



Adjuverende behandling af ikke-småcellet lungekræft

Version 1.0

GODKENDT

Faglig godkendelse

6. december 2018 (DMCG)

Administrativ godkendelse

10. december 2018 (Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet)

REVISION

Planlagt: 6. december 2019

INDEKSERING

Adjuverende behandling, lungekræft, ikke-småcellet.

Indholdsfortegnelse

Om denne kliniske retningslinje.....	2
1. Anbefalinger (Quick guide).....	3
Adjuverende kemoterapi.....	3
Follow-up efter adjuverende behandling.....	3
2. Introduktion	4
3. Grundlag	5
Adjuverende kemoterapi.....	5
Follow-up efter adjuverende behandling.....	6
4. Referencer	8
5. Metode	9
6. Monitoreringsplan.....	12
7. Bilag	13

Om denne kliniske retningslinje

Denne kliniske retningslinje er udarbejdet i et samarbejde mellem Danske Multidisciplinære Cancer Grupper (DMCG.dk) og Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram (RKKP). Indsatsen med retningslinjer er forstærket i forbindelse med Kræftplan IV og har til formål at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet i Danmark. Det faglige indhold er udformet og godkendt af den for sygdommen relevante DMCG. Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet har foretaget en administrativ godkendelse af indholdet. Yderligere information om kliniske retningslinjer på kræftområdet kan findes på:

www.dmcg.dk/kliniske-retningslinjer

Retningslinjen er målrettet klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen og indeholder systematisk udarbejdede udsagn, der kan bruges som beslutningsstøtte af fagpersoner og patienter, når de skal træffe beslutning om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse i specifikke kliniske situationer.

De kliniske retningslinjer på kræftområdet har karakter af faglig rådgivning. Retningslinjerne er ikke juridisk bindende, og det vil altid være det faglige skøn i den konkrete kliniske situation, der er afgørende for beslutningen om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse. Der er ingen garanti for et succesfuldt behandlingsresultat, selvom sundhedspersoner følger anbefalingerne. I visse tilfælde kan en behandlingsmetode med lavere evidensstyrke være at foretrække, fordi den passer bedre til patientens situation.

Retningslinjen indeholder, udover de centrale anbefalinger (kapitel 1), en beskrivelse af grundlaget for anbefalingerne – herunder den tilgrundliggende evidens (kapitel 3+4). Anbefalinger mærket A er stærkest, Anbefalinger mærket D er svagest. Yderligere information om styrke- og evidensvurderingen, der er udarbejdet efter "Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence and Grades of Recommendations", findes her: http://www.dmcg.dk/siteassets/kliniske-retningslinjer---skabeloner-og-vejledninger/oxford-levels-of-evidence-2009_dansk.pdf

Generelle oplysninger om bl.a. patientpopulationen (kapitel 2) og retningslinjens tilblivelse (kapitel 5) er også beskrevet i retningslinjen. Se indholdsfortegnelsen for sidehenvisning til de ønskede kapitler.

For information om Sundhedsstyrelsens kræftpakker – beskrivelse af hele standardpatientforløbet med angivelse af krav til tidspunkter og indhold – se for det relevante sygdomsområde:

<https://www.sst.dk/da/sygdom-og-behandling/kraeft/pakkeforloeb/beskrivelser>

Denne retningslinje er udarbejdet med økonomisk støtte fra Sundhedsstyrelsen (Kræftplan IV) og RKKP.

1. Anbefalinger (Quick guide)

Adjuverende kemoterapi

1. **Patienter opereret for ikke-småcellet lungekræft stadium II-III sygdom og jf. "8th edition of AJCC TNM classification of lung cancer" [1] bør henvises og patienter opereret for ikke-småcellet lungekræft stadium Ib med tumor diameter på > 4 cm kan overvejes henvist til onkologisk afdeling til vurdering for adjuverende kemoterapi (A).**
2. **Adjuverende onkologisk behandling bør bestå af fire serier platinholdig dublet og bør iværksættes inden for 6-8 uger efter operationsdato. I Danmark benyttes cisplatin/carboplatin og vinorelbine (A).**

Follow-up efter adjuverende behandling

3. **Follow-up efter kurativ intenderet behandling bør iværksættes grundet opsporing af behandlingsmæssige komplikationer, recidiv og ny primær lungekræft. Der anbefales follow-up hver 3. måned i to år og herefter hvert halve år til samlet 5-års kontrol forløb. Patienter, der ikke er kandidater til adjuverende behandling eller postoperativ strålebehandling kan overgå direkte til follow-up forløb (B).**

2. Introduktion

Denne retningslinje omhandler adjuverende behandling af patienter med lokal ikke-småcellet lungekræft (NSCLC). Ved diagnostetidspunkter er der ca. 25% af patienterne, der har sygdom sv.t. lokal stadium og yderligere ca. 25% sv.t. lokalavanceret sygdom [2]. Standardbehandling er operation med fjernelse af den involveret lungelap (lobektomi) ved lokal sygdom og kurativ intenderet kemoradioterapi ved lokalavanceret sygdom, hvis der tale om N2 sygdom på diagnostetidspunktet. Hvis der til multidisciplinær team (MDT) konference vurderes, at patienten er medicinsk operabel og hvis patienten selv ønsker operation kan patienten henvises til lobektomi. Endelig patologisk stadietildeling foretages på baggrund af operationsmaterialet og erstatter en evt. klinisk stadietildeling forud for operationen. Derved kan der være patienter med N2 sygdom efter operation. Ved uradikal operation vil der være behov for strålebehandling. Ved radikal operation kan der afhængig af TNM stadiet være behov for adjuverende behandling for at mindske risiko for recidiv. Ved manglende radikal operation se venligst instruksen "Kurativ behandling af ikke-småcellet lungekræft".

Formål

Det overordnede formål med retningslinjen er at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet på tværs af Danmark. Ikke-småcellet lungekræft er en hurtigt fremadskridende sygdom, men hvis sygdommen diagnosticeres i tidlige stadier kan der tilbydes kurativ behandling.

Før kurativt behandling planlægges, bør der foreligge tilstrækkelige undersøgelser til at udelukke forekomsten af fjernmetastaser. Der skal ligeledes foreligge en tilstrækkelig udredning af tumor med vurdering af evt. spredning til lokale og regionale lymfeknuder. Der henvises her til DMCG's retningslinje "Lungecancer – Visitation, Diagnose, Stadiet" for nærmere udredning og stadietildeling [3].

I praksis vil det sige at der skal være udført en PET-CT-skanning, mediastinal udredning (fx EBUS) og evt. screening for hjernemetastaser (fx MR-skanning af cerebrum eller CT- skanning med kontrast). Der skal foreligge undersøgelse af patientens lungefunktion med spirometri. Det er hensigtsmæssigt, at der også foreligger diffusionsmåling forud for operation.

Det konkrete formål er at sikre, at der hos patienter, der har gennemgået operation, enten radikal eller uradikal, får en optimal adjuverende behandling for at mindske recidivfrekvensen.

Patientgruppe

Denne kliniske retningslinje vedrører patienter, der er opereret for lokal eller lokalavanceret ikke-småcellet lungekræft, hvor adjuverende behandling kan komme på tale.

Målgruppe for brug af retningslinjen

Denne retningslinje skal primært understøtte det kliniske arbejde og udviklingen af den kliniske kvalitet, hvorfor den primære målgruppe er klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle med behandling af lungekræft.

3. Grundlag

Adjuverende kemoterapi

- 1. Patienter opereret for ikke-småcellet lungekræft stadium II-III sygdom og jf. "8th edition of AJCC TNM classification of lung cancer" [1] bør henvises og patienter opereret for ikke-småcellet lungekræft stadium Ib med tumor diameter på > 4 cm kan overvejes henvist til onkologisk afdeling til vurdering for adjuverende kemoterapi (A).**
- 2. Adjuverende onkologisk behandling bør bestå af fire serier platinholdig dublet og bør iværksættes inden for 6-8 uger efter operationsdato. I Danmark benyttes cisplatin/carboplatin og vinorelbine (A).**

Litteratur

I 1995 påviste en metaanalyse, hvori der indgik data fra i alt 9387 patienter fra 52 randomiserede forsøg, en 5% øgning i 5 års overlevelsen for patienter med stadium I-III NSCLC, der efter komplet resektion var behandlet med cisplatinbaseret kemoterapi [4]. Imidlertid var resultaterne ikke statistisk signifikante. Efterfølgende viste en metaanalyse (LACE Collaborative Group) baseret på individuelle patientdata fra 4584 patienter i 5 studier, at adjuverende cisplatinbaseret kemoterapi øger 5 års overlevelsen med 5,4% [5]. Overlevelsen øges fra 64% til 67% for stadium IB NSCLC, fra 39% til 49% for stadium II NSCLC og fra 26% til 39% for stadium III NSCLC. I en metaanalyse foretaget i 2015, hvori der indgik data fra 8447 patienter fra 34 randomiserede undersøgelser, påvistes signifikant overlevelsesgevinst ved adjuverende cisplatinbaseret kemoterapi med en absolut forskel på 4% (fra 60% til 64%) efter 5 år [6]. På basis af denne undersøgelse er der en generel konsensus om, at to-stof cisplatinbaseret adjuverende kemoterapi forbedrer den sygdomsfri overlevelse og 5-årsoverlevelse for patienter med NSCLC, der har fået foretaget komplet resektion for stadium II-III.

Der er således stærk evidens for at postoperativ kombinationskemoterapi med cisplatin giver en signifikant overlevelsesgevinst for patienter, der har fået foretaget radikal resektion for stadie IIA og IIIA/T3 NSCLC. Ved stadie IA har der ikke været effekt af adjuverende behandling, som derfor ikke bør gives. Ved stadie IB har der været tendens til en overlevelsesgevinst, men ikke statistisk signifikant, hvorfor det betragtes som en mulighed specielt ved tumor > 4 cm [7]. Hidtil bedste resultater er opnået ved at anvende en kombination af 4 serier cisplatin og i.v. vinorelbine, hvilket er standardbehandling i Danmark. Vinorelbine kan også gives peroralt, og dette betragtes generelt som ligeværdigt med i.v. administration. Det er dermed også en mulighed i den adjuverende situation. Valg af adjuverende behandling afhænger ikke af mutationsstatus, og targeteret behandling bør ikke anvendes i adjuverende øjemed [8]. Der er dog igangværende studier til at belyse

effekten af adjuverende behandling med tyrosinkinaseinhibitorer til patienter med EGFR mutationer. Der er også igangsat studier til at belyse effekten af anti-PD1 og anti-PDL1 checkpoint inhibitorer.

I forbindelse med stillingtagen til indikation for adjuverende behandling bør patientens almentilstand og komorbiditet indgå som vigtige faktorer, således at den adjuverende behandling kun gives til patienter, der forventes at kunne tåle behandlingen. Hvis patienten ikke kan tåle cisplatin, og patient og behandler er enige om, at der skal gives adjuverende kemoterapi, kan cisplatin substitueres med carboplatin.

Ved manglende radikal operation se venligst instruksen " Kurativ behandling af ikke-småcellet lungekræft".

Evidensgennemgang

På baggrund af førnævnte randomiserede undersøgelser og systematiske review/metaanalyser vurderes evidensgrundlaget til at være niveau Ia i henhold til Oxford 2009 evidensgraderingsskala. Samlet bliver styrken af de følgende anbefalinger vedrørende adjuverende platinholdig kemoterapi til patienter med NSCLC i stadium Ib-III af styrke A.

Follow-up efter adjuverende behandling

- 3. Follow-up efter kurativ intenderet behandling bør iværksættes grundet opsporing af behandlingsmæssige komplikationer, recidiv og ny primær lungekræft. Der anbefales follow-up hver 3. måned i to år og herefter hvert halve år til samlet 5-års kontrol forløb. Patienter, der ikke er kandidater til adjuverende behandling eller postoperativ strålebehandling kan overgå direkte til follow-up forløb (B).**

Litteratur

I 2013 blev der publiceret et studie, der viste at recidiv risikoen var 6-10% pr. person pr. år i de fire første år efter operation. Herefter faldt risikoen til 2% [9]. I de to første år i follow-up perioden var der primært tale lokal eller lokalavanceret recidiv. Herefter var der ved fund af tilbagefald primært tale om dissemineret sygdom [10]. Efter 5 års kontrol periode var risikoen for recidiv stort set forsvundet.

I 1998 blev der foretaget et systematisk review, der viste at risikoen for at udvikle en ny primær lungekræft er ca. 1-6% pr. person pr. år og den risiko falder ikke over tid [9, 11].

Der er ikke foretaget prospektive studier for at belyse det meste optimale follow-up forløb efter kurativt intenderet behandling for lungekræft. Da de fleste lokal recidiver forekommer indenfor de første to år efter kurativt intenderet behandling anbefales at følge patienterne tættere i den periode, da et muligt nyt kurativt intenderet forløb kan komme på tale. Dette underbygges af noget ældre studier, der viser, at behandling af ny primær lungekræft giver en 5 års overlevelse på 25-60% [12, 13]. Formentlig er det noget højere nu da behandlingen er optimeret siden da.

Evidensgennemgang

På baggrund af førnævnte systematisk review af prospektive studier, der viser effekt af follow-up forløb for at detektere lokal recidiv med muligt fornyet kurativt intenderet forløb, vurderes evidensgrundlaget til at være niveau IIa og anbefalingen graderes til styrke B.

4. Referencer

1. Gospodarowicz MK, Brierley JD, Wittekind C. TNM Classification of Malignant Tumours. Wiley, 2017.
2. Dansk Lunge Cancer Register - National Årsrapport 2017.
<http://www.lungecancerdk/documents/A794CA8C-9F19-4CAE-BAF7-359F63C107DFpdf> 2017.
3. Visitation, Diagnostik og Stadietinddeling <http://www.lungecancer.dk/00164/>.
4. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. *BMJ* 1995; 311(7010): 899-909.
5. Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, Douillard JY, Shepherd FA, Stephens RJ, Dunant A, Torri V, Rosell R, Seymour L, Spiro SG, Rolland E, Fossati R, Aubert D, Ding K, Waller D, Le Chevalier T. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol* 2008; 26(21): 3552-3559.
6. Burdett S, Pignon JP, Tierney J, Tribodet H, Stewart L, Le Pechoux C, Auperin A, Le Chevalier T, Stephens RJ, Arriagada R, Higgins JP, Johnson DH, Van Meerbeeck J, Parmar MK, Souhami RL, Bergman B, Douillard JY, Dunant A, Endo C, Girling D, Kato H, Keller SM, Kimura H, Knuutila A, Kodama K, Komaki R, Kris MG, Lad T, Mineo T, Piantadosi S, Rosell R, Scagliotti G, Seymour LK, Shepherd FA, Sylvester R, Tada H, Tanaka F, Torri V, Waller D, Liang Y. Adjuvant chemotherapy for resected early-stage non-small cell lung cancer. *The Cochrane database of systematic reviews* 2015(3): Cd011430.
7. Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, Senan S, Waller DA, Vansteenkiste J, Escriu C, Peters S, on behalf of the EGC. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol* 2017; 28(suppl_4): iv1-iv21.
8. Burney PG, Patel J, Newson R, Minelli C, Naghavi M. Global and regional trends in COPD mortality, 1990-2010. *Eur Respir J* 2015; 45(5): 1239-1247.
9. Lou F, Huang J, Sima CS, Dycoco J, Rusch V, Bach PB. Patterns of recurrence and second primary lung cancer in early-stage lung cancer survivors followed with routine computed tomography surveillance. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013; 145(1): 75-81; discussion 81-72.
10. Demicheli R, Fornili M, Ambrogi F, Higgins K, Boyd JA, Biganzoli E, Kelsey CR. Recurrence dynamics for non-small-cell lung cancer: effect of surgery on the development of metastases. *J Thorac Oncol* 2012; 7(4): 723-730.
11. Johnson BE. Second lung cancers in patients after treatment for an initial lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90(18): 1335-1345.
12. Hamaji M, Allen MS, Cassivi SD, Deschamps C, Nichols FC, Wigle DA, Shen KR. Surgical treatment of metachronous second primary lung cancer after complete resection of non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013; 145(3): 683-690; discussion 690-681.
13. Rosengart TK, Martini N, Ghosn P, Burt M. Multiple primary lung carcinomas: prognosis and treatment. *Ann Thorac Surg* 1991; 52(4): 773-778; discussion 778-779.

5. Metode

Litteratursøgning

Litteraturen er fremsøgt ad hoc, hvorfor der ikke foreligger en samlet søgestrategi.

Litteraturgennemgang

Der er i denne første version af Dansk Onkologisk Lungecancer Gruppens (DOLG), i samarbejde med Dansk Lunge Cancer Gruppe (DLCG), kliniske retningslinje for "Adjuverende behandling af ikke-småcellet lungekræft (NSCLC)" anvendt 2 systemer for graduering af anbefalingernes styrke vurderet ud fra den bagvedliggende evidens, som fører til anbefalingerne. Der er dels anvendt nedenstående forenklede udgave af Oxford-skalaen (Oxford Centre for Evidence-based Medicine – Levels of Evidence (March 2009)

<https://www.cebm.net/2009/06/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/>).

Et medlem under DOLG (Stefan Starup Jeppesen, læge) har tilpasset retningslinjen med afsæt i en allerede eksisterende retningslinje i DOLG regi. Retningslinjeseekretariatets vejledninger og metoder er benyttet til opdatering af nuværende retningslinje. Der er undervejs i processen løbende blevet sparrat med kvalitetskonsulent i Retningslinjeseekretariatet. DOLG blev etableret af repræsentanter fra de onkologiske afdelinger i 1997. Medlemmer af DOLG er læger, der arbejder med onkologisk behandling af lungecancer. Der er løbende foretaget opdatering af referenceprogrammet.

Formulering af anbefalinger

Anbefalinger er formuleret af medlemmerne af DOLG.

Interessentinvolvering

Der er i denne første revideret udgave taget udgangspunkt i allerede eksisterende retningslinje i DOLG.

Medlemmer er udelukkende læger, men der er tæt samarbejde med DOLG's radioterapiudvalg, hvor der også er fysikere, der arbejder med strålebehandling.

Høring og godkendelse

Processen i revisionerne har været, at den er blevet udformet til DMCG's kliniske retningslinjer. Herefter er den sendt til høring i DOLG. Her blev vurderet behov for revision af de respektive afsnit, som de havde været involveret i. Det har herunder været op til hver enkelt forfatter eller forfattere af et delafsnit efter eget princip at foretage litteratursøgning og udvælge relevant litteratur til reference.

Efter modtagelse af revisionsforslag blev disse redigeret ind i den bestående tekst. Hver enkelt medforfatters involvering i revisionsprocessen har været meget forskellig mht. metode og omfang, hvor nogle selv direkte har foretaget betydelige revisioner af teksten, mens andre er kommet med forslag og referencer til revision.

Forfattere

Medlemmer af DOLG:

- Tine Mcculloch, Onkologi, Læge, Aalborg Universitetshospital
- Svetlana Kunwald, Onkologi, Læge, Aalborg Universitetshospital
- Rasmus Kjeldsen, Onkologi, Læge, Aalborg Universitetshospital

- Peter Meldgaard, Onkologi, Læge, Aarhus Universitetshospital
- Marianne Knap, Onkologi, Læge, Aarhus Universitetshospital
- Azza Khalil, Onkologi, Læge, Aarhus Universitetshospital
- Elizaveta Mitkina Tabaksblat, Onkologi, Læge, Aarhus Universitetshospital
- Marianne Ingerslev Holt, Onkologi, Læge, Aarhus Universitetshospital
- Maria Kandi, Onkologi, Læge, Aarhus Universitetshospital
- Hjørdis Hjalting Schmidt, Onkologi, Læge, Aarhus Universitetshospital
- Lise Saksø Mortensen, Onkologi, Læge, Aarhus Universitetshospital

- Jon Lykkegaard Andersen, Onkologi, Læge, Herlev Hospital
- Gitte Persson, Onkologi, Læge, Herlev Hospital
- Svetlana Borissova, Onkologi, Læge, Herlev Hospital
- Lotte Engell-Nørregård, Onkologi, Læge, Herlev Hospital
- Cecilia Bech Horsted, Onkologi, Læge, Herlev Hospital
- Kristin Skougaard, Onkologi, Læge, Herlev Hospital

- Halla Skuladottir, Onkologi, Læge, Regionshospitalet Herning
- Carsten Rytter, Onkologi, Læge, Regionshospitalet Herning
- Hanne Linnet, Onkologi, Læge, Regionshospitalet Herning
- Rasmus Blechingberg Friis, Onkologi, Læge, Regionshospitalet Herning

- Lars Bo Drivsholm, Onkologi, Læge, Hillerød Sygehus
- Stine Wahlstrøm, Onkologi, Læge, Hillerød Sygehus
- Kristine Chemnitz, Onkologi, Læge, Hillerød Sygehus

- Kenneth F. Hofland, Onkologi, Læge, Næstved Sygehus
- Miroslaw Stelmach, Onkologi, Læge, Næstved Sygehus

- Karin Holmskov, Onkologi, Læge, Odense Universitetshospital
- Olfred Hansen, Onkologi, Læge, Odense Universitetshospital
- Tine Schytte, Onkologi, Læge, Odense Universitetshospital
- Stefan Starup Jeppesen, Onkologi, Læge, Odense Universitetshospital
- Charlotte Kristiansen, Onkologi, Læge, Odense Universitetshospital
- Eva Holtved, Onkologi, Læge, Odense Universitetshospital

- Lotte Holm Land, Onkologi, Læge, Odense Universitetshospital
- Lise Eckhoff, Onkologi, Læge, Odense Universitetshospital

- Jens Benn Sørensen, Onkologi, Læge, Rigshospitalet
- Seppo Langer, Onkologi, Læge, Rigshospitalet
- Mette Pøhl, Onkologi, Læge, Rigshospitalet
- Edyta Maria Urbanska, Onkologi, Læge, Rigshospitalet

- Jeanette Haar Ehlers, Onkologi, Læge, Sjællands Universitetshospital, Roskilde
- Lene Adrian, Onkologi, Læge, Sjællands Universitetshospital, Roskilde

- Kim Wedervang, Onkologi, Læge, Sønderborg Sygehus

- Bente Thornfeldt Sørensen, Onkologi, Læge, Vejle Sygehus
- Christa Haugaard Nyhus, Onkologi, Læge, Vejle Sygehus
- Torben S. Hansen, Onkologi, Læge, Vejle Sygehus
- Lisbeth Bertelsen, Onkologi, Læge, Vejle Sygehus

6. Monitoreringsplan

Standarder og indikatorer

Udredning og behandling af lungekræft i Danmark har gennem de seneste 15 år været tæt monitoreret gennem resultater samlet i Dansk Lunge Cancer Register (DLCR) med indrapportering til hospitalsledelsessystemet, online feedback til involverede afdelinger og årlige offentlige rapporter. Lungekræft var således en af de første kræftformer, som blev monitoreret i det Nationale Indikator Projekt (NIP). Denne monitorering er fortsat over i Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram (RKKP).

Plan for audit og feedback

Kvalitetsindikatorerne har gennem de seneste 15 år årligt været gennem en audit-proces, hvor de opgjorte resultater er blevet kritisk gennemgået mhp. kvalitetsforbedringer og relevansen af de fastsatte standarder for hver enkelt indikator er blevet vurderet for behov for justering. Resultaterne af disse audits fremgår af de årlige årsrapporter.

Med hensyn til de kliniske retningslinjer under Dansk Lunge Cancer Gruppe, så har processen for deres opdatering hidtil ikke været systematisk og ensartet. De enkelte retningslinjer for udredning, patologi, kirurgi og onkologi har hver især efter hver enkelt arbejdsgruppes vurdering af behov for opdatering gennemgået revision, og de vurderes for så vidt alle for opdaterede i forhold til gældende standarder.

Fremover vil opdateringsprocessen blive systematiseret ved en årlig audit af retningslinjen i forhold til behov for opdatering i henhold til nyttilkommet klinisk evidens. Samtidig er der gennem den aktuelle proces i regi af RKKP blevet sikret kliniske retningslinjer af mere ensartet karakter.

7. Bilag

Bilag 1 – Evidens- og Anbefalingsstyrkegraderingsskala

(Oxford Centre for Evidence-based Medicine – Levels of Evidence (March 2009).

<https://www.cebm.net/2009/06/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/>).



Evidensniveauer og styrkegraderinger af anbefalinger, baseret på Oxford 2009

Anbefaling	Evidens-niveau	Behandling/forebyggelse/skadevirkninger	Prognose	Diagnose	Differentialdiagnose / prævalensstudier	Sundhedøkonomiske- og beslutningsanalyser	
A	1a	Systematisk review eller metaanalyse af homogene randomiserede kontrollerede forsøg	Systematisk review af prospektive kohortestudier 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 prospektive kohortestudier	Systematisk review af homogene niveau 1 økonomiske studier	
	1b	Randomiseret kontrolleret forsøg (RCT) (med smalt konfidensinterval)	Prospektivt kohortestudie med > 80 % follow-up	Uafhængig blindet sammenligning af konsekutive patienter med relevant klinisk problemstilling, som alle har fået udført både den undersøgte diagnostiske test og referencetesten.	Prospektivt kohortestudie med solid follow-up	Analyse, der sammenligner alle alternative kliniske resultater med hensyn til relevante omkostninger, og som også omfatter en sensitivitetanalyse med hensyn til variation af klinisk vigtige variable	
	1c	Absolut effekt ("Alt eller intet")	Absolut effekt ("Alt eller intet")	"Patogonomiske" testresultater	Absolut effekt ("Alt eller intet")	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 (med homogenitet) baseret på 2b studier	Systematisk review af homogene niveau 1 og 2 økonomiske studier	
	2b	Kohortestudier	Retrospektivt kohortestudie eller den ubehandlede kontrolgruppe fra et randomiseret kontrolleret forsøg. Alternativt 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. Alternativt en klinisk beslutningsregel, som ikke er valideret i en testpopulation	Retrospektivt kohortestudie eller utilstrækkelig follow-up	Analyse, der sammenligner et mindre antal alternative kliniske resultater med hensyn til relevante omkostninger, og som også omfatter en sensitivitetanalyse med hensyn til variation af klinisk vigtige variable	
	2c	Databasestudier	Databasestudier		Økologiske studier		
	3a	Systematisk review af case-control undersøgelser		Systematisk review (med homogenitet) baseret på 3b studier	Systematisk review (med homogenitet) baseret på 3b studier	Systematisk review (med homogenitet) baseret på 3b studier	
	3b	Case-control undersøgelser		Uafhængig sammenligning af konsekutive patienter med relevant klinisk problemstilling, men hvor ikke alle har fået udført både den undersøgte diagnostiske test og referencetesten	Uafhængig sammenligning af konsekutive patienter med relevant klinisk problemstilling, eller meget begrænset population	Analyser uden præcise opgørelser for relevante omkostninger, men som også omfatter en sensitivitetanalyse med hensyn til variation af klinisk vigtige variable	
C	4	Opgørelser, kasuistikker, case-series	Opgørelser, kasuistikker, case-series	Studier, hvor referencetesten ikke er anvendt blindt og uafhængigt	Opgørelser eller afløste referencestandarder	Analyse uden sensitivitetanalyse	
D	5	Ekspertmening uden eksplicit kritisk evaluering	Ekspertmening uden eksplicit kritisk evaluering	Ekspertmening uden eksplicit kritisk evaluering	Ekspertmening uden eksplicit kritisk evaluering	Ekspertmening uden eksplicit kritisk evaluering, eller baseret økonomisk teori	
MS	-	Motherhood statement; en anbefaling hvor der ikke ligger - og aldrig vil komme til at ligge - evidens. Til eksempel: "Det anbefales, at man ikke springer ud af et fly uden en faldskærm".					

Version 2018. Retningslinjekomitéens oversættelse og fortolkning af OCEBM Levels of Evidence Working Group. "The Oxford 2009 Levels of Evidence".