



# Pallierende behandling af 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**

Pallierende behandling, lungekræft, småcellet.

# Indholdsfortegnelse

|   |    |
|---|----|
| Om denne kliniske retningslinje.....                            | 2  |
| 1. Anbefalinger (Quick guide).....                              | 3  |
| Pallierende onkologisk behandling af småcellet lungekræft. .... | 3  |
| 2. Introduktion .....   | 4  |
| 3. Grundlag .....   | 5  |
| Pallierende onkologisk behandling af småcellet lungekræft. .... | 5  |
| 4. Referencer .....   | 7  |
| 5. Metode .....   | 8  |
| 6. Monitoreringsplan.....                                       | 11 |
| 7. Bilag .....  | 12 |

## 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](http://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](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)

## Pallierende onkologisk behandling af småcellet lungekræft.

1. **Patienter med småcellet lungekræft i udvidet sygdomsstadie kan vurderes med henblik på pallierende kemoterapi med carboplatin og etoposid eller monoterapi etoposid (A).**
2. **Patienter med partiel respons på pallierende kemoterapi kan vurderes med henblik på profylaktisk helhjernebestråling (PCI) (A).**
3. **Patienter med thorakal restsygdom kan vurderes med henblik på konsoliderende strålebehandling (A).**
4. **Ved progression efter førstelinjebehandling vurderes indikation for genbehandling af carboplatin og etoposid, topotecan eller cyclophosphamid, doxorubicin, og vincristin (CAV) (A).**

## 2. Introduktion

Denne retningslinje omhandler pallierende behandling af patienter med udvidet sygdom af småcellet lungekræft (SCLC). Næsten 15% af alle nydiagnosticerede patienter med lungekræft har SCLC, hvoraf godt 2/3 har udvidet sygdom på diagnosetidspunktet [1].

SCLC stadieinddeles på baggrund af TNM klassifikationen. Af behandlingsmæssige årsager anvendes desuden en mere enkel inddeling i 2 stadier, begrænset (limited disease, LD) og udvidet sygdom (extended disease, ED). Der er tale om begrænset sygdom, når der ikke er sygdomsmanifestation uden for samsidige thoraxhalvdelen, mediastinum og evt. samsidige supraklavikulære lymfeknuder. Patienter med pleuraeksudat regnes almindeligvis for at have udvidet sygdom. I det tilfælde, hvor der er et minimalt eksudat og hvor det er sandsynligt, at eksudatet ikke er forårsaget af cancerudsæd til pleura, kan stadiet regnes for begrænset. Ideelt set kræves der da, at der ikke er påvist cancerceller i pleuravæsken. Uden klinisk overbevisende forklaring på et pleuraeksudat vil en negativ cytologi ikke kvalificere en patient til at have begrænset sygdom, selv om der ikke findes metastaser uden for thorax. Hæmorrhagisk eksudat anses for at være malignt.

For patienter med udvidet sygdom betragtes behandlingen som palliativ.

### Formål

Det overordnede formål med retningslinjen er at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet på tværs af Danmark. Småcellet lungekræft er en hurtigt fremadskridende sygdom og adskiller sig fra ikke-småcellet lungekræft ved at være mere aggressiv med hurtig fordoblingstid.

Det konkrete formål er at sikre, at patienter, der bliver diagnosticeret med udvidet sygdom af SCLC får en optimal onkologisk behandling.

### Patientgruppe

Denne kliniske retningslinje vedrører patienter med udvidet sygdom af SCLC, hvor pallierende kemoterapi kan komme på tale.

Før behandling planlægges, bør der foreligge tilstrækkelige undersøgelser til at klarlægge endelig stadieinddeling. Dette indebærer tilstrækkelig udredning af sygdomsstadie med vurdering af evt. spredning til lokale og regionale lymfeknuder samt vurdering for fjernmetastaser. Der henvises her til DMCG's retningslinje "Lungecancer – Visitation, Diagnose, Stadie" for nærmere udredning og stadieinddeling.

### 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

### Pallierende onkologisk behandling af småcellet lungekræft.

1. **Patienter med småcellet lungekræft i udvidet sygdomsstadie kan vurderes med henblik på pallierende kemoterapi med carboplatin og etoposid eller monoterapi etoposid (A).**
2. **Patienter med partiel respons på pallierende kemoterapi kan vurderes med henblik på profylaktisk helhjernebestråling (PCI) (A).**
3. **Patienter med thorakal restsygdom kan vurderes med henblik på konsoliderende strålebehandling (A).**
4. **Ved progression efter første linje behandling vurderes med henblik på genbehandling af carboplatin og etoposid, topotecan eller cyclophosphamid, doxorubicin, og vincristin (CAV) (A).**

#### Litteratur

SCLC er ofte dissemineret på diagnosetidspunktet, selv om sygdommen stadiemæssigt betegnes som begrænset sygdom. SCLC er kendetegnet ved hastig progression samt ofte stor sygdomsbyrde og morbiditet men også høj grad af følsomhed for behandling med kemoterapi og radioterapi. Behandlingen iværksættes derfor hurtigt, og individuel modifikation er ofte nødvendig. Uden behandling er overlevelsen for patienter med SCLC, udvidet sygdom, ringe [2].

Kombinationskemoterapi med platin har været standardbehandling igennem adskillige år. En metaanalyse af 19 randomiserede studier fra 2000 belyste effekten af cisplatin [3]. I forhold til ikke-cisplatinholdig behandling, gav cisplatinholdig kemoterapi højere responsrater med OR 1.35 (95% CI; 1.18-1.55,  $p < 0.001$ ) og reduktion i risikoen for død ved 1 år med OR 0.80 (95% CI; 0.69-0.93,  $p = 0.002$ ), hvilket svarer til en øgning i 1 års overlevelsen med 4.4%. Samme år blev der ligeledes publiceret en metaanalyse, der undersøgte etoposid som monoterapi [4]. I en undersøgelse af etoposid i behandlingen af udvidet sygdom blev det konkluderet, at både monoterapi etoposid og kombination af cisplatin og etoposid var associeret med signifikant længere overlevelse end for patienter, der modtog andre former for kemoterapi. Der blev ikke konstateret mere toxicitet i kombinationsbehandling. Dermed blev kombinationsbehandling med cisplatin/etoposid standardbehandling for de patienter, der blev vurderet til at kunne tåle behandlingen, alternativ kunne der gives monoterapi med etoposid.

I 2012 blev der foretaget et systematisk review for at belyse effekten af cisplatinbaseret kemoterapi sammenlignet med carboplatinbaseret kemoterapi til førstelinje behandling af SCLC, udvidet sygdom [5]. Fire studier blev identificeret med i alt 663 patienter. Der blev ikke fundet forskel i overlevelse med en median overlevelse på 9.6 måneder vs. 9.4 måneder for henholdsvis cisplatin og carboplatin med HR=1.10 (95% CI; 0.94-1.29,  $p = 0.25$ ). Hæmatologisk toxicitet var hyppigere ved behandling med carboplatin, mens ikke-

hæmatologisk toxicitet (heriblandt nyretoxicitet og neurotoxicitet) var hyppige ved behandling med cisplatin. Som følge af kortere behandlingstid med carboplatin samt mindre ikke-hæmatologisk toxicitet anvendes carboplatin og etoposid 4-6 serier som standardbehandling.

I et randomiseret studie fra 2007 blev det undersøgt om profylaktisk helhjernebestråling (PCI – profylactic cranial irradiation) kunne mindske risikoen for udvikling af hjernemetastaser [6]. I alt blev 286 randomiseret til forskellige doseringer af PCI eller ingen behandling. Et års risikoen for at udvikle hjernemetastaser var henholdsvis 14.6% vs. 40.4%, +/- PCI behandling. Der blev ikke fundet signifikant forskel i overlevelsen mellem de to grupper. Selvom PCI medførte få bivirkninger var det ikke med indflydelse på livskvaliteten. På baggrund af dette kan yngre patienter i god almen tilstand med respons på kemoterapi og uden kognitive problemer tilbydes PCI med 25 Gy/10 F.

I 2015 blev et randomiseret studie publiceret til undersøgelse af effekten af thorakal strålebehandling som konsoliderende behandling efter pallierende kemoterapi, hvor der er opnået respons [7]. I alt 498 blev randomiseret mellem thorakal strålebehandling med 30 Gy/10 F eller ingen konsoliderende behandling. Der blev ikke observeret forskel i 1 års overlevelsen. Der var statistisk signifikant forskel i 2 års overlevelsen med 13% (95% CI; 9-19) i live i gruppen med strålebehandling og 3% (95% CI; 2-8) i gruppen af patienter uden konsoliderende behandling, ( $p=0.004$ ). Patienter i god almen tilstand PS 0-2 og med thorakal restsygdom kan derfor tilbydes konsoliderende thorakal strålebehandling i form af 30 Gy/10 F, såfremt der har været radiologisk respons på kemoterapien.

Patienter, der recidiverer mere end 3-6 måneder efter afsluttet kemoterapi (sensitiv sygdom) kan tilbydes kemoterapi med carboplatin/etoposid i doser som ved primærbehandling. Ved progression under førstelinjebehandling eller mindre end 3 mdr. efter endt førstelinjebehandling (refraktær og resistent sygdom) tilbydes andenlinje kemoterapi. I et randomiseret studie fra 2006 blev 141 patienter med progression af SCLC efter førstelinjebehandling randomiseret til best supportive care (BSC) eller topotecan. Overlevelsen i BSC gruppen var 13.9 uger (95% CI; 11.1-18.6) sammenlignet med 25.9 uger (95% CI; 18.3-31.6) i topotecan gruppen ( $p=0.0104$ ).

I 1999 blev der i et multicenterstudie randomiseret 211 patienter med progression efter førstelinjebehandling mellem topotecan og cyclophosphamid, doxorubicin, og vincristin (CAV) [8]. Overlevelse, responsrater og tid til progression var identisk i de to grupper. Flere patienter oplevede symptombedring (herunder dyspnø, hæshed og træthed) i topotecan-gruppen end i CAV-gruppen.

### Evidensgennemgang

På baggrund af de førnævnte randomiserede undersøgelser og systematiske reviews og metaanalyse vurderes evidensgrundlaget til at være niveau Ia i henhold til Oxford 2009. Desuden foreligger et randomiseret studie omkring PCI vurderet til niveau Ib på Oxford 2009 og et randomiseret studie omkring thorakal strålebehandling vurderet til niveau Ib på Oxford 2009. Samlet bliver styrken af evidensgrundlaget for anbefalingerne vedrørende pallierende kemoterapi til patienter med udvidet sygdom af SCLC af styrke A.

## 4. Referencer

1. Caplin ME, Baudin E, Ferolla P, Filosso P, Garcia-Yuste M, Lim E, Oberg K, Pelosi G, Perren A, Rossi RE, Travis WD. Pulmonary neuroendocrine (carcinoid) tumors: European Neuroendocrine Tumor Society expert consensus and recommendations for best practice for typical and atypical pulmonary carcinoids. *Ann Oncol* 2015; 26(8): 1604-1620.
2. Pelayo Alvarez M, Westeel V, Cortes-Jofre M, Bonfill Cosp X. Chemotherapy versus best supportive care for extensive small cell lung cancer. *The Cochrane database of systematic reviews* 2013(11): Cd001990.
3. Pujol JL, Carestia L, Daures JP. Is there a case for cisplatin in the treatment of small-cell lung cancer? A meta-analysis of randomized trials of a cisplatin-containing regimen versus a regimen without this alkylating agent. *Br J Cancer* 2000; 83(1): 8-15.
4. Mascaux C, Paesmans M, Berghmans T, Branle F, Lafitte JJ, Lemaitre F, Meert AP, Vermylen P, Sculier JP. A systematic review of the role of etoposide and cisplatin in the chemotherapy of small cell lung cancer with methodology assessment and meta-analysis. *Lung Cancer* 2000; 30(1): 23-36.
5. Rossi A, Di Maio M, Chiodini P, Rudd RM, Okamoto H, Skarlos DV, Fruh M, Qian W, Tamura T, Samantas E, Shibata T, Perrone F, Gallo C, Gridelli C, Martelli O, Lee SM. Carboplatin- or cisplatin-based chemotherapy in first-line treatment of small-cell lung cancer: the COCIS meta-analysis of individual patient data. *J Clin Oncol* 2012; 30(14): 1692-1698.
6. Slotman B, Faivre-Finn C, Kramer G, Rankin E, Snee M, Hatton M, Postmus P, Collette L, Musat E, Senan S. Prophylactic cranial irradiation in extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2007; 357(7): 664-672.
7. Slotman BJ, van Tinteren H, Praag JO, Knegjens JL, El Sharouni SY, Hatton M, Keijser A, Faivre-Finn C, Senan S. Use of thoracic radiotherapy for extensive stage small-cell lung cancer: a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 2015; 385(9962): 36-42.
8. von Pawel J, Schiller JH, Shepherd FA, Fields SZ, Kleisbauer JP, Chrysson NG, Stewart DJ, Clark PI, Palmer MC, Depierre A, Carmichael J, Krebs JB, Ross G, Lane SR, Gralla R. Topotecan versus cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine for the treatment of recurrent small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17(2): 658-667.



## 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 "Pallierende behandling af småcellet lungekræft" 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 sparret 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. Medlemmerne i DOLG er udelukkende læger, men denne retningslinje er udarbejdet i samarbejde med DOLG's radioterapiudvalg, hvor der også er fysikere, der arbejder med strålebehandling.

### Høring og godkendelse

Processen i revisionen har været, at den er blevet udformet til DMCG's kliniske retningslinjer og efter DMCG's retningslinjeskabelon- og metode. 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
- Charlotte Kristiansen, Onkologi, Læge, Odense Universitetshospital
- Stefan Starup Jeppesen, 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 nytilkommet 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   |  |
|------------|----------------|--|---|---|---|---|--|
| <b>A</b>   | 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<br>Klart dårlig eller værre, men dyrere<br>Klart bedre eller værre, men til samme pris   |  |
| <b>B</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  |  |
| <b>C</b>   | 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  |  |
| <b>D</b>   | 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  |  |
| <b>MS</b>  | -              | 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".