

Manual til udarbejdelse af kliniske retningslinjer

CENTER FOR KLINISKE RETNINGSLINJER

- CLEARINGHOUSE

www.cfkr.dk

kontakt@cfkr.dk

Institut for Medicin og Sundhedsteknologi
Aalborg Universitet
Frederik Bajers Vej 7 E4
DK-9220 Aalborg



Forord

I 2008 publicerede Center for Kliniske Retningslinjer sin første manual til udarbejdelse af kliniske retningslinjer. Der har været foretaget mindre justering siden da, men en gennemgribende revision foreligger nu.

Metoder til udarbejdelse af kliniske retningslinjer er under konstant udvikling. Dette arbejde foregår både nationalt og internationalt. I 2014 publicerede Sundhedsstyrelsen Metodehåndbog i udarbejdelse af Nationale Kliniske Retningslinjer. Metodehåndbogen er en opdatering af tidligere metodiske anbefaling om udarbejdelse af kliniske retningslinjer i Danmark.

Center for Kliniske Retningslinjer har deltaget i metodeudvalget, der har været nedsat af Sundhedsstyrelsen med henblik på revision af tidligere anbefalinger om udarbejdelse af kliniske retningslinjer. Udvalget har anbefalet fremover at anvende Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE- system) som metode for udarbejdelse af kliniske retningslinjer. GRADE systemet anvendes i dag internationalt af en række førende centre, der udarbejder kliniske retningslinjer, derfor er det også relevant at indføre metoden i Danmark.

Derudover vil GRADE-systemet også betyde, at de kommende kliniske retningslinjer i større udstrækning inddrager klinikers vurdering og ikke mindst patienters præferencer. Ved anvendelse af GRADE-systemet opsummeres resultater i tabeller, frem for en beskrivende gennemgang af hvert enkelt studie. Det vil lette og tydeliggøre effekten af interventioner, men også afkorte litteraturgennemgangen i den kliniske retningslinje.

Denne manual følger tæt Sundhedsstyrelsen Metodehåndbog for udarbejdelse af kliniske retningslinjer, men afsnittene om anvendelse af kvalitativ evidens og udarbejdelse af konsensusbeslutninger er baseret på Centrets egen forståelse af disse områder.

De fleste hjælperedskaber der anbefales af Sundhedsstyrelsen er engelsksprogede. Det er besluttet ikke at anvende ressourcer på at oversætte disse redskaber, da det forventes at arbejdsgrupper, der udarbejder kliniske retningslinjer har de fornødne kompetencer til at kunne læse og forstå disse redskaber. Er der tvivlsspørgsmål, kan man altid henvende sig til sekretariatet i Center for Kliniske Retningslinjer for en afklaring.

Centret får ofte henvendelse fra udlandet om de publicerede kliniske retningslinjer, derfor skal der fremover være et engelsk resume, som en del af de kliniske retningslinjer. Det gør også, at forfatterne af kliniske retningslinjer lettere internationalt kan få merit for forfatterskabet.

Denne manual er opbygget som et interaktivt dokument. Det vil sige, der er skrevet korte forklaringer, og ønsker man at vide mere, kan man klikke sig frem til en dybere beskrivelse eller til relevante hjælperedskaber.

Arbejdet med denne manual startede i sommeren 2014 og har både inddraget sekretariatet, men i stor udstrækning også Centrets Videnskabelig råd, der konstruktivt har bidraget med at fastlægge niveauet af kommende kliniske retningslinjer.

Sluttelig skal lyde en stor tak til tre af centrets bedømmere: Udviklingssygeplejerske Tove Salting, Klinisk Oversygeplejerske Birgit Villadsen og Lektor Ulla Klimt, for gennemlæsning og kritisk kommentering af den endelige manual.

Manualen er godkendt af Rådet for Center for Center for Kliniske Retningslinjer, september 2015.

Indhold

1.0 Introduktion	5
1.1 Indhold i Klinisk retningslinjer	7
1.1.1 Titel	7
1.1.2 Indeksering – forslag til søgeord	7
1.1.3 Forfattergruppe	7
1.1.4 Godkendelse	7
1.1.5 Bedømmelse	8
1.1.6 Målgruppe	9
1.1.7 Nedsættelse af arbejdsgruppe	9
1.1.8 Formkrav	9
Skrifttype Verdana, skriftstørrelse 111.1.9 Redaktionel uafhængighed	9
1.1.10 Interessekonflikt	9
1.1.11 Proceduren for revidering af kliniske retningslinjer	9
1.1.12 Emner der er relevante for kliniske retningslinjer	9
2.0 Baggrund	10
2.1 Den kliniske problemstilling:	10
2.2 Problemstillingens omfang:	11
2.3 Konsekvenser:	11
2.4 Patientens perspektiv:	11
2.4.1 Definition:	11
2.5 Inddragelse af kvalitativ litteratur i kliniske retningslinjer:	11
2.6 Patientgruppen:	12
2.7 Definitioner:	12
3.0 Formål	13

4.0 Metode	13
4.1 Fokuserede spørgsmål	13
4.2 Spørgsmål om effekten af en intervention	13
4.2.1 Eksempel PICO-skema	14
4.3 Spørgsmål om diagnostiske test	15
4.5 Litteratursøgning	18
4.5.1 Søgning efter primær litteratur	19
4.5.2 Systematisk litteratursøgning efter sekundær litteratur	20
4.5.3 Systematiske Litteratursøgning efter primær litteratur	21
4.5.4 Søgning efter grå litteratur	22
4.5.5 Håndøgninger	22
4.5.6 Sortering af søgeresultater	23
4.5.7 Udvalgelse af evidens	23
4.6 Kritisk vurdering af systematiske oversigtsartikler og metaanalyser	25
4.6.1 Kritisk vurdering af primær litteratur	25
4.8 Gradering af den samlede evidens (GRADE)	26
4.9 Vurdering af kvaliteten af evidens	26
4.9.1 Nedgradering af evidensen	27
4.9.2 Opgradering af evidens	29
4.10 Summary of findings tabel og evidensstabeller	29
5.0 Anbefalinger	31
5.1 Manglende evidens	33
5.2 De fire typer af anbefalinger til evidensbaserede anbefalinger	33
6.0 Monitorering	36
7.0 Referencer	36
8.0 Bilag	37

1.0 Introduktion

Det er et stort og tidskrævende arbejde at udarbejde en klinisk retningslinje, derfor er der en række forhold, det kan være værd at overveje, inden man går i gang(1).

En klinisk retningslinje er defineret som:

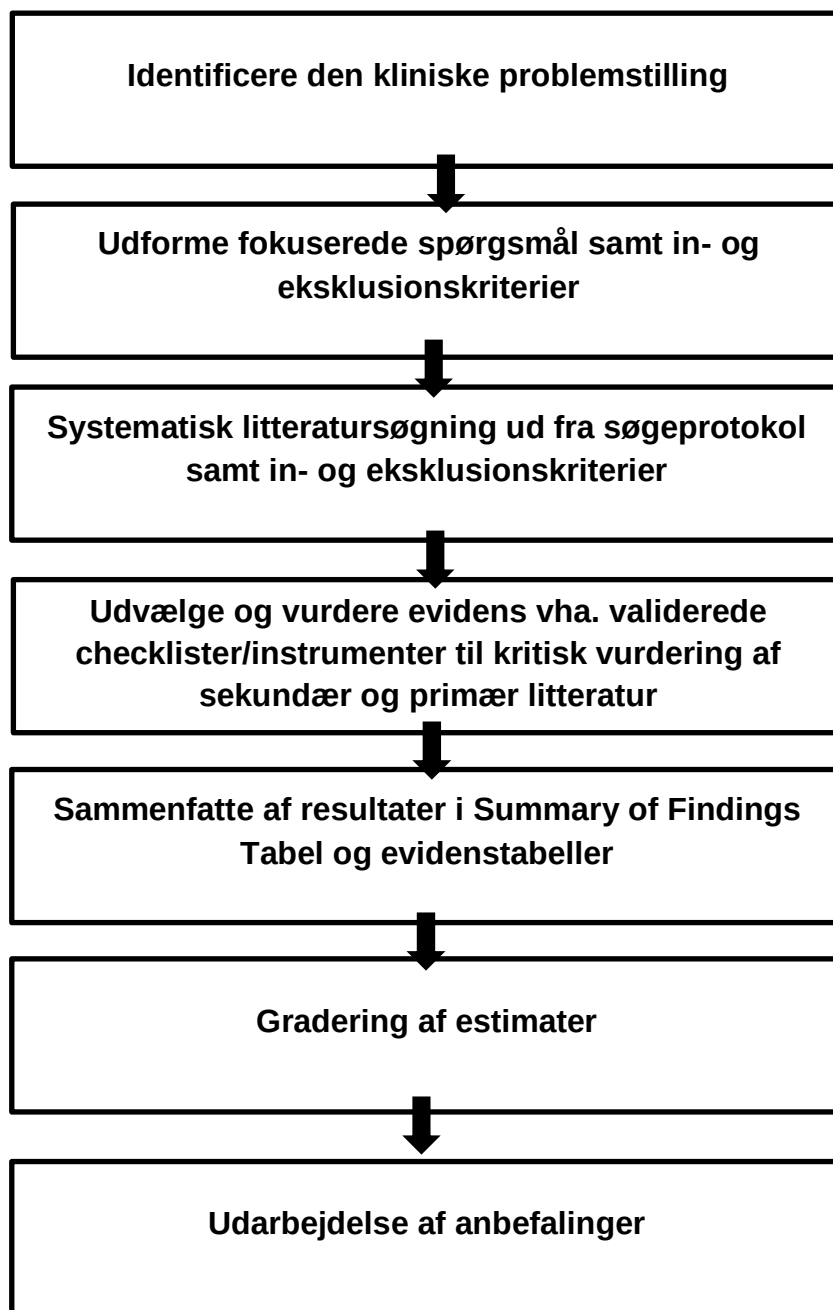
”Systematisk udarbejdede udsagn, der kan bruges som beslutningsstøtte af fagpersoner, når de skal træffe beslutninger om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse i specifikke kliniske situationer, samt af patienter/borgere, som ønsker at få en større indsigt i forløbet”(2).

Det vil sige, der er nogle formelle krav til en klinisk retningslinje:

1. Den skal være relevant for patienterne
2. Den skal være relevant for fagprofessionelle og falde inden for den enkeltes kompetenceområde
3. Emnet skal have en karakter, som er egnet til at blive behandlet i en klinisk retningslinje. Det vil sige en meget specifik klinisk problemstilling.

Inden udarbejdelsen af en klinisk retningslinje, er det nødvendigt at afdække om der foreligger videnskabelig litteratur om emnet og om de fornødne akademiske og faglige kompetencer samlet set er dækket af de personer, der skal udarbejde den kliniske retningslinje. Ved tvivl kontaktes sekretariatet i Center for Kliniske Retningslinjer. Endelig skal det afklares, om der allerede er udarbejdet en national eller international klinisk retningslinje på området, eller om der er ved at blive bedømt eller udviklet en klinisk retningslinje med samme fokus. Dette afklares ved en søgning dels på Centrets hjemmeside på www.cfkr.dk dels i andre nationale (Sundhedsstyrelse, Statens Serum Institut, Dansk Standard m.m.) og internationale databaser (TRIPdatabase.com, JBI, Sign, NICE, RNO, etc.)

Nedenstående figur skematiserer udarbejdelsesprocessen(2):



1.1 Indhold i Klinisk retningslinjer

Der er udarbejdet skabelon til udformningen af den kliniske retningslinjer denne skal følges og findes [her](#)

Denne manual bygger på Sundhedsstyrelsens metodehåndbog afsnit 3, som anbefales læst (<https://sundhedsstyrelsen.dk/da/sundhed/kvalitet-og-retningslinjer/nationale-klinske-retningslinjer/metode/metodehaandbog>) Den kliniske retningslinje skal indeholde følgende punkter:

Dansk resume

English summary

1.1.1 Titel

Det skal fremgå af titlen, hvilken klinisk problemstilling og patientgruppe den kliniske retningslinje vedrører.

1.1.2 Indeksering – forslag til søgeord

Hovedsøgeord (ét og **kun ét** hovedområde kan vælges – har man andre søgeord end nedenstående bedes man skrive dette til sekretariatet i CfKR: kontakt@kliniskeretningslinjer.dk

Forslag til hovedsøgeord: Aktivitet; Ernæring; Hud og slimhinder; Kommunikation; Psykosociale forhold; Respiration og cirkulation; Seksualitet; Smerter og sanseindtryk; Søvn og hvile; Viden og udvikling; Udskillelse af affaldsstoffer; Observation af virkning og bivirkning af given behandling;

1.1.3 Forfattergruppe

Der angives: Navn, stilling, akademiske titler, tilhørsforhold på forfattergruppens medlemmer og evt. vejleder/konsulenter angives. Vejlederens / konsulenternes specifikke bidrag til den kliniske retningslinje skal beskrives. Det anbefales at tilbyde vejledere/konsulenter at være medforfattere til den kliniske retningslinje. Det giver vejledere/konsulenter merit, og virker også mere bindende. Kontaktperson samt pågældendes e-mail og telefonnummer skal angives.

1.1.4 Godkendelse

Følgende tekst anvendes:

Godkendt af Rådet for Center for Kliniske Retningslinjer, efter intern og ekstern bedømmelse. Den kliniske retningslinje er kvalitetsvurderet i henhold til retningslinjer fastlagt af centrets Videnskabelige Råd og vedtaget af Rådet for Center for Kliniske Retningslinjer.

Som en del af godkendelsesprocessen sender sekretariatet i Center for Kliniske Retningslinjer den kliniske retningslinje til relevante faglige og/eller videnskabelige selskaber inden den sendes i ekstern bedømmelse. De faglige selskaber eller videnskabelige sammenslutninger bliver anmodet om at benytte AGREE II instrumentet som grundlag for deres bedømmelse.

1.1.5 Bedømmelse

Følgende tekst anvendes: *Den kliniske retningslinje lever op til kvalitetsniveauet for kliniske retningslinjer, som er beskrevet af Center for Kliniske Retningslinjer. Bedømmelsen er foretaget både internt og eksternt og ved en offentlig høring. Bedømmelsesprocessen er beskrevet på: www.cfkr.dk*

Beskrivelse af bedømmelsesprocessen og feed-back: [Læs her](#)

Procedure ved opdatering af kliniske retningslinjer

En klinisk retningslinje gælder for en periode på fem år.

1. 4 år efter offentliggørelse af en klinisk retningslinje:
 - a. Kontakter CfKR den lokale ledelse fra den/de organisationer, der har indsendt den kliniske retningslinje, mhp at indgå en aftale om, hvorvidt organisationen er interesseret i at foretage en opdatering. Der skal foreligge svar om dette inden for fire uger. Svaret skal indeholde en tidsplan for arbejdet.
 - b. Udsender CfKR en nyhedsmail, hvori der efterlyses kommentarer til den kliniske retningslinje, således at praksiserfaringer ved at anvende den kliniske retningslinje kan tilgå forfattergruppen.
2. Hvis organisationen ikke ønsker at opdatere den kliniske retningslinje – udsender CfKR nyhedsmail mhp. at undersøge om andre er interesserede i at påtage sig opgaven. Hvis dette ikke er tilfældet kan det overvejes, om CfKR skal foretage opdateringen.
3. Ved godkendelse af den opdaterede kliniske retningslinje

- a. Hvis der inddrages ny litteratur, der understøtter eksisterende anbefalinger, eller hvis der ikke er publiceret nye relevante studier på området, består bedømmelsen i en intern bedømmelse, samt bedømmelse i et fagligt videnskabeligt selskab og offentlig høring.
- b. Hvis der på baggrund af den foreliggende litteratur foretages ændringer i anbefalinger, består bedømmelse af en fuld bedømmelse af den kliniske retningslinje.

1.1.6 Målgruppe

Det skal fremgå i den kliniske retningslinje, *hvem den kliniske retningslinje henvender sig til, hvilket omfatter angivelse af faggruppe(r) og speciale(r).*

1.1.7 Nedsættelse af arbejdsgruppe: [Læs her](#)

1.1.8 Formkrav

Dokumenttitel: Klinisk retningslinje for....

Angivelse af sidenummer ud af antal sider i alt

Angivelse af søgeord til dokumenthåndtering.

Skrifttype Verdana, skriftstørrelse 11

1.1.9 Redaktionel uafhængighed

Følgende tekst anvendes: *Den kliniske retningslinje er udviklet uden ekstern støtte og den bidragydende organisations synspunkter eller interesser har ikke haft indflydelse på de endelige anbefalinger. Habilitetserklæringer for arbejdsgruppemedlemmerne skal udfyldes og underskrives og vil være offentligt tilgængelige på hjemmesiden www.cfkr.dk.*

1.1.10 Interessekonflikt

Følgende tekst anvendes: *Ingen af gruppens medlemmer har interessekonflikter i forhold til den udarbejdede klinisk retningslinje.*

1.1.11 Proceduren for revidering af kliniske retningslinjer findes [her](#)

1.1.12 Emner der er relevante for kliniske retningslinjer: [læs her](#)

2.0 Baggrund

**Ved udarbejdelsen af baggrundsafsnittet forelægger der typisk en søgning efter litteratur – denne kaldes baggrundssøgning.
Baggrundssøgningen skal ikke dokumenteres.**

Baggrunden skal indeholde en indledning, hvor det beskrives, hvorfor det er relevant at udarbejde en klinisk retningslinje inden for dette område. Problemstillingens forekomst i forhold til den konkrete patientgruppe skal beskrives så præcist som muligt.

Baggrundsafsnittet skal endvidere føre logisk frem til den litteratursøgning, der senere beskrives. De begreber og områder, der fokuseres på i den senere litteratursøgning, skal alle omtales, således at læserne kan forstå, hvorfor det netop er disse begreber eller områder, der søges litteratur om og ikke andre. Et godt check er at undersøge om de begreber, der indgår i baggrundsafsnittet kan, genfindes i de fokuserede spørgsmål og i søgeordene og om de begreber, der står i de fokuserede spørgsmål, rent faktisk også er omtalt i baggrundsafsnittet.

Indledningen skal som minimum indeholde følgende 6 afsnit

(Rækkefølgen af nedenstående afsnit kan variere afhængigt af problemområdet. Det vigtigste er, at baggrundsafsnittet er opbygget logisk og sammenhængende, hvor baggrundsafsnittet leder frem til formålet).

- 1) Den kliniske problemstilling,
- 2) Problemstillingens omfang,
- 3) Konsekvenser,
- 4) Patientens perspektiv,
- 5) Patientgruppen og
- 6) Definitioner.

2.1 Den kliniske problemstilling:

Hvad er problemet?

Beskrivelse af problemet ud fra:

- a. erkendelse af dårlig eller tvivlsom kvalitet
- b. uforklarede variationer

- c. muligt forbedringspotentiale

2.2 Problemstillingens omfang:

Hvor stort er problemet?

Beskrivelse af problemets hyppighed/ forekomst. Odds ratio (OR), eller Relativ Risiko (RR) beregnes hvis muligt og relevant. Beregninger kan foretages ved brug af effect size calculater der findes på følgende link:

<http://www.campbellcollaboration.org/escalc/html/EffectSizeCalculator-OR1.php>

2.3 Konsekvenser:

Hvilke konsekvenser har problemet?

Beskrivelse af problemets alvorlighed og konsekvenser.

Hvilke konsekvenser har det for patienterne og samfundet, hvis man ikke gør noget (hvis der er oplysninger om dette, ellers angiv, at disse oplysninger ikke foreligger).

2.4 Patientens perspektiv:

Patientperspektivet angiver, hvad patienten eller dennes pårørende ønsker, forventer og prioriterer i relation til sundhedsydelsen, samt hvad patienten og/eller de pårørende har oplevet eller erfaret.

Formålet med dette afsnit er at give det lidt bredere perspektiv på patientens synspunkter og holdninger, og kan være med til at indsnævre fokus for den kliniske retningslinje, herunder at udvælge PICO's og outcomes.

Det skal fremgå tydeligt, at forfatterne har forsøgt at undersøge patientperspektiver.

Hvis der ikke foreligger forskning på det pågældende område, angiv da: *"Der foreligger ingen dokumentation om patienternes oplevelse af problemstillingen"*.

2.5 Inddragelse af kvalitativ litteratur i kliniske retningslinjer:

Kvalitative metoder anvendes i stigende omfang som dokumentationsform vedrørende problemstillinger, som omhandler, hvordan mennesker oplever sygdomme og sygdommes forskellige aspekter. Forskning, som bygger på studier med kvalitative metoder, kan komplettere og uddybe den viden, som opnås ved hjælp af kvantitative studier.

Internationalt og nationalt arbejdes der med metasynteser, der modsvarer metaanalyser, hvis man ønsker at sammenfatte evidens i forhold til, om en intervention er praktisk gennemførlig (feasibility), om en intervention er etisk eller kulturelt passende (appropriateness) eller om interventionen er meningsfuld (meaningfulness), dvs. personlige opfattelser, erfaringer, værdier, holdninger eller tolkninger hos patienter eller deres pårørende.(3, 4).

Det er på nuværende ikke muligt at inddrage kvalitative studier i kliniske retningslinjer som body of evidence, men kvalitative studier indgår ved beskrivelse af patientens præferencer under udarbejdelse af anbefalinger.

2.6 Patientgruppen:

Patientgruppen skal være præcist angivet i forhold til eksempelvis patientforløb (fx akut, postoperativ, terminalt osv.) og alder (unge, gamle, børn voksne).

Eksempel:

Patientgruppe:

Patienter over 18 år, der er daglige rygere, som indlægges på kirurgisk afdeling, og som skal gennemgå enten elektivt eller akut kirurgisk indgreb. (5)

2.7 Definitioner:

Centrale begreber og fagudtryk skal ligeledes defineres i baggrundsafsnittet, så der ikke er i tvivl om, hvordan de benyttes i denne sammenhæng.

Eksempel:

Definitioner: Fald: En utilsigtet hændelse, der resulterer i, at en person kommer til at ligge på jorden/gulvet/et andet lavere niveau

- *Faldudredning: Omfatter identifikation af risikofaktorer for fald, og herunder udredning af eventuelle medicinske lidelser.*
- *Enkeltstående intervention: En enkelt intervention består af et tiltag som bliver implementeret alene, dvs. ikke flere interventioner samtidig.*
- *Multifaktoriel intervention: Multifaktoriel intervention består af minimum to forskellige tiltag, f.eks. alarmsystem og omsorgssystem. (6)*

3.0 Formål

Det overordnede formål med den kliniske retningslinje skal beskrives præcist. Det skal af formålet fremgå, hvilken effekt der forventes opnået ved at anvende den kliniske retningslinje.

Formålet findes ved at spørge: *Hvorfor udarbejder vi den kliniske retningslinje?*

Svar: *For at/således at.....*

Ordlyden af formålet kan f.eks. være: *Formålet med den kliniske retningslinje er at...for patienter med ..., således at...*

4.0 Metode

Metoden for valg af evidens skal være beskrevet, så processen er gennemskelig for læseren. Der skal være tydelig sammenhæng mellem formålet med den kliniske retningslinje og de fokuserede spørgsmål, som danner udgangspunkt for litteratursøgningen og senere anbefalinger.

4.1 Fokuserede spørgsmål

Fokuserede spørgsmål er den røde tråd igennem hele den kliniske retningslinje. Spørgsmålene skal afspejle de vigtige problemstillinger, som undersøges, og de skal formuleres, før litteratursøgningen og litteraturen gennemgås. Man skal være opmærksom på, at ét enkelt fokuseret spørgsmål kan medføre mange outcomes. Det kan være bedre at tilføje flere outcomes under færre fokuserede spørgsmål, end at formulere for mange fokuserede spørgsmål, der kan gøre retningslinjen meget bred.

På baggrund af den identificerede kliniske problemstilling udarbejdes et eller flere fokuseret/rede spørgsmål. Se metodehåndbogen 3.1 [her](#)

4.2 Spørgsmål om effekten af en intervention

De fokuserede spørgsmål specificerer patientgruppen, interventionen og effektmål. Dette afspejles i akronymet **PICO** (Population, Interventions, Comparisons, Outcomes):

Populationen: Definition af sygdommen/tilstanden og patientmålgruppen med relevante demografiske faktorer (f.eks. alder eller køn).

- Under populationen beskrives **Setting**: Foregår det f.eks. i hospitalsregi eller i primær kommunalt regi. Det kunne også være i patientens eget hjem eller på arbejdspladsen.

Interventions: Definition af interventionen/erne. Hvilke variationer (eksempelvis dosis, administrationsform o.l.) findes der af interventionen? Skal alle variationer inkluderes?

Comparisons: Hvad er alternativerne til den undersøgte intervention? Hvilke sammenligninger er relevante for retningslinjen?

Outcomes: Hvilke effektmål vurderes at være vigtige for at vurdere effekten af den undersøgte intervention? Her skal vælges relevante effektmål for alle beslutningstagere f.eks. klinikerne såvel som patienten. Effektmål kan omfatte dødelighed, kliniske hændelser (f.eks. frakturer, slagtilfælde), patient rapporterede effektmål (f.eks. symptomer, livskvalitet), etc. Skadevirkninger bør altid inkluderes som et effektmål (f.eks. blødning, infektion). Udover at gøre sig klart hvilke effektmål, der er relevante for den kliniske retningslinje, skal arbejdsgruppen gøre sig klart, hvordan disse effektmål kan vurderes. Hvilke skalaer vil f.eks. sandsynligvis blive anvendt? Hvis der er flere skalaer, der kan bruges til at vurdere det samme effektmål, f.eks. smerte, hvilken skala vil så blive foretrukket? Derudover er det vigtigt at fastlægge hvilke tidspunkter for vurderingen, der er relevante at se på. Ønsker man at inddrage på både kortsigtede og langsigtede virkninger? Hvorledes vil man definere kortsigtet og langsigtet? Dette er vigtigt at gøre sig klart, da effekter kan variere betydeligt over tid og det kan dermed have stor betydning, om man vælger at fokusere på effekten efter seks uger eller efter 12 uger. (2)

Når de fokuserede spørgsmål er formuleret, indsættes de i et PICO-skema (se nedenfor), og der udledes søgeord, fritekst og kontrollerede termer i samarbejde med forskningsbibliotekar (se afsnit om søgeprotokol samt litteratursøgning).

4.2.1 Eksempel PICO-skema (2)

POPULATION / Setting	INTERVENTION	COMPARATOR	OUTCOME
Patienter med ny-diagnosticeret symptomgivende	Anvendelsen af kompressionsstrømper i op til 6 mdr. efter udskrivelse	Anvendelsen af kompressionsstrømper i op til 24 mdr. efter udskrivelse	Reducering af udvikling af TS

DVT i primær sektor			
---------------------	--	--	--

Du kan læse mere om effekt af intervention (2) afsnit 3.1.1 [her](#)

4.3 Spørgsmål om diagnostiske test

De fokuserede spørgsmål specificerer patientgruppen, interventionen og effekter. Dette afspejles i akronymet **PIRO** (Population, Index test, Reference standard and Outcome)

Population: Definition af sygdommen/tilstanden og patientmålgruppen med relevante demografiske faktorer (f.eks. alder eller køn).

Index test: Hvilke test(s) vurderes?

Reference standard: Hvilken reference standard anvendes?

Outcome (effekter): To niveauer – nøjagtigheden af testen og patient relevante effekter

- 1) Diagnostiske korrekthed f.eks. sensitivitet, specificitet, raten af falsk positive, raten af falsk negative, prædiktiv værdi mm.
- 2) Patient relevante effekter f.eks. mortalitet, livskvalitet, forebyggelse af obstipation mm.

Derudover skal arbejdsgruppen overveje hvilke konsekvenser, det kan have at blive diagnosticeret falsk positiv henholdsvis falsk negativ.

Setting: Hospitalsregi eller i primær kommunalt regi. Det kunne også være i patientens eget hjem eller på arbejdspladsen. (2)

Når de fokuserede spørgsmål er formuleret, indsættes de i et PIRO-skema (se nedenfor), og der udledes søgeord, fritext og kontrollerede termer i samarbejde med en forskningsbibliotekar (se afsnit om søgeprotokol samt litteratursøgning).

4.3.1 Eksempel PIRO skema (2)

POPULATION	INDEX TEST	REFERENCE STANDARD	OUTCOME
Gravide kvinder der følger anbefalede svangrekontrol	Ultralyd samt blodprøvetagning i første trimester	Konventionel fostervandsprøve	Præcision i diagnosticering af Downs Syndrom.

Der udarbejdes et PIRO SKEMA

4.4 Tabel over væsentlige outcomes

Mens alle vigtige effektmål skal inkluderes, bør mindre vigtige effektmål ikke medtages. Dette vil føre til, at retningslinjen bliver meget omfattende og potentielt vildledende, da læseren dermed forelægges data, der har ringe eller ingen betydning. Dette inkluderer brugen af indirekte eller surrogat effektmål, såsom laboratorieresultater eller radiologiske resultater (f.eks. tab af knoglemineralindhold som et surrogat for frakturer i hormonbehandling, blodsukkerværdier er surrogatmål for senkomplikationer hos diabetespatienter). Surrogatmål skal undgås eller fortolkes med forsigtighed, da de ikke er præcise mål for klinisk relevante effektmål. Interventioner kan have en god virkning på et surrogat effektmål, men ingen eller endog skadelige effekt på klinisk relevante effektmål. Det kan dog blive nødvendigt at anvende surrogat effektmål i tilfælde, hvor der ikke er udarbejdet studier med direkte effektmål.

Outcome (effektmål) skal specificeres og rangordnes efter, hvorvidt de er kritiske eller vigtige for beslutningstagningen, ikke vigtige, eller ikke kritiske for beslutningstagningen. Da det vil være vanskeligt at definere de kritiske og vigtige effektmål. For en del fagområder, kan der være hjælp at hente på denne hjemmeside: <http://www.comet-initiative.org>, hvor meget forskning vedrørende standardisering af vigtige effektmål (core outcomes) er samlet.

Der skal i den kliniske retningslinje være en tabel over de effektmål, der er identificeret og de effektmål, der er relevante og undersøges i den gældende kliniske retningslinje

Eksempel på outcome tabel:

P: Voksne patienter (+ 18 år) der skal gennemgå en elektiv operation

I: Præoperativt rygestop

C: Intet præoperativt rygestop

effektmål	KRITISK	VIGTIG
Forekomsten af luftvejsinfektioner	x	
Oplevelsen af at gennemgå rygestop før operation		x
Forekomsten af postoperative sårinfektioner	x	

Den kliniske retningslinje skal indeholde en begrundelse for valg (kritisk/vigtig) af outcome med udgangspunkt i en outcome tabel.

Videre læsning:

Cochrane handbook kapitel 5 <http://www.cochrane-handbook.org/>

GRADE arbejdsgruppens hjemmeside <http://www.gradeworkinggroup.org>

GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes.

Guyatt G et al. Journal of Clinical Epidemiology 2011; 64:395-400

COMET (Core Outcome Measures in Effectiveness Trials) <http://www.cometinitiative.org/>

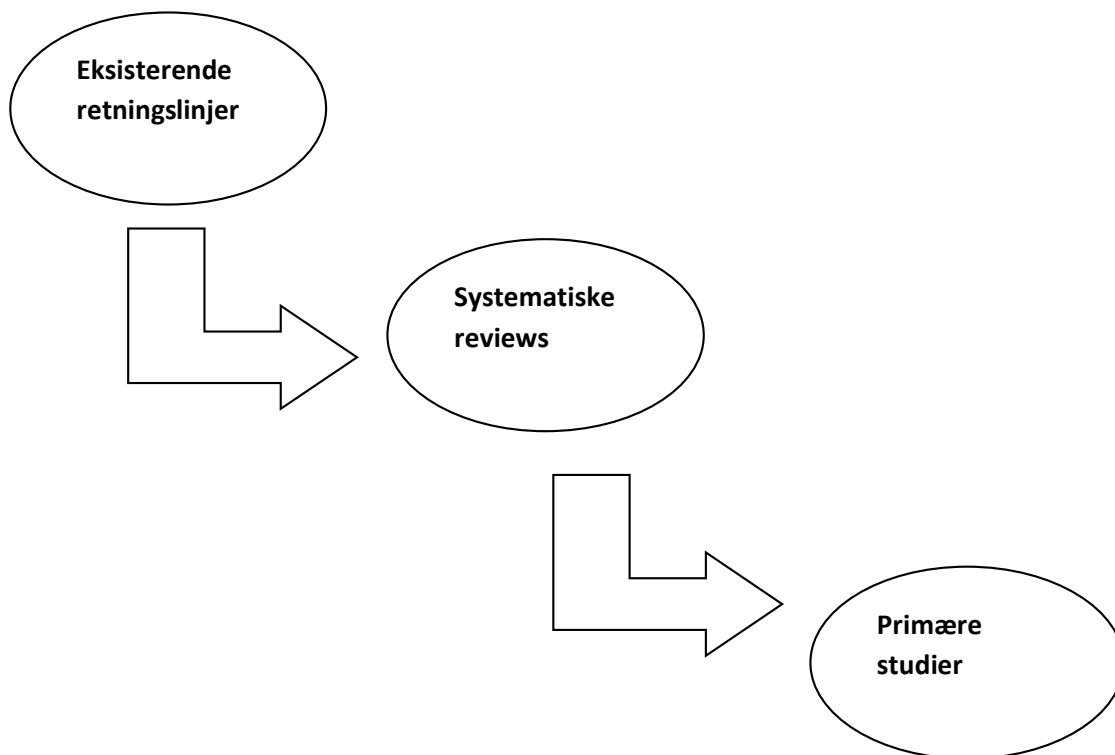
4.5 Litteratursøgning

Søgningen efter evidens forløber i tre trin.

Først søges efter eksisterende internationale kliniske retningslinjer. Hvis søgningen ikke identificerer nogen klinisk retningslinje, eller den/de er af dårlig kvalitet, søges dernæst efter systematiske oversigtsartikler. Eksisterer der ingen systematiske oversigtsartikler, eller er de af vurderet lavt efter Amstar vurderingen, søges efter primærlitteratur.

Findes retningslinjer eller systematiske oversigtsartikler, opdateres litteratursøgningen, det vil sige, der søges efter primærlitteratur publiceret siden afslutningen af denne søgning.

Figur Trinene i litteratursøgningsprocessen (2)



De fokuserede spørgsmål danner basis for udarbejdelse af en søgestrategi, inklusions- og eksklusionskriterier, fokus ved læsning af litteratur samt formulering af anbefalinger.

I en klinisk retningslinje er der sædvanligvis et til tre fokuserede spørgsmål. Det afhænger af det enkelte formål, hvor mange spørgsmål, det er relevante at formulere.

OBS: For hvert fokuseret spørgsmål udføres en systematisk litteratursøgning, litteraturen gennemgås i litteraturgennemgangen, og der formuleres en anbefaling som svar på spørgsmålet.

Eksempler på fokuserede spørgsmål (interventionsstudier) bygget op ud fra PICO:

- *Hvilken evidens er der for, at anvendelsen af kompressionsstrømper i op til seks måneder sammenlignet med 24 måneder reducerer risikoen for PTS hos patienter med ny diagnosticeret symptomgivende DVT i underekstremiteterne og/eller bækkenet?*
- *Hvilken effekt har kompressionsstrømper sammenlignet med venepumpeøvelser i forhold til reduktion af ødem i underekstremiteter efter Total Hofte Alloplastik hos patienter +65 år?*
- *Er der evidens for, at helingsprocessen er kortere ved fugtig sårheling sammenlignet med tør sårheling ved venøse ben sår? (7)*

Eksempler på fokuserede spørgsmål (Diagnostiske tests) bygget op ud fra PIRO:

- *Hvad er den diagnostiske værdi (sensitivitet og specificitet) af instrumenter ved vurdering af smerter hos neonatale børn?*
- *Hos gravide kvinder er ultralyd samt blodprøvetagning i første trimester lige så præcis (lig med eller bedre sensitivitet og specificitet) som konventionel fostervandsprøve i forhold til diagnosticering af Downs syndrom? (2)*

Før litteratursøgning påbegyndes bør man overveje, hvor snæver den kliniske retningslinje skal være. Skal den udelukkende omfatte en meget afgrænset patientgruppe, eller kan man med fordel inddrage flere patientgrupper, så retningslinjen dækker bredere

4.5.1 Søgeprotokol

For hvert fokuseret spørgsmål udarbejdes en søgeprotokol forud for den systematiske litteratursøgning. Søgeprotokollen har til formål at skabe overblik og gennemskuelse i processen med at indsamle litteratur. Søgeprotokollen dokumenterer på en detaljeret og transparent måde, hvad der er søgt efter, i hvilke databaser der er søgt, hvordan der er søgt og udvalgt vha. eksplicite og prædefinerede selektionskriterier. Søgeprotokollen er med til at sikre konsistens ved opfølgning eller gentagelse af søgningen, og skal være så detaljeret, at man ved at følge beskrivelsen kan udføre søgningen og få omtrent samme resultat.

Søgeprotokollen skal indeholde følgende elementer:

- Det fokuserede spørgsmål.
- In- og eksklusionskriterier (sprog, tid, population, setting).
- Informationskilder.
- Søgestrategi.

Søgeprocessen planlægges i tæt samarbejde mellem arbejdsgruppen og en forskningsbibliotekar.

4.5.2 Systematisk litteratursøgning efter sekundær litteratur

Ved udvikling af kliniske retningslinjer, skal man som det første afsøge, om der findes en klinisk retningslinje internationalt, som kan anvendes i den landsdækkende kliniske retningslinje. Som udgangspunkt søges 10 år tilbage efter retningslinjer, medmindre det vurderes, at perioden skal afgrænses yderligere f.eks. på grund af den teknologiske udvikling. En eventuel søgning efter systematiske oversigtsartikler igangsættes så snart, det er afklaret, at eksisterende kliniske retningslinjer ikke svarer på de fokuserede spørgsmål.

- Systematisk søgning efter internationale kliniske retningslinjer/guidelines samt systematiske reviews/metaanalyser. Her søges som minimum i følgende databaser:

www.tripdatabase.com (Turning Research Into Practice)

www.nice.org.uk (NICE UK)

www.guideline.gov (National Guideline Clearinghouse)

www.sign.ac.uk (Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN))

www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ (HTA Database)

www.cochrane.com (The Cochrane Collaboration)

www.joannabriggs.org (The Joanna Briggs Institute)
www.sbu.se/sv/ (SBU, Sverige)
www.socialstyrelsen.se (Socialstyrelsen, Sverige)
www.kunnskapssenteret.no (Kunnskapscenteret, Norge)
www.helsedirektoratet.no (Helsedirektoratet, Norge)

Processen skal dokumenteres!

Der skal vedlægges et bilag, hvori søgninger (søgeord og søge-kombinationer) samt dato for søgninger på minimum en database beskrives. Søgningen skal beskrives så detaljeret, at det er muligt for andre at gentage søgningen.

4.5.3 Systematiske Litteratursøgning efter primær litteratur

Konkluderes det, at heller ikke systematiske oversigtsartikler besvarer de fokuserede spørgsmål, søges efter primær litteratur. Primær litteratur søges som udgangspunkt uden tidsafgrænsningen, der skal dog tages højde for eventuelle udviklinger i interventioner eller diagnostiske tests således, at der ikke søges meningsløst langt tilbage. Dette diskuteres individuelt for hvert enkelt fokuseret spørgsmål.

Der skal som minimum søges i følgende databaser efter primær litteratur:

www.pubmed.com (PubMed)
www.elsevier.com/online-tools/embase (Embase)
www.cinahl.com (CINAHL)

Derudover kan der søges i følgende emnespecifikke databaser eksempelvis:

www.apa.org/psycinfo / (PsycINFO)
<http://www.eric.ed.gov> / (ERIC)
www.pedro.org/au (PEDro)
www.otseeker.com (OTseeker)

Der skal foreligge en detaljeret beskrivelse af søgningen (Eks. PubMed, Embase eller CINHALL). Beskrivelsen skal fremgå af bilag og være så detaljeret, at det er muligt for andre at gentage søgningen.

4.5.4 Søgning efter grå litteratur

Der skal også gøres en indsats for at finde ikke-publiceret materiale – populært betegnet grå litteratur. For at afdække evt. publikationsbias i søgningen efter primærlitteratur kan der, hvor det er relevant, medtages søgning på upublicerede studier i anerkendte databaser som f.eks. clinicaltrials.gov. Derudover kan søgningen udvides til at omfatte f.eks. Ph.d.-afhandlinger, posters, abstracts m.v. fra kongresser.

Derfor er det vigtigt at identificere grå litteratur, også selvom den skal underkastes en skrap kvalitetsvurdering ligesom alle andre studier. Det er i særdeleshed mere nødvendigt ved grå litteratur, da det i sagens natur ikke tidligere er blevet gennemgået i en peer-review-proces.

Der skal som minimum søges på følgende database efter grå litteratur:

www.clinicaltrials.gov

www.mednar.com (Mednar)

Der kan suppleres med yderligere søgninger efter grå litteratur i følgende database:

www.opengrey.eu (Open Grey)

Grå litteratur kan ydermere findes ved at bruge internetressourcer, andre artiklers referencelister og kontakter.

4.5.5 Hånd søgninger

Skal foretages i kernetidsskrifter og evt. Uddrag af bøger eller bogkapitler samt referencelister.

"Hvilken periode og hvilke(t) tidsskrift(er) dukker oftest op i elektronisk søgning? "

Derefter bladrer man bogstavligt talt de valgte tidsskrifter systematisk igennem for den valgte periode med henblik på at finde relevante artikler. Hvis primærstudier er publiceret i bøger skal disse også gennemgås.

4.5.6 Sortering af søgeresultater

Når søgeresultater foreligger, er det arbejdsgruppens opgave at grovsortere materialet med henblik på at udvælge de kliniske retningslinjer, systematiske oversigtsartikler eller primære studier, som skal kvalitetsvurderes af arbejdsgruppen.

Sorteringen består af flere faser:

- 1) Grovsortering af emne og indhold baseret på titler og abstracts. De fundne kliniske retningslinjer/oversigtsartikler/studie frasorteres, hvis de vurderes som uden relevans for den kliniske retningslinje og de fokuserede spørgsmål.
- 2) Relevante studier rekvireres i fuldtækt.
- 3) Finsorteringen baseres på metodisk kvalitet. Studier eller guidelines ekskluderes, hvis de ikke lever op til den metodiske kvalitet, der er angivet i checklister til kritisk vurdering samt AGREE II.

En detaljeret beskrivelse af litteratursøgning findes [her](#)

Processen beskrives og sættes ind i [PRISMA diagram](#)

4.5.7 Udvælgelse af evidens

Processen, der er beskrevet i [Metodehåndbog version 2 følges](#) (side 18 – 20)

Når den identificerede litteratur, der er relateret til ens fokuserede spørgsmål, er gennemgået systematisk, skal man vurdere kvaliteten af evidensen.

Ved identificering af Internationale guidelines skal den kritiske vurdering af denne følge nedenstående proces: (Vurdering ved AGREE II kan foretages online her: <http://www.agreetrust.org/my-agree/> Det kræver, at de personer, som skal foretage AGREE vurdering, opretter en profil på My AGREE Plus og at der er en person, som koordinerer bedømmelserne).

- Er de fokuserede spørgsmål, man selv stiller, identiske med de spørgsmål, der er stillet i den internationale guidelines/kliniske retningslinje?
- Hvilken del af den kliniske retningslinje besvarer det fokuserede spørgsmål? Hvilken evidens er der bag? Internationale guidelines, som er baseret på konsensusanbefalinger, kan ikke anvendes, da der endnu ikke er erfaring med udvikling af og inddragelse af konsensusanbefalinger. Dog skal man være opmærksom på, at i mange internationale guidelines kaldes de for eks. *"International Consensus Statement"*, men er rent faktisk baseret på en række primære studier såsom RCT'er. *Consensus statement* betyder blot, at man ud fra den eksisterende evidens har udviklet anbefalinger. Denne type guidelines vil kunne anvendes, hvorimod konsensusanbefalinger baseret udelukkende

på ekspertudsagn, hvor der ikke foreligger anden evidens, ikke kan anvendes.

- Den internationale kliniske retningslinje skal kritisk kvalitetsvurderes vha. [AGREE II instrumentet](#) ved minimum tre personer.
- AGREE II vurderingen skal foretages individuelt, hvorefter det er påkrævet, at de personer, der har foretaget bedømmelsen, diskuterer deres bedømmelser
- Punkt 13, 14, 22 og 23 i AGREE II instrumentet skal som minimum være vurderet "strongly agree" før den kliniske retningslinje kan accepteres som valid sekundær litteratur.
- Derudover skal punkt 7 – 12 som minimum tildeles "5-6" i kvalitetsvurderingen hos et flertal af bedømmerne før den kliniske retningslinje kan inkluderes.
- Vurderes den kliniske retningslinje til at være af høj kvalitet, kan den anvendes som evidens, og den kliniske retningslinjes anbefalinger kan anvendes som grundlag for anbefalingerne i den landsdækkende kliniske retningslinje.

Baseret på gennemgangen af den kliniske retningslinje udfyldes skemaet "overblik over retningslinjer inkluderet i den kliniske retningslinje" (se bilag 11) og vedlægges som bilag. Heri afrapporteres det hvilken AGREE II score, der blev opnået, og om retningslinjen er fundet egnet til anvendelse i den kliniske retningslinje, og om retningslinjen har anvendt GRADE samt dato for seneste litteratursøgning i retningslinjen.

Efter endt kvalitetsvurdering af den kliniske retningslinje skal der foretages systematiske litteratursøgninger efter systematiske reviews samt primær litteratur mhp. på opdatering af litteraturen fra det tidspunkt, den internationale kliniske retningslinjes litteratursøgningstidspunkt slutter, til dags dato. Vurdering og inddragelse af primære studier følger den angivne proces, der er beskrevet under "søgning af primær litteratur i kliniske retningslinjer". Er litteratursøgningen i den internationale kliniske retningslinje afsluttet september 2010, skal der foretages systematiske søgninger fra september 2010 – nu. Man tager ved den fornyede søgning udgangspunkt i søgestrategien i den internationale kliniske.

Herefter foretages der en syntese af evidensen (de fundne internationale kliniske retningslinjer samt evt. primær litteratur) ud fra GRADE

4.6 Kritisk vurdering af systematiske oversigtsartikler og metaanalyser

Når man systematisk har gennemgået den identificerede litteratur, der relaterer sig til ens fokuserede spørgsmål, skal kvaliteten af evidensen vurderes og styrken af anbefalingerne gradueres. Når litteraturen er identificeret, diskuterer arbejdsgruppen, om der er grundlag for udarbejdelse af metaanalyse.

Den kritiske vurdering af systematiske oversigtsartikler og metaanalyser skal foretages af mindst to personer uafhængigt af hinanden. Center for Kliniske Retningslinjer anbefaler AMSTAR til denne vurdering.

Studiedesign	Checkliste	Kilde
Systematiske oversigtsartikler/reviews og metaanalyser	AMSTAR	Shea BJ, Hamel C, Wells GA, Bouter LM, Kristjansson E, Grimshaw J, Henry DA, Boers M. AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. J Clin Epidemiol. 2009 Oct; 62 (10):1013-20 http://amstar.ca/Amstar_Checklist.php

Såfremt den systematiske oversigtsartikel kan anvendes til andet end blot supplerende referencer, tages stilling til hvilke effekter, der er dækket i den pågældende oversigtsartikel. Processen gentages for alle egnede systematiske oversigtsartikler. Se endvidere "[Model for udarbejdelse af Nationale Kliniske Retningslinjer Metodehåndbogen version 2.0](#)".

4.6.1 Kritisk vurdering af primær litteratur:

Individuelle studiers risiko for bias skal vurderes ved hjælp af checklister. CfKR anbefaler følgende validerede checklister:

Studiedesign	Checkliste	Kilde
Randomiserede forsøg	Cochrane Risk of Bias Tool	http://handbook.cochrane.org/ http://ohg.cochrane.org/sites/ohg.cochrane.org/files/uploads/Risk%20of%20bias%20assessment%20tool.pdf

Non-Randomized Studies of Interventions (herunder bl.a. quasi eksperimentelle studier, kohortestudier, case control studier) observationelle studier	Acrobat-NRS	https://sites.google.com/site/riskofbiastool/home/resources https://sites.google.com/site/riskofbiastool/
Diagnostiske tests	QUADAS-2	http://www.bris.ac.uk/quadas/quadas-2/

4.8 Graduering af den samlede evidens (GRADE)

GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation system) er et internationalt brugt systematisk og transparent system til at vurdere kvaliteten af evidens som grundlag for kliniske anbefalinger.

For mere om GRADE – læs her: <http://www.gradeworkinggroup.org/>

GRADE processen begynder med fokuserede spørgsmål, hvor også alle de kritiske og vigtige effektmål (outcome) er specificerede. Efter at evidensen er indsamlet, giver GRADE eksplicitte kriterier for, hvordan man vurderer kvaliteten af evidensen på ud fra fire kriterier fra meget lav til høj.

Kriterierne inkluderer: 1) risiko for bias, 2) inkonsistens, 3) unøjagtighed og 4) hvor indirekte evidensen er samt 5) risikoen for publikationsbias.

4.9 Vurdering af kvaliteten af evidens:

For hvert fokuseret spørgsmål foretages en separat vurdering af evidensen.

For hvert outcome / effekt (jvf. tidligere omtale outcome tabel) foretages en individuel evidensvurdering. I GRADE opereres med fire niveauer for kvaliteten af evidensen.

HØJ ++++

Vi er meget sikre på, at den sande effekt ligger tæt på den estimerede effekt.

MODERAT +++

Vi er moderat sikre på den estimerede effekt. Den sande effekt er sandsynligvis tæt på denne, men der er mulighed for, at den er væsentlig anderledes.

LAV ++

Vi har begrænset tiltro til den estimerede effekt. Den sande effekt kan være væsentligt anderledes end den estimerede effekt.

MEGET LAV +

Vi har ringe tiltro til den estimerede effekt. Den sande effekt vil sandsynligvis være væsentligt anderledes end den estimerede effekt.

Der tages udgangspunkt i studiedesignet for den tilgrundliggende evidens. Dette vil sige, hvis det fokuserede spørgsmål handler om effekten af en intervention, så vurderes randomiserede forsøg som udgangspunkt som højt evidens og observationelle studier som lavt evidens niveau. Herefter foretages en ned- og opgradering af evidensen, baseret på risikoen for bias i de inkluderede studier; konsistensen af resultaterne på tværs af studierne; den samlede præcision og størrelsen af effekttestimatet; hvor direkte de inkluderede studier svarer på det fokuserede spørgsmål samt risikoen for publikationsbias.

4.9.1 Nedgradering af evidensen

Evidensen kan nedgraderes en til to evidensniveauer for hvert af følgende domæner:

- Risiko for bias
- Inkonsistens
- Indirekte evidens
- Unøjagtighed
- Publikations bias

Der kan foretages en nedgradering for hvert domæne i de tilgrundliggende primærstudier. Er problemet mindre nedgraderes domænet et niveau (eksempelvis fra høj til moderat) og er problemet stort nedgraderes det to niveauer (eksempelvis fra høj til lav).

Risiko for bias:

Findes der retningslinjer eller systematiske oversigtsartikler, hvor der er foretaget en relevant vurdering af bias i primærstudierne, kan disse overtages. Ellers kan man bruge tidligere angivet checklister til kritisk vurdering.

Eksempelvis vil et randomiseret forsøg med manglende blinding, risiko for selektionsbias grundet manglende skjult allokering og stort frafald nedgraderes to niveauer, hvorimod et randomiseret forsøg alene med moderat frafald vil nedgraderes et niveau. Selektiv rapportering af effekter (kun de mest positive rapporteres) kan også være en bias, som bør vurderes.

Inkonsistens:

Hvis der er inkonsistens i resultaterne fra de forskellige studier nedgraderes evidensen.

Indirekte evidens:

Relaterer evidensen sig ikke direkte til ens kliniske spørgsmål, foretages en nedgradering. Indirekte evidens kan have to baggrunde: 1) man ønsker at sammenligne to behandlinger over for hinanden. 2) der er forskellige i population, intervention, kontrolgruppe eller den måde hvorpå effekterne er målt mellem det kliniske spørgsmål og de tilgrundliggende studier. Eksempler: spørgsmålet relaterer sig til ældre med multiple komorbiditeter, men evidensen stammer fra midaldrende relativt raske personer. Spørgsmålet relaterer sig til kirurgisk behandling på et provinshospital i et udviklingsland, men evidensen relaterer sig til behandling på et højtspecialiseret universitetshospital i et industrialiseret land. Spørgsmålet relaterer sig til 40 mg simvastatin behandling i kontrolgruppen, men evidensen stammer fra studier med 10 mg simvastatin. Spørgsmålet relaterer sig til forebyggelse af diabetiske komplikationer, men evidensen stammer fra effekt på blodsukker.

Unøjagtighed:

Hvis effekt-estimatet er unøjagtigt, dvs. konfidensintervallerne er store, foretages en nedgradering. Det vurderes, om konfidensintervallet overlapper den mindste relevante forskel.

Publikationsbias:

Hvis der er tegn på publikationsbias (manglende publicering af hele studier) eller selektiv rapportering af effekter (kun de mest positive rapporteres) foretages en nedgradering.

4.9.2 Opgradering af evidens

Evidensen fra observationelle studier kan opgraderes en til to niveauer for følgende domæner:

- Effektstørrelse
- Dosis-respons
- Confounding

Der kan foretages opgradering for hvert domæne i de tilgrundliggende primærstudier. Styrker domænet evidensen lidt, opgraderes det et niveau (eksempelvis fra lav til moderat), og styrker det evidensen meget, opgraderes det to niveauer (eksempelvis fra lav til høj).

Effektstørrelse:

Hvis effekten i et observationelt studie er stor, kan evidensen opgraderes et niveau, hvis den er meget stor to niveauer. Der er her tale om helt ekstraordinære tilfælde, hvor der er tale om en faktor fem til ti relativ forskel mellem grupperne.

Dosis-respons

Hvis der er effekt af dosis-respons kan evidensen opgraderes. Eksempelvis doseringen af AK-behandling og blødningsrisiko.

Confounding:

Evt. ukontrolleret confounding vil bidrage til at underestimere effekten. Eksempelvis hvis en given behandling kun gives til de mest syge patienter, så vil manglende kontrol for sygdomsgrad bevirke, at effekten på mortalitet underestimeres.

4.10 Summary of Findings tabel og evidenstabeller

Evidensprofiler og Summary of Findings Tabeller, der illustrerer kvaliteten af evidensen.

Evidensprofiler og Summary of Findings Tabeller laves i GRADEpro i Guidelines Development Tool (GDT), som er et webbaseret værktøj, der kan tilgås fra:

<http://www.guidelinedevelopment.org/>. Man skal oprette en profil for at få adgang til funktionaliteterne. En web baseret introduktion til materialerne findes her <http://cebgrade.mcmaster.ca/>

Der er flere valgmuligheder, når evidensen skal præsenteres, nedenfor er vist den tabeltype, der hedder "Summary of Findings tabel". Tabellen giver et overblik over antallet

af deltagere og studier for de valgte effekter, og præsenterer den relative og absolutte effekt samt kvaliteten af evidensen.

Summary of Findings Tabel: (eksempel) (8)

systematic oral hygiene compared to usual oral hygiene for infections						
Patient or population: patients with infections						
Settings: home and hospital						
Intervention: systematic oral hygiene						
Comparison: usual oral hygiene						
Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk Usual oral hygiene	Corresponding risk Systematic oral hygiene				
Lower respiratory tract infections diagnosed by the criteria set by CDC-P Follow-up: 5-10 days	Study population		RR 0.54 (0.42 to 0.7)	1677 (4 studies)	⊕⊕⊕⊖ moderate ¹	
	132 per 1000	71 per 1000 (55 to 92)				
	Moderate					
Deep surgical site infection Diagnosed by the criteria set by CDC-P Follow-up: 5-10 days	Study population		RR 0.40 (0.27 to 0.84)	1607 (3 studies)	⊕⊕⊕⊖ moderate ²	
	44 per 1000	18 per 1000 (12 to 37)				
	Moderate					
Nosocomial infection Diagnosed by the criteria set by CDC-P Follow-up: 5-10 days	Study population		RR 0.54 (0.42 to 0.7)	1307 (2 studies)	⊕⊕⊕⊕ high	
	297 per 1000	161 per 1000 (125 to 208)				
	Moderate					
Urinary tract infection Diagnosed by the criteria set by CDC-P Follow-up: 5-10 days	Study population		RR 0.79 (0.51 to 1.21)	1607 (3 studies)	⊕⊕⊕⊖ moderate ³	
	55 per 1000	44 per 1000 (28 to 67)				
	Moderate					

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio;

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

Very low quality: We are very uncertain about the estimate.

¹ 2 trials were controlled trials without randomization.

² 2 trials were controlled trials without randomization

³ 1 trial were a controlled trial without randomization

Hvis eller når (eller såfremt der er tvivl herom) der skal eller kan udarbejdes en eller flere metaanalyser, skal der tages kontakt til sekretariatet i Center for Kliniske Retningslinjer (kontakt@kliniskeretningslinjer.dk), som bistår med udarbejdelsen af disse.

Såfremt man selv kan udarbejde metaanalyser anbefales det at anvende RevMan til dette (RevMan er designet af Cochrane og er et software og system, som downloades fra: <http://tech.cochrane.org/revman/download>)

5.0 Anbefalinger

Anbefalinger kan være for eller imod en given intervention, plejeregime, diagnostisk test eller andet.

Styrken af anbefalinger kan være stærk eller svag. Styrken af anbefalingen afhænger af kvaliteten af evidensen, patientens værdier og præferencer, balancen imellem gavnlige og skadelige virkninger. En anbefaling bør være svag, når forskellige valg vil være passende for forskellige patienter og en anbefaling bør være stærk (for), når de fleste patienter bør tilbydes interventionen, og stærk (imod) hvis interventionen direkte frarådes.

Evidensniveauet er i sig selv ikke tilstrækkeligt grundlag for at beskrive niveauet på en anbefaling. Nedenstående faktorer skal overvejes systematisk, når anbefalinger udarbejdes. Arbejdsgruppen hovedovervejelser dokumenteres ved, at disse beskrives forud for anbefalingen.

Kvaliteten af evidensen:

Er evidensen meget lav, lav, moderat eller høj kvalitet? Des højere kvalitet af evidens, des større sandsynlighed for en stærk anbefaling.

Værdier og præferencer:

Hvis præferencer vurderes at variere meget mellem de enkelte patienter, er en svag anbefaling mere sandsynlig. Hvis eksempelvis arbejdsgruppen formoder, at de enkelte patienter vurderer forebyggelse af hjertekarsygdom og risiko for mavesår og blødning forskelligt ved brug af aspirin som kardiovaskulær profylakse. Det samme kan gøre sig gældende, hvis man ikke ved, hvad patientens værdier og præferencer er. Kvalitative studier kan anvendes som belæg for patienternes præferencer.

Der skal derfor udføres følgende proces i forhold til, at man kan udtale sig fyldestgørende om patientens værdier og præferencer:

- Systematisk søgning efter metasynteser eller systematiske reviews med kvalitative studier, der omhandler patienternes oplevelse af eller med interventionerne på minimum PubMed, CINAHL og Embase. Findes der ingen systematiske reviews inden for området, søges der sekundært på samme databaser efter primære kvalitative studier.
- Kvaliteten af de systematiske reviews vurderes kritisk med samme skema som til de kvantitative studier: AMSTAR (se afsnit 4.6).
- Kvaliteten af primære kvalitative studier vurderes kritisk ved hjælp af Critical Appraisal Skills Programme (CASP). CASP består af 10 spørgsmål, som hjælper med at få forståelse for det kvalitative studie samt studiets kvalitet. CASP-instrumentet kan downloades under manualer og skabeloner på www.cfkr.dk.
- Søgninger efter kvalitativt litteratur vedlægges som bilag.
- Vurderingerne (scoringerne) af den kvalitative litteratur afleveret i følgende excel ark og vedlægges som bilag.
- Balancen mellem effekt og skadevirkning:
- Fundene afleveres narrativt.

Hvis effekten overstiger skadevirkningerne markant, er anbefalingen stærk. F.eks. mortalitet og neurologiske følgevirkninger over for diarre ved antibiotisk behandling af patienter med meningitis.

Andre overvejelser:

Her noteres andre overvejelser arbejdsgruppen har gjort sig. Det kan f.eks. være behov for efteruddannelse af personale.

5.1 Manglende evidens:

De fokuserede spørgsmål, der stilles i en klinisk retningslinje, er spørgsmål, som arbejdsgruppens medlemmer har fundet af afgørende vigtighed. De fokuserede spørgsmål skal derfor besvares ved anbefalinger. Disse anbefalinger skal så vidt muligt baseres på evidens, men selv ved fravær af evidens bør der formuleres en anbefaling med udgangspunkt i de øvrige forhold, der indgår i afvejningen.

Arbejdsgruppen har to muligheder for at udarbejde en anbefaling ved fravær af evidens.

- 1) Anbefalingen er svag anbefaling hverken for eller imod – *”Der kan ikke udarbejdes en specifik anbefaling for..., da evidensen på området er fraværende”*.
- 2) Arbejdsgruppen udarbejder anbefalinger baseret på en formel konsensusteknik (**Læs mere her**), således at en ekspertgruppe udarbejder anbefalinger på områder baseret på **God praksis** ✓.

Kontakt sekretariatet i CfKR (kontakt@kliniskeretningslinjer.dk) hvis der er manglende evidens til besvarelse af et fokuseret spørgsmål, da der i så fald skal anvendes en formel konsensusteknik til formulering af disse anbefalinger.

5.2 De fire typer af anbefalinger til evidensbaserede anbefalinger

Følgende fire typer anbefalinger kan anvendes, hvis der er evidens: stærk for, stærk imod, svag for eller svar imod. Nedenfor gennemgås formuleringer og implikationer af de forskellige typer af anbefalinger.

Stærk anbefaling for

Ordlyd: *giv/brug/anvend* ↑↑

Der kan udarbejdes en stærk anbefaling for, når der er evidens af høj kvalitet, der viser, at de samlede fordele ved interventionen er klart større end ulemperne.

Følgende vil trække i retning af en stærk anbefaling for:

- Evidens af høj kvalitet
- Stor tilsigtet effekt og ingen eller få utilsigtede skadevirkninger eller komplikationer ved interventionen.
- Patienternes værdier og præferencer er velkendte og ensartede til fordel for interventionen.

Implikationer

- De fleste patienter vurderes at ønske interventionen.
- Langt de fleste klinikere vil ordinere interventionen.

Svag/ubetinget anbefaling for ↑

Ordlyd: *overvej at...*

Der kan udarbejdes en svag/betinget anbefaling for interventionen, når det vurderes, at fordelene ved interventionen er marginalt større end ulemperne, eller den tilgængelige evidens ikke kan udelukke en væsentlig fordel ved en eksisterende praksis, samtidig med at det vurderes, at skadevirkningerne er få eller fraværende.

Følgende vil trække i retning af en svag anbefaling for:

- Evidens af lav kvalitet.
- Den utilsigtede effekt ved interventionen vurderes at være marginalt større end de utilsigtede skadevirkninger/komplikationer.
- Patienternes præferencer og værdier vurderes at variere væsentligt eller er ukendte.

Implikationer:

- De fleste patienter vurderes at ønske interventionen, men en væsentlig del vil også afstå fra den.
- Klinikere vil skulle hjælpe patienten med at træffe beslutning, der passer til patientens værdier og præferencer.

Svag/ubetinget anbefaling imod ↓

Ordlyd: *Anvend kun....efter nøje overvejelse, da den gavnlige effekt er usikker og/eller lille, og der er dokumenterede skadevirkninger såsom...*

Der kan udarbejdes anbefalinger med en svag/ubetinget imod interventionen, når ulemperne ved interventionen er større end fordelene, men hvor dette ikke er underbygget af stærk evidens. Den svage/betingede anbefaling anvendes også, hvor der er stærk evidens for både gavnlige og skadelige bivirkninger, men hvor balancer mellem dem er vanskelig at afgøre.

Følgende vil trække i retning af en svag anbefaling imod:

- Evidens af lav kvalitet.
- Usikker effekt ved interventionen.

- Usikre skadevirkninger/komplikationer ved interventionen.
- De utilsigtede skadevirkninger/komplikationer ved interventionen vurderes at være marginalt større end den tilsigtede effekt.
- Patientens præferencer og værdier vurderes at variere væsentligt eller er ukendte.

Implikationer:

- De fleste patienter vurderes at ville afstå fra interventionen, men en del vil ønske den.
- Klinikerne vil skulle hjælpe patienten med at træffe en beslutning, der passer til patientens værdier og præferencer.

Stærk anbefaling imod

Ordlyd: *giv ikke/brug ikke/ anvend ikke/undlad at....*

Der kan udarbejdes stærke anbefalinger imod, når der er evidens af høj kvalitet, der viser, at de samlede ulemper ved interventionen er klart større end fordelene. Det samme gælder, når gennemgangen af evidensen viser, at en intervention med stor sikkerhed er nyttesløs.

Følgende vil trække i retning af en stærk anbefaling imod:

- Evidens af høj kvalitet.
- Den tilsigtede effekt af interventionen er lav.
- Visse eller betydelige utilsigtede skadevirkninger/komplikationer ved interventionen.
- Patientens værdier og præferencer er velkendte og ensartede imod interventionen.

Implikationer:

- De fleste patienter vurderes ikke at ville ønske interventionen.
- Klinikere vil typisk ikke ordinere interventionen.

God praksis anbefalinger

God praksis anbefalinger bygger på faglig konsensus blandt en ekspertgruppe ved hjælp af en formel konsensusteknik. Anbefalingen kan enten være for eller imod interventionen. God praksis anbefalinger anvendes, når der ikke foreligger relevant eller ingen evidens.

Se afsnit om manglende evidens.

God praksis ✓

Ordlyd:

For: det er god praksis at...

Imod: det er ikke god praksis rutinemæssigt at...

6.0 Monitorering

Det er en central del af opgaven for den enkelte arbejdsgruppe at beskrive tiltag, som kan optimere udbredelsen og anvendelsen af netop denne enkelte kliniske retningslinje. Dette skal understøtte, at anbefalingerne fungerer som beslutningsstøtte i mødet mellem sundhedsprofessionelle og patienter og dermed skabe værdi i praksis.

Der udarbejdes en plan for monitorering – implementering af de givne anbefalinger

7.0 Referencer

1. Pedersen PU, Scheel J S. Overvejelser før udarbejdelse af en klinisk retningslinje. Nyhedsbrev Center for Kliniske Retningslinjer. 2008;1(2):1-4.
2. Sundhedsstyrelsen. Model for udarbejdelse af Nationale Kliniske Retningslinjer Metodehåndbogen version 2.0: Sundhedsstyrelsen; 2014 [cited 2014 Febr. 2014]. Available from: http://sundhedsstyrelsen.dk/da/sundhed/kvalitet-og-retningslinjer/nationale-kliniske-retningslinjer/metode/~/_media/B57174DDF809475799DF899BBB1EEA11.ashx.
3. Pearson A, Wiechula R, Court A, Lockwood C. The JBI model of evidence-based healthcare. International Journal of Evidence-Based Healthcare. 2005;3(8):207-15.
4. Håkonsen SJ, Thomsen T, Villebro N. Klinisk retningslinje for rygestopinterventioner i relation til et kirurgisk indgreb hos patienter der er daglige rygere. Center for Kliniske Retningslinjer. 2011. [http://www.kliniskeretningslinjer.dk/images/file/KR_endelig_udgave_310511\(1\).pdf](http://www.kliniskeretningslinjer.dk/images/file/KR_endelig_udgave_310511(1).pdf).
5. Håkonsen SJ, Villebro N, Thomsen T. Klinisk retningslinje for rygestopinterventioner i relation til et kirurgisk indgreb hos patienter der er daglige rygere. 2013. Available from: www.cfkr.dk.
6. Sehested P, Rimmer C. Klinisk retningslinje for identificering af faldrisiko og faldforebyggende interventioner for geriatriske patienter indlagt i kirurgisk eller medicinsk hospitalsafdeling 2012 [cited 2015 Febr.]. Available from: www.cfkr.dk.
7. Søndergaard SF, Lundholm I, Nielsen TA. Klinisk retningslinje for anvendelse af graderede kompressionsstrømper præ- og peroperativt hos udvalgte voksne patientgrupper*, som forebyggelse af postoperativ dyb venetrombose (DVT) i underekstremitet. 2013 [cited 2015 febr]. Available from: www.cfkr.dk.

8. Pedersen PU, Larsen Palle, Haakonsen, Sasja Juul The effectiveness of perioperative oral hygiene in reduction of postoperative respiratory tract infections after thoracic surgery in adults: a systematic review. . JBI Library of Systematic Reviews JBL000364. 2012.

9. VANCOUVER Reference Style Guide: Open Journals Publishing; 2009 [cited 2015 March]. Available from:

<http://openjournals.net/files/Ref/VANCOUVER%20Reference%20guide.pdf>.

Referenceliste for anvendt litteratur. Angives efter Vancouver systemet(9) som findes [her](#)

8.0 Bilag

Bilagsfortegnelse over relevante vedlagte bilag (se nedenstående for obligatoriske bilag)

Bilag 1 – Skabelon til udarbejdelse af kliniske retningslinjer [findes her](#)

Bilag 2 – Skabelon resume (Quick guide)

Bilag 3 – Medforfattererklæring

Bilag 4 – PICO/PIRO tabel

POPULATION	INTERVENTION	COMPARATOR	OUTCOME
X	X	X	X

POPULATION	INDEX TEST	REFERENCE STANDARD	OUTCOME
X	X	X	X

Bilag 5 – Outcome tabel

OUTCOME	KRITISK	VIGTIG
X	X	X

Bilag 6 - Søgeprotokol for søgninger vedr. sekundære litteratur

Søgning efter sekundær litteratur

Fokuseret spørgsmål	
Inklusionskriterier	Sprog: Tid: Population: Setting: Studietyper:
Eksklusionskriterier	Population: Studietyper:
Søgetermer	Engelske Danske Norske Svenske
Databaser	www.tripdatabase.com (Turning Research Into Practice) www.nice.org.uk (NICE UK) www.guideline.gov (National Guideline Clearinghouse) www.sign.ac.uk (Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)) www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ (HTA Database) www.cochrane.com (The Cochrane Collaboration)

	www.joannabriggs.org (The Joanna Briggs Institute) www.sbu.se/sv/ (SBU, Sverige) www.socialstyrelsen.se (Socialstyrelsen, Sverige) www.kunnskapssenteret.no (Kunnskapscenteret, Norge) www.helsedirektoratet.no (Helsedirektoratet, Norge)
--	--

Bilag 7 - Søgeprotokol for struktureret litteratursøgning på den primære litteratur

Søgning efter primær litteratur	
Fokuseret spørgsmål	
Inklusionskriterier	Sprog: Tid: Population: Setting: Studietyper:
Eksklusionskriterier	Population: Studietyper:

Søgetermer	Engelske Danske Norske Svenske
Databaser	Pubmed www.pubmed.com Embase www.elsevier.com/online-tools/embase CINHAL www.cinahl.com

Bilag 8: [Prisma Guideline](#)