

## Original artikel

### Anbefalingers styrke – hvordan?

Preben U. Pedersen, professor, ph.d, Sasja Jul Håkonsen, ph.d-studerende, cand. cur., Palle Larsen, post-doc., cand. cur, ph.d.

Ved henvisning til denne artikel: Pedersen PU, Håkonsen SJ, Larsen P. Anbefalingers styrke – hvordan? CFKR. 2016;9(2):1-5.)

***Ved formulering og angivelse af anbefalingers styrke og retning i en klinisk retningslinje, angiver GRADE metoden en meget stringent og gennemskuelig metode og proces – det er dette aspekt af kliniske retningslinjer artiklen fokuserer på.***

Alle kliniske retningslinjer påbegyndt eller revideret efter 1. september 2015 skal udarbejdes efter GRADE metoden.

Selvom CFKR gik over til at benytte GRADE metoden fra 1. september, kan der dog stadig blive publiceret kliniske retningslinjer, der er udarbejdet efter den tidligere anvendte metode (Oxford metoden). Det er et stort arbejde at udarbejde en klinisk retningslinje, og arbejder, der var påbegyndt og meldt ind til CFKR før 1. september, vil dog stadig blive publiceret. Desuden vil der være kliniske retningslinjer, der er godkendt og først skal revideres inden for de kommende år.

Derfor vil der i en periode være kliniske retningslinjer, der anvender to forskellige terminologier for anbefalinger. CFKR vil dog forsøge at alle ny-publiceringer i videst muligt omfang benytter samme terminologi.

### Oxford metoden

Oxfordmetoden(1) blev introduceret i Danmark af Sekretariatet for Referenceprogrammer i Sundhedsstyrelsen (SST) og har været anvendt frem til 2014, som "metoden" i Danmark.

Processen ved udarbejdelse af kliniske retningslinjer, var karakteriseret af:

- at fagprofessionelle formulerede de spørgsmål, der skulle besvares,
- at fagprofessionelle udvalgte resultatindikatorer af interesse (outcomes)
- og der var et klart hierarki af studietyper, der ledte frem til evidensniveauet og evidensstyrken for en anbefaling.

Meta-analyser, systematiske reviews og klinisk kontrollerede undersøgelser ledte til anbefalinger på "A" niveau. Andrestudie typer kunne lede til anbefalinger på "B", "C" eller "D" niveau.

Såfremt der blev foretaget en nedgradering af anbefalingens styrke typisk grundet metodiske svagheder i de tilgrundliggende studier, blev dette markeret med \*.

Anbefalinger på "A" gav anledning til formulering af anbefalingerne som "bør" følges, hvorimod anbefalinger på de øvrige niveauer blev formuleret som "kan" følges.

Hierarkiet var relativt let at forstå og fortolke, da det kunne aflæses i en tabel.

### **Begrænsninger ved Oxford metoden**

Der har i de forløbne år været rejst kritik af, hvordan metoden har været anvendt både i Danmark og internationalt(2). Kritikken har især drejet sig om følgende områder.

- Alle outcomes fra et klinisk kontrolleret studie blev rangeret og vurderet ens, uanset hvordan disse outcomes var målt.
- Studier fra andre studietyper end klinisk kontrollerede undersøgelser, blev automatisk givet et lavere evidensniveau og evidensstyrke.
- Arbejdsgruppen omkring kliniske retningslinjer var ofte sammensat mono-fagligt og bestod næsten altid af fagprofessionelle.
- Udvælgelsen af outcomes var udelukkende baseret på fagprofessionelles vurdering af, hvad der kunne være relevant eller vigtigt. Patienters vurderinger og præferencer blev ikke nødvendigvis inddraget ved udvælgelse af outcomes.
- Beslutningstagers synspunkter blev heller ikke nødvendigvis inddraget i udvælgelse og vurdering af outcomes.
- Der var mulighed for at nedgradere evidens styrken, hvis der var metodiske problemer med de anvendte studier. Opgradering af evidens styrken var ikke muligt.
- Der forelå ofte en narrativ gennemgang af studier, hvor det var meget svært at gennemskue den samlede effekt. Data blev ikke nødvendigvis summeret, hvilket kunne medføre fejl fortolkninger af effekten.

### **GRADE-metoden**

Denne metode er udarbejdet bl.a. som en reaktion mod en meget lineær antagelse om at design af et studie alene afgør styrken af en anbefaling(2). Det er en metode, der har vundet indpas som "metoden" idet, de store betydende internationale organisationer, der arbejder med kliniske retningslinjer alle anbefaler anvendelse af GRADE metoden ved udarbejdelse af kliniske retningslinjer. Dette er også en af begrundelserne for, at Sundhedsstyrelsen i Danmark har peget på GRADE metoden ved udarbejdelse af Nationale kliniske Retningslinjer(3). Da CFKR følger SST's anbefalinger benyttes metoden også af CFKR(4).

### **Indhold af GRADE**

Når der skal udarbejdes en klinisk retningslinje, skal der nedsættes en arbejdsgruppe. Denne gruppe bør indeholde repræsentanter fra patienter, beslutningstagere og relevante fagprofessionelle.

Gruppen skal i fællesskab beslutte, hvilke outcomes, der er relevante og vigtigheden af disse outcomes. Gruppen skal udarbejde en tabel der klassificerer alle valgte outcomes som enten; kritiske, vigtige eller ikke vigtige. Litteratursøgning vil derefter inkludere søgning, der inkluderer outcomes, der er klassificeret som kritiske eller vigtige(3,4).

Litteratursøgning foretages, studier vurderes og resultaterne summeres i relevante tabeller. I GRADE metoden vurderes hvert outcome i forhold til, hvordan dette outcome er målt i det konkrete studie(3,4). Arbejdsgruppen modtager resultaterne, der er sammenfattet i tabeller specifikt for hvert outcome.

Som en del af formulering af anbefalingerne vurderer arbejdsgruppen om;

1: "De fleste patienter vurderes at ønske interventionen"

2: "Langt de fleste klinikere vil ordinere interventionen"(4).

Når disse forhold er overvejet, afvejes svarene og anbefalinger formuleres og deres styrke og retning angives.

### **Forskelle mellem GRADE og Oxford metoden.**

De væsentligste forskelle mellem Oxford metoden og GRADE metoden består i;

- At GRADE metoden forudsætter at outcomes udvælges af både patienter, beslutningstagere og fagprofessionelle, og at outcomes klassificeres efter deres vigtighed. Det giver bl.a. en større mulighed for at få patienternes perspektiv inddraget i forhold til vurdering af effekten af interventioner.

- Alle outcomes vurderes separat mhp at beskrive hvordan de er målt på tværs af studierne, der er inkluderet. Man kan derfor se, at kvaliteten af evidens på to outcomes kan blive vurderet forskelligt, selvom outcomes stammer fra præcist de samme studier.

- Arbejdsgruppen formulerer anbefalinger på basis af summering af outcomes.

Anbefalingernes styrke skal afvejes i forhold til den videnskabelige evidens, patienternes præferencer, beslutningstagernes og/eller fagprofessionelles synspunkter.

Samlet set giver GRADE metoden større mulighed for at inddrage andre forhold end rent kvaliteten af evidens.

### **Styrke af anbefaling**

Angivelse af styrke i en klinisk retningslinje sker ved afvejning af en række faktorer:

- kvaliteten af den foreliggende evidens

- balancen mellem negative og positiv påvirkning af patienten (benefits and harms)

- patienternes værdier og præferencer,

- brug af ressourcer(5).

Den videnskabelige evidens bliver vægtet i det nuværende system. Kvaliteten kan angives til at være høj, moderat, lav eller meget lav. De øvrige forhold skal, der nås til enighed om i arbejdsgruppen, da der endnu ikke eksisterer ét system, der kan håndtere denne vurdering(5).

### **Praktisk eksempel**

For at illustrere processen med at afveje de fire forhold, der skal overvejes ved formulering af styrke for en anbefaling, tages der udgangspunkt i den første kliniske retningslinje i CFKRs regi efter GRADE-metoden. Heri er der en stærk anbefaling om;

”Patienter, der skal have foretaget et thoraxkirurgisk indgreb, bør fra 2 dage før operationen til en dag efter operationen gennemføre systematisk mundhygiejne ”(6)

Mundhygiejne består af: børstning af tænder 4 gange dagligt med vanligt tandpasta. En time senere supplere tandbørstning med anvendelse af klorhexidin gluconat 0,12% mundskyllevæske 10 ml.

#### *Kvaliteten af den videnskabelige evidens*

Kvaliteten af de foreliggende studier vurderes til at være moderat, da der indgår både klinisk kontrollerede studier og observationelle studier. Effekt estimerne er relative ens og alle seks studier, viser effekt af en intervention, der består af systematisk præoperative mundhygiejne.

Studierne tester effekten af tandbørstning 2-4 gange i døgnet i ca. 3 dage kombineret med mundskyl. Det er derfor ikke entydigt om, patienterne skal udføre proceduren 2 eller 4 gange i døgnet. Et studie kombinerer mundhygiejne med nasal gel, som dog ikke kan købes i Danmark.

#### *Balancen mellem negative og positiv påvirkning af patienten*

Der er ikke rapporteret om bivirkninger hos forsøgspersonerne ved de testede interventioner. Interventionen vil betyde at patienterne skal supplere tandbørstning med skyl af mund og formentlig børste tænder i alt 4 gange ekstra i forhold til normalt – hvis de børster tænder 2 gange dagligt.

Patienterne får en ekstra udgift til tandpasta og mundskyl, hvilket beløber sig til under 30 kr.

Hvis estimerne over effekten er sande vil interventionen reducere forekomsten af postoperative pneumonier, hos denne patientgruppe, med ca. 50%. Når der gennemføres ca. 3.000 hjertekirurgiske operationer årligt, vil det betyde en reduktion i antallet af patienter med pneumoni fra 396 til 213(6). Det forventes at ca. 8% dør af deres pneumoni, så der kan spares ca. 20 dødsfald årligt i Danmark.

#### *Patienternes værdier og præferencer*

Patienterne lægger stor vægt på mundhygiejne og synes de får ansvar for et element, der kan have betydning for udfaldet af operationen(6). Endvidere viser en undersøgelse blandt danske thorax kirurgisk patienter, at 90% af patienterne følger anbefalingen(7). Det vurderes derfor at de fleste patienter ønsker interventioner.

#### *Brug af ressourcer*

Udgifter til interventionen bæres udelukkende af patienterne. Ved reduktion af forekomsten af postoperativ pneumoni spares udgifter til røntgen, antibiotika og længere indlæggelsestid. Postoperativ pneumoni forlænger indlæggelsen med ca. 2-3 dage. Det vil betyde, at der hver dag, året rundt, kan frigives en seng fra de thorax-kirurgiske afdelinger.



Ved afvejning af disse forhold kom arbejdsgruppen frem til en stærk anbefaling: Den videnskabelige evidens var moderat, hvilket taler for at anbefalingen kan være stærk eller svag afhængig af de øvrige forhold. De øvrige forhold var alle meget vægtige, især balancen mellem negativ og positiv påvirkning af patienten vægtede meget tungt. Det er ret uvæsentligt om der er stærk eller svag evidens for om patienterne, skal børste tænder 2 eller 4 gange om dage i to dage, hvis det kan redde deres liv.

Selv hvis alle seks studier skulle tage fejl er interventionen så simpel og uskadelige, at det vil være uetisk ikke at implementere anbefalingen.

### **Konklusion**

Det er absolut en fordel at GRADE giver mulighed for at det ikke kun er kvaliteten af den videnskabelige evidens, der afgør styrken og retningen af en anbefaling. Som ved alt nyt kræver det tilvænning, men sundhedsvæsenet har med GRADE fået en metode, hvor patientens præferencer virkelig vægter. Det kan man vel kun hilse velkommen!

### **Referencer:**

(1) Manual for udvikling af kliniske retningslinjer. Center for Kliniske retningslinjer, 2013. [www.cfkr.dk](http://www.cfkr.dk)

(2) Atkins D, Eccles M, Flottorp S, Guyatt GH, Henry D, Hill S, Liberati A, O'Connell D, Oxman AD, Phillips B, Schunemann HJ, Edejer TT, Vist GE, Williams JW Jr, GRADE Working Group: Systems for grading the quality of evidence and the strength of recommendations I: Critical appraisal of existing approaches. BMC Health Services Research 2004,4;38:1-7.

(3) Sundhedsstyrelsen. Model for udarbejdelse af Nationale Kliniske Retningslinjer Metodehåndbogen version 2.0: Sundhedsstyrelsen; 2014. [www.sts.dk](http://www.sts.dk)

(4) Manual for udvikling af kliniske retningslinjer. Center for Kliniske retningslinjer, 2015. [www.cfkr.dk](http://www.cfkr.dk)

(5) Kumar A, Mildadinovice B, Guyatt GH, Schünemann HJ, Djulbegovic B. GRADE guidelines system is reproducible when instructions are clearly operationalized even among the guidelines panel members with limited experience with GRADE. J Clin Epic. 2016; 75:115-118.

(6) Pedersen PU, Håkonsen SJ, Madsen I, Larsen P. Klinisk retningslinje om forebyggelse af postoperative infektioner ved systematisk mundhygiejne i forbindelse med elektivt thoraxkirurgisk indgreb hos voksne patienter.

Center for Kliniske retningslinjer. 2015.

(7) Pedersen PU, Tracy A, Larsen P. Reduction of postoperative respiratory tract infections after elective thoracic surgery in adults – improving oral hygiene preoperatively – an implementation report. JBI Database of Systematic Reviews & Implementation Reports 2016. Submitted.

