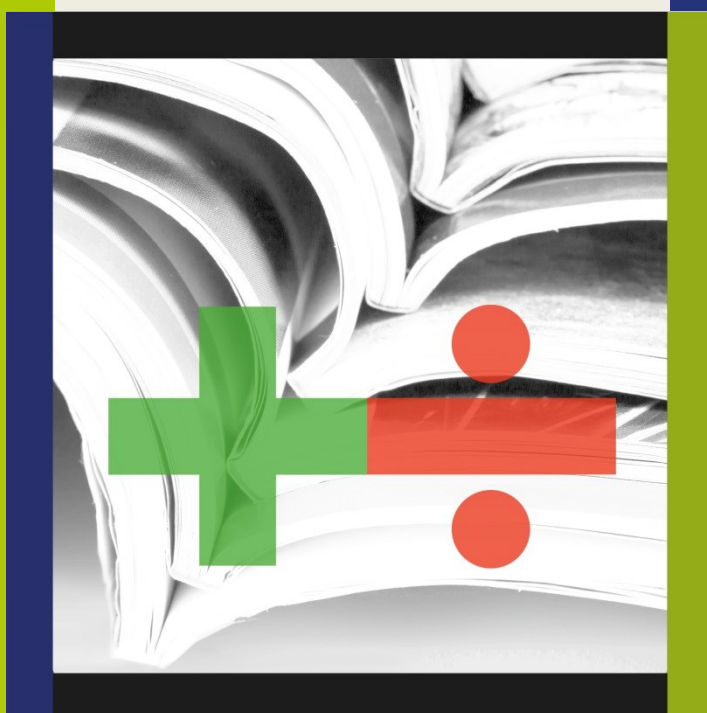




Vejledning

Litteraturgennemgang og evidensvurdering



Hvem

Evidensvurderingen foretages af den enkelte DMCG, evt. med sparring fra kvalitetskonsulent i Retningslinjeseekretariatet. For at minimere eventuel bias, bør litteraturen ideelt set gennemlæses uafhængigt af mindst to arbejdsgruppemedlemmer.

Hvorfor

Kritisk evidensvurdering af den for emnet relevante litteratur er et centralt element i udarbejdelse af en klinisk retningslinje. De fremsøgte studiers design og konklusioner kan ikke altid tages for pålydende, og selv studier i ansete tidsskrifter kan indeholde alvorlige fejl. Systematisk vurdering af litteraturens videnskabelige kvalitet og relevans i en dansk klinisk kontekst udgør grundlaget for formulering af anbefalinger, der understøtter evidensbaseret klinisk beslutningstagning i mødet mellem læge og patient.

Hvordan

Den litteratur, der er fremkommet ved systematisk litteratursøgning, anvendes som evidensgrundlag for anbefalingerne i retningslinjen. Evidensvurderingen fokuserer på, om der er valgt korrekt design til at besvare undersøgelsens formål, og om det valgte design efterfølgende er gennemført korrekt. Er der alvorlige metodiske fejl/mangler, markeres dette med "-". Er studiet særligt metodisk stærkt, kan dette markeres med "+". F.eks. et randomiseret, kontrolleret studie (1b), hvor randomiseringen ikke er holdt bliver vist som (1b-).

Alle studierne gennemgås og evidensvurderes for at synliggøre deres validitet. Vurderingen afgør evidensniveau og anbefalingens styrke (se tabel 1)

Tabel 1 Sammenhæng mellem publikationstype, evidensniveau og anbefalingens styrke*		
Publikationstype	Evidens	Styrke
Metaanalyse, systematisk oversigt over RCT Randomiseret, kontrolleret studie	Ia Ib	A
Kontrolleret, ikke-randomiseret studie Kohorteundersøgelse Diagnostisk test (direkte diagnostisk metode)	IIa	B
Casekontrolundersøgelse Diagnostisk test (indirekte nosografisk metode) Beslutningsanalyse Deskriptiv undersøgelse	III	C
Mindre serier, oversigtsartikel Ekspertvurdering, ledende artikel	IV	D

*Modificeret efter *Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence and Grades of Recommendations* (se bilag)

Litteraturgennemgangen afhænger af hvilke dokumenter/studier, der skal vurderes. Herunder beskrives gennemgang af henholdsvis

1. Retningslinjer
2. Reviews og metaanalyser (sekundærlitteratur)
3. Primærlitteratur

Ethvert studie skal, uanset studiedesign, kritisk gennemgås. Anvend evt. Tjekliste for systematisk vurdering af evidens til at understøtte grundig vurdering.

Uanset hvilket studie der vurderes, kan de være nødvendigt at

Ad 1 – Gennemgang og vurdering af retningslinjer

- a. Inkluderede retningslinjer gennemgås kritisk med vurdering af
 - systematik i udviklingen af retningslinjen (herunder i litteratursøgning, vurdering af estimater, afvejning af fordele og ulemper samt evidensvurdering)
 - sammenhæng mellem evidensvurdering og retningslinjens anbefalinger
 - tid: er retningslinjen af nyere dato – er litteraturgennemgangen opdateret
- b. De dele af retningslinjen, der evt. kan genanvendes, identificeres, f.eks.
 - Litteratursøgningen
 - Evidensvurderingen
 - Effektestimater
 - Supplerende referencer
- c. Tag stilling til om der er behov for at opdatere litteratursøgningen (Se evt. Tjekliste for systematisk vurdering af evidens)

Det kan være en fordel at anvende et skema til at skabe overblik og opsamle informationer i forbindelse med gennemgang af retningslinjen (se f.eks. arbejds papiret *Evidenstabel*). Mere information om adaptation af internationale retningslinjer kan findes i vejledning om *Adaptation*.

Ad 2 – Gennemgang og vurdering af reviews og metaanalyser (sekundærlitteratur)

- a. Inkluderede reviews eller metaanalyser gennemgås kritisk med vurdering af
 - systematik i udviklingen af reviewet eller metaanalysen (herunder i litteratursøgning, vurdering af estimater, afvejning af fordele og ulemper samt evidensvurdering)
 - Klarhed og gennemskelighed i udviklingen af reviewet eller metaanalysen (herunder i litteratursøgning, vurdering af estimater, afvejning af fordele og ulemper samt evidensvurdering)
 - tid: er det systematiske review eller metaanalyse af nyere dato – er litteraturgennemgangen opdateret (Se evt. Tjekliste for systematisk vurdering af evidens)

Det kan være en fordel at anvende et skema til at skabe overblik og opsamle informationer i forbindelse med gennemgang af reviewet eller metanalysen (se f.eks. arbejds papiret *Evidenstabel*).

Ad 3 – Gennemgang og vurdering af øvrige studier (primærlitteratur)

- a. Inkluderede primærstudier gennemgås kritisk med vurdering af
- om der er risiko for bias og systematiske fejl, om confoundere er taget i betragtning, og om resultatet kan være et udslag af tilfældigheder.
 - eventuelle randomiseringsprocesser; er listerne tilfældigt genererede f.eks. via lodtrækning eller via computerprogrammer, med fremstilling af fortløbende, nummererede uigennemskinnelige kuverter.
 - valg og anvendelse af statistisk metode samt forfatterens tolkning af resultaterne
(Se evt. Tjekliste for systematisk vurdering af evidens)

Det kan være en fordel at anvende et skema til at skabe overblik og opsamle informationer i forbindelse med gennemgang af primærlitteraturen (se f.eks. arbejdspapiret *Evidenstabel*).

Med afsæt i den systematiske gennemgang under trin 1-3 beskrives den inkluderede evidens i en prosatekst, der giver overblik over indhold og mangler i litteraturen. Beskrivelsen omfatter en samlet karakteristik af evidensen, herunder f.eks. studiedesigns, metodiske begrænsninger, de rapporterede outcomes' relevans, konsistens i resultater på tværs af studier, størrelsen af positive og negative effekter samt anvendelighed i praksis.

Positive og negative fund i relation til det belyste emne beskrives sammen med studierne kvalitet på en måde, så der efterfølgende er en klar sammenhæng mellem evidenssyntesen og graderingen af den anbefaling, der formuleres (anvend evt. arbejdspapiret *Evidenstabel*). Er evidensen ikke klar, beskrives usikkerheden sammen med evt. andre forhold der vægtes i anbefalingen. Vedlæg evt. arbejdspapirer (f.eks. evidensstabeller) som bilag til retningslinjen for at understøtte beskrivelsen.

Anbefalinger, der bygger på ekspertvurdering alene/bygger på 'god klinisk praksis' klassificeres som en D anbefaling.

Produkt

En beskrivelse af evidensgrundlaget, der skal bruges som afsæt for formulering af anbefalinger (handlingsanvisninger).

Supplerende materialer

- Arbejdspapiret *Evidenstabel* kan findes på: www.dmcg.dk/kliniske-retningslinjer
- Tjeklister til kritisk vurdering af evidens findes på: www.dmcg.dk/kliniske-retningslinjer
- Vejledningen *Adaptation* kan findes på: www.dmcg.dk/kliniske-retningslinjer

- Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from <http://handbook-5-1.cochrane.org/>
- *Metodehåndbogen – model for udvikling af nationale kliniske retningslinjer. Version 3*. København: Sundhedsstyrelsen, 2017. Available from: <https://www.sst.dk/da/nkr/~media/E11C0E5B63824E09A4E4BAE6B4AC62B1.ashx>
- Oxford Centre for Evidence-based Medicine – *Levels of Evidence* (March 2009). Available from: <https://www.cebm.net/2009/06/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/>
- *AGREE reporting checklist 2016*. <https://www.agreetrust.org/wp-content/uploads/2016/02/AGREE-Reporting-Checklist-2016.pdf>
- The ADAPTE collaboration (2009). *The ADAPTE process: Resource toolkit for guideline adaptation. Version 2.0*. Available from: <http://www.g-i-n.net/document-store/working-groups-documents/adaptation/adapte-resource-toolkit-guideline-adaptation-2-0.pdf>

Bilag

Evidensniveauer og styrkegraderinger af anbefalinger

Anbefaling	Evidensniveau	Behandling/forebyggelse	Prognose	Diagnose	Sundhedsøkonomisk analyse
A	1a	Systematisk review eller metaanalyse af homogene randomiserede kontrollerede forsøg.	Systematisk review af prospektive kohorte studier eller en klinisk beslutningsregel der er valideret på en testpopulation.	Systematisk review af homogene niveau 1 diagnostiske studier eller en klinisk beslutningsregel der er valideret på en testpopulation.	Systematisk review af homogene niveau 1 økonomiske studier.
	1b	Randomiseret kontrolleret forsøg.	Prospektivt kohortestudie med > 80% follow-up.	Uafhængig blind sammenligning af konsekutive patienter med relevant klinisk problemstilling, som alle har fået udført både den undersøgte diagnostiske test og reference testen.	Analyse, der sammenligner alle alternative kliniske resultater med hensyn til relevante omkostninger, og som også omfatter en sensitivitetsanalyse med hensyn til variation af klinisk vigtige variable.
	1c	Absolut effekt. ("Alt eller intet")	Absolut effekt ("Alt eller intet")	"Patognomoniske" testresultater.	Klart god eller bedre, men billigere. Klart dårlig eller værre, men dyrere. Klart bedre eller værre, men til samme pris.
B	2a	Systematisk review af homogene kohortestudier.	Systematisk review af homogene retrospektive kohortestudier eller af ubehandlede kontrolgrupper fra randomiserede kontrollerede forsøg.	Systematisk review af homogene niveau 1 og 2 diagnostiske studier.	Systematisk review af homogene niveau 1 og 2 økonomiske studier.
	2b	Kohortestudie.	Retrospektivt kohortestudie eller den ubehandlede kontrolgruppe fra et randomiseret kontrolleret forsøg; eller en klinisk beslutningsregel, som ikke er valideret i en testpopulation.	Uafhængig sammenligning af ikke-konsekutive patienter eller et snævert spektrum af patienter, som alle har fået udført både den undersøgte diagnostiske test og referencetesten; eller en klinisk beslutningsregel, som ikke er valideret i en testpopulation.	Analyse, der sammenligner et mindre antal alternative kliniske resultater med hensyn til relevante omkostninger, og som også omfatter en sensitivitetsanalyse med hensyn til variation af klinisk vigtige variable.
	2c	Databasestudier.	Databasestudier.		
	3a	Systematisk review af case-control undersøgelser.			
	3b	Case-control undersøgelse.		Uafhængig sammenligning af konsekutive patienter med relevant klinisk problemstilling, men hvor ikke alle har fået udført både den undersøgte diagnostiske test og referencetesten.	Analyser uden præcise opgørelser for relevante omkostninger, men som også omfatter en sensitivitetsanalyse med hensyn til variation af klinisk vigtige variable.
C	4	Opgørelser, kasuistikker.	Opgørelser, kasuistikker.	Referencetesten er ikke anvendt blindt og uafhængigt.	Analyse uden sensitivitetsanalyse.
D	5	Ekspertmening uden eksplicit kritisk evaluering, eller baseret på patofysiologi, laboratorieforskning eller tommelfingerregler.	Ekspertmening uden eksplicit kritisk evaluering, eller baseret på patofysiologi, laboratorieforskning eller tommelfingerregler.	Ekspertmening uden eksplicit kritisk evaluering, eller baseret på patofysiologi, laboratorieforskning eller tommelfingerregler.	Ekspertmening uden eksplicit kritisk evaluering, eller baseret økonomisk teori.

Udarbejdet efter "Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence and Grades of Recommendations" (May 2001) http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp#levels

Kilde: <http://www.sst.dk/~media/3E5E326CD6E54D609575282C73F9F9F2.ashx>