*. 3 udgave edition, 2013. ISBN 9788777497032.
- [5] 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.
- [6] 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>.
- [7] 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>.
- [8] M Cornelius, J Walker, M Pejsa, M Hand, C Campbell, J Haythornthwaite, P Khanuja, R Sterling, M Smith, and R Edwards. Pre-surgical Quantitative Sensory Testing predicts persistent postoperative pain in total knee replacement patients. *Journal of Pain*, 16(4 SUPPL. 1):S26, 2015. ISSN 1526-5900. doi: 10.1016/j.jpain.2015.01.116. URL 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).
- [9] 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\\$](http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord{&}from=export{&}id=L70207406$)~~"026E30F\$nh~~[http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord{&}from=export{&}id=L70207406\\$](http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord{&}from=export{&}id=L70207406$).

- [//dx.doi.org/10.1111/j.1533-2500.2009.00267.x](http://dx.doi.org/10.1111/j.1533-2500.2009.00267.x)~~delimiter"026E30F\$~~<http://sfx.library.uu.nl/utrecht?sid=EMBASE{%&}issn=15307085{%&}id=doi:10.1111/j.1533-2500.2009.00267.x{%&}atitle=Postoperative+>.
- [10] 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>.
- [11] 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.
- [12] 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>.
- [13] 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.
- [14] Kristian Kjær Petersen, Thomas Graven-Nielsen, Ole Simonsen, Mogens Berg Laursen, and Lars Arendt-Nielsen. Preoperative pain mechanisms assessed by cuff algometry are associated with chronic postoperative pain relief after total knee replacement. *Pain*, 157(7):1400–1406, 2016. ISSN 0304-3959. doi: 10.1097/j.pain.0000000000000531. URL <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage{%&}an=00006396-9000000000-99581>.
- [15] 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>.
- [16] 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>.
- [17] 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.
- [18] Bartholomew EF Martini FH, Nath JL. *Fundamental of Anatomy and Physiology*. Pearson, 9th edition, 2012. ISBN 9780321709332. doi: 10.1017/CBO9781107415324.004.

- [19] 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>.
- [20] 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.
- [21] Anders Troelsen, Henrik Schröder, 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].
- [22] 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>.
- [23] 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.
- [24] S. Grønmo. Kvalitative og kvantitative metoder I. (1):85–91, 2012.
- [25] Jerrold H. Zar. *Biostatistical Analysis*. Pearson Prentice Hall, fifth edit edition, 2010. ISBN 978-0-13-100846-5.
- [26] 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.
- [27] 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.
- [28] 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.
- [29] 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>.
- [30] 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.

- [31] Donna L. Kennedy, Harriet I. Kemp, Deborah Ridout, David Yarnitsky, and Andrew SC Rice. Reliability of Conditioned Pain Modulation. *Pain*, 157:1, 2016. ISSN 0304-3959. doi: 10.1097/j.pain.0000000000000689. URL <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage{&}an=00006396-900000000-99437>.
- [32] 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>.
- [33] 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/>.
- [34] Sundhedsstyrelsen. Nationale Kliniske Retningslinjer. pages 1–2, 2016. URL <https://sundhedsstyrelsen.dk/da/sundhed/kvalitet-og-retningslinjer/{~}/media/382DCD3C38B54200823EB20DFF6DBD0D.ashx>.
- [35] Sundhedsstyrelsen. Kommissorium for udarbejdelse af nationale kliniske retningslinjer. (4):1–4, 2012. URL <https://sundhedsstyrelsen.dk/da/sundhed/kvalitet-og-retningslinjer/{~}/media/EA5CFD60216C4DAA9102C21DF6C121D1.ashx>.
- [36] 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>.
- [37] 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.
- [38] 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.
- [39] 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.
- [40] 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.
- [41] Anders Odgaard and Gentofte-Hospital. Dansk Knæalloplastikregister, Aarsrapport 2016. 2016.

- [42] DST.dk. URL  
<http://www.statistikbanken.dk/statbank5a/SelectVarVal/saveelections.asp>.
- [43] Medoc. AlgoMed - Computerized Pressure Algometer, 2016. URL  
<http://medoc-web.com/products/algomed/>.
- [44] Medoc. AlgoMed Brochure.
- [45] Sundhedstyrrelsen Afdeling for sundhedsdokumentation. Takstsystem Vejledning.  
18.12.2016.
- [46] Region Nordjylland. Budgetaftale 2017 -. 2016.
- [47] 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.