



Vejledning

Formulering af anbefalinger



Indholdsfortegnelse

Hvorfor.....	2
Hvem.....	2
Hvordan.....	2
Nedgradering af evidensen	4
Formulering af anbefalinger.....	4
Integrering af beslutningsstøtteredskaber	5
Manglende evidens	6
Manglende konsensus ved formulering af anbefalinger	6
Anbefalinger vedr. lægemidler der ikke er godkendt af Medicinrådet.....	6
Betydelige merudgifter ved anbefalinger	7
Supplerende materialer	8
Evidensniveauer og styrkegraderinger af anbefalinger, baseret på Oxford 2009	9

Hvorfor

De kliniske retningslinjer er systematisk udarbejdede udsagn (anbefalinger), der bruges som faglig rådgivning når sundhedsprofessionelle sammen med en patient skal træffe beslutninger om passende og korrekt sundhedsfaglig indsats i specifikke kliniske situationer.

Anbefalingerne skal således være handlingsanvisende og via syntesen af den videnskabelige litteratur understøtte evidensbaseret beslutningstagning i den kliniske praksis.

Hvem

Anbefalingen formuleres af den enkelte DMCG/retningslinjegruppe, gerne med sparring fra metodekonsulent i Retningslinjeseekretariatet (RLS). Personer, der har gennemgået litteraturen bør deltage i formulering af anbefalingerne.

Anbefalinger bør - som hele retningslinjen - formuleres i fællesskab af en multidisciplinær gruppe bestående af klinikere (generalister og specialister) samt evt. personer med metodekendskab i forhold til udarbejdelse af retningslinjer (Her kan metodekonsulent fra RLS kontaktes).

Patienter og pårørende kan også deltage – evt. blot i udvalgte dele af processen (f.eks. ved afgrænsning af emne, formulering af anbefalingerne og i høringsfasen).

Hvis emnet tilskriver det, bør flere fagligheder være repræsenteret (f.eks. læger, sygeplejersker, terapeuter, psykologer) samt evt. repræsentanter fra både primær og sekundær sektor.

Hvordan

Formulering af anbefalinger tager afsæt i en syntese af den eksisterende videnskabelige litteraturs indhold og kvalitet.

Hver anbefaling ledsages af en styrkevurdering (A-D) der synliggør, hvorvidt de bygger på stærk eller svag evidens (se vejledningen [Litteraturgennemgang og evidensvurdering og Oxford Levels of Evidence 2009](#)).

Styrkevurderingen, altså angivelse af A, B, C eller D, relaterer sig ikke til vigtigheden af anbefalingen men udelukkende til styrken af den underliggende evidens, i særdeleshed det valgte studiedesign.

Anbefalingerne skal beskrive, hvilken handling der er passende i hvilken situation og til hvilken patientgruppe. Der bør være en tydelig og dokumenteret sammenhæng mellem evidens og anbefaling, ligesom formålet med handlingen skal være klart (hvad forventes opnået). Evt. kontraindikationer (f.eks. komorbiditet) der kan påvirke anbefalingen anføres.

Ved formulering af anbefalinger i de kliniske retningslinjer tager arbejdsgruppen afsæt i en vurdering af følgende tre områder:

1. Litteratur- og evidensgennemgang

a) Kvaliteten af evidensen

- i. Er evidensen stærk eller svag (jf. Oxford). En tommelfingerregel er at desto højere oppe i evidenspyramiden et studie befinder sig, desto mere vægt og styrke kan man tillægge studiets resultater. Dvs anbefalinger som baserer sig på systematiske reviews og randomiserede kontrollerede studier tildeles i udgangspunktet en højere evidensstyrke (A) end anbefalinger som baserer sig på f.eks. kohortestudier og case kontrolstudier (B). Det er dog vigtigt at være opmærksom på evt. studie begrænsninger, herunder bias og confondere, som kan påvirke et studies resultater i negativ eller positiv retning.
- ii. Peger de påviste effekter i litteraturen for eller imod interventionen – og er resultaterne konsistente studier imellem eller peger konklusionerne i forskellige retninger? (Inkonsistens kan skyldes forskelle i populationer, interventioner, behandling i kontrolgruppen eller definition af effekter). Hvis studierne resultater ikke entydigt peger i en retning kan det tale for at man formulerer en svag anbefaling ("*man kan tilbyde*", "*overvej at tilbyde*"), også på trods af stærk evidens.

b) Balancen mellem effekt og skadevirkninger

- i. Hvis de gavnlige virkninger af behandlingen utvetydigt overstiger de skadelige, kan man give en stærk anbefaling, enten for eller imod.
- ii. Hvis balancen mellem gavnlige og skadelige virkninger er uklar, bør dette afspejles i anbefalingens ordlyd og en tydelig afvejning/begrundelse bør indgå i gennemgangen af evidensen. Typisk vil det være en svag anbefaling, enten for eller imod, som her kan formuleres.
- iii. Ved diagnostiske studier, skal det vurderes om testen kan forbedre prognosen, men også konsekvenserne af falsk positive og negative testresultater, samt risikoen for og konsekvenserne af hhv. under- og overdiagnosticering.

2. Patientværdier og -præferencer

- Patienternes formodede værdier og præferencer bør ligeledes vægte tungt. Hvis det vurderes, at patienterne vil vælge forskelligt, når de informeres om de gavnlige og skadelige effekter, dvs. at valget er præferencefølsomt, skal det fremgå af anbefalingens ordlyd. Se afsnittet omkring Formulering af anbefalinger nedenfor. Det samme gør sig gældende, hvis man er usikker på, hvad patienternes værdier og præferencer er.
- Hvis langt de fleste patienter vil træffe den samme beslutning om behandlingen, bør dette afspejles i anbefalingens ordlyd.

(For overvejelser omkring patientens værdier og præferencer se [Vejledning for Patientinvolvering i kliniske retningslinjer](#)).

3. Bemærkninger og overvejelser

- Evt. andre overvejelser arbejdsgruppen har gjort sig anføres. Det kan fx være behov for efteruddannelse af personale, eller praktiske eller logistiske udfordringer i forbindelse med behandlingen.

Formulering af en anbefaling baserer sig således på overvejelser inden for følgende områder;

Kvaliteten af evidensen	Er evidensen stærk eller svag? Er resultaterne konsistente? Hvad er balancen mellem effekt og skadevirkninger?
Patientens værdier og præferencer	Vil de fleste patienter fra- eller til vælge behandlingen eller er der stor præferencefølsomhed?
Bemærkninger og overvejelser	Andre overvejelser?

Gradering og formulering af en anbefaling afhænger således ikke alene af tiltroen til de estimerede effekter og studietypen, altså Oxford niveauet, men en samlet vurdering af ovenstående domæner.

Nedgradering af evidensen

Den samlede vurdering af en anbefalings styrke baseres typisk på det tungest vejende studies kvalitet. Altså; er der blevet fundet ét lille RCT studie (1b) og et stort, metodisk stærkt kohorte studie (2b), så bliver anbefalingen B*. Hvis der til baggrund for en anbefaling ligger fx en meta-analyse (1a), som desværre har alvorlige metodiske fejl/mangler (1a*), bliver anbefalingen nedgraderet til B*. Stjernen markerer at man skal være opmærksom på den bagvedliggende litteratur. Når * anvendes bag en anbefaling, skal det tydeligt fremgå, i litteraturgennemgangen hvad der ligger til grund for nedgraderingen/trunkeringen – se vejledningen [litteraturgennemgang og evidensvurdering](#).

Foretages der en nedgradering af evidensen skal dette begrundes og beskrives under afsnittet Rationale i retningslinjeskabelonen.

Formulering af anbefalinger

I formuleringen af anbefalingen lægges vægt på, at den er præcis og entydig samt formuleret i et aktivt sprog. For at fremme et aktivt sprog kan der anvendes termer, såsom "giv, brug, anvend, kan, bør, skal, overvej at" i formuleringen.

Eksempler:

- 1: Kirurgisk palliativ behandling af obstruktiv KRC, såfremt stent ikke er mulig, kan udføres med bypass procedure, tarmresektion eller stomi (C)
- 2: Brystbevarende operation og strålebehandling bør anvendes som standard ved behandling af tidlig brystkræft (A)
- 3: Mastektomi bør anvendes ved operabel brystkræft, hvor der foreligger kontraindikation for lumpektomi eller hvor patienten ønsker det (A)

Stærke anbefalinger for en intervention (A styrke) kan i udgangspunktet medføre at man formulerer anbefalinger med anvendelsen af termer såsom "giv, brug, anvend, skal, bør".

Stærke anbefalinger imod en intervention (A styrke) kan i udgangspunktet medføre at man formulerer anbefalinger med anvendelsen af termer såsom "brug ikke", "undlad at", "anvend ikke", "giv ikke".

Svage anbefalinger for en intervention (B, C, D styrke) kan i udgangspunktet medføre at man formulerer anbefalinger med anvendelsen af termer såsom "overvej at".

Svage anbefalinger imod en intervention (B, C, D styrke) kan i udgangspunktet medføre at man formulerer anbefalinger med anvendelsen af termer såsom "anvend kun efter nøje overvejelser...", "anvend ikke rutinemæssigt...".

Jævnfor beskrivelsen i afsnittet "Hvordan" er der dog andre forhold, såsom patientens værdier og præferencer, som gør at arbejdsgruppen f.eks. vælger at formulere en A anbefaling med termerne "overvej at". Tilsvarende kan en C anbefaling også formuleres med termerne "giv, skal, bør" hvis f.eks. studier viser at de fleste patienter vil tilvælge interventioner og der derfor ikke er særlig stor præferencefølsomhed forbundet med anbefalingen.

Undgå så vidt muligt at henvise til andre materialer i selve anbefalingen. Er evidensen solid kan anbefalingen med fordel formuleres således, at efterlevelsen kan monitoreres.

Afprøv gerne formuleringen på repræsentanter fra målgruppen for at sikre forståelsen.

Protokolleret regi

De anbefalinger som formuleres i de kliniske retningslinjer er i udgangspunktet behandlinger som ligger uden for protokol, altså standardbehandlinger.

Man bør derfor undgå anvendelsen af termer som "*bør indgå som led i protokol*", eller "*i protokolleret regi*" medmindre man vælger at formulere anbefalinger som ikke er standardbehandling og dermed ikke må tilbydes uden for protokol, da effekten (positiv eller negativ) af behandlingen er ukendt/usikker.

Eksempler:

4: Hyperterm intraperitoneal kemoterapi (HIPEC) bør ikke tilbydes som standard 1. linje behandling hos patienter med ovariecancer da regime, dosering og toksicitet er ukendt (A)

5: HIPEC bør derfor ikke tilbydes uden for protokol (A)

Integrering af beslutningsstøtteredskeer

Såfremt arbejdsgruppen vurderer at det er relevant at integrere beslutningsstøtteredskeer i de kliniske retningslinjer er det vigtigt at nedenstående kriterier er opfyldt:

Kriterier:

- Der skal være national opbakning til redskaberne, der skal være af god kvalitet (vurderes af DMCGen).
- Beslutningsstøtteværktøjerne skal være frit tilgængelige.
- Retningslinjegruppen påtager sig ansvaret for at forholde sig til beslutningsstøtteredskaberne ved opdatering og også opdatere retningslinjerne hvis der kommer nye redskaber eller de eksisterende skal justeres.

Forfatterne bestemmer selv hvor i RL der linkes til beslutningsstøtteværktøjet. RLS vil være sparringspartner i den konkrete situation, når et beslutningsstøtteværktøj skal placeres i en RL, herunder dele overvejelser om fordele og udfordringer ved forskellige løsninger.

Manglende evidens

Hvis ikke der findes litteratur, der afspejler retningslinjetemaet, beskrives det anvendte grundlag til retningslinjen, f.eks. konsensusproces i ekspertgruppe med beskrivelse af gruppedeltagere og proces. Ved anbefalinger, der bygger på ekspertvurdering alene, anføres anbefalingsniveauet som 'D'.

Manglende konsensus ved formulering af anbefalinger

Det er DMCG'ens opgave at forsøge at sikre national konsensus i de faglige miljøer omkring anbefalingerne.

Ved store faglige uenigheder og hvor konsensus ikke er mulig kan metodekonsulent fra RLS kontaktes med henblik på diskussion af evt. muligheder og fremafrettede løsninger for at skabe konsensus.

Disse løsninger kan blandt andet omfatte anvendelsen af formelle konsensusmetoder, arbejdsgruppemøde faciliteret af RLS, at RLS udarbejder metaanalyser og/eller GRADE tabeller for at præsentere evidensen mere systematisk osv.

Ved faglig uenighed er det vigtigt at DMCG'ens formand inddrages tidligt i processen.

Se beskrivelsen af proces vedr. manglende konsensus ved formulering af anbefalinger [her](#).

Anbefalinger vedr. lægemidler der ikke er godkendt af Medicinrådet

Retningslinjeseekretariatet og DMCG'erne har fokus på, at der sikres overensstemmelse mellem anbefalinger i DMCG-retningslinjerne og Medicinrådets behandlingsvejledninger. Dette som led i at undgå modstridende anbefalinger og tilhørende forvirring.

Medicinrådet har mandat til at udarbejde anbefalinger af, hvilke nye lægemidler, der skal være mulige

standardbehandlinger på landets sygehuse. Rådet vurderer, om der er et rimeligt forhold mellem den kliniske værdi af lægemidlet og omkostningerne ved behandling med lægemidlet.

Jf. Medicinrådets 7. princip er det muligt ud fra en konkret lægefaglig vurdering at behandle med lægemidler, som er afvist til standardbehandling.

Dette må ske på initiativ af den enkelte læge og bør ikke lægges til grund for generelle anbefalinger i DMCG-retningslinjerne.

Ved manglende overensstemmelse mellem de faglige miljøer og Medicinrådet opfordres først og fremmest til, at der indledes en dialog mellem de faglige miljøer og Medicinrådet mhp. yderligere forklaring eller udfordring af de beslutninger, der er truffet. Hvis der er faglig uenighed om merværdi af et givet produkt, skal dette afklares.

Alternativt bør det formuleres i retningslinjen hvad der er den faglige anbefaling, men at der i Medicinrådet er truffet beslutning om noget andet, på baggrund af givne kriterier.

Forslag til ordlyd i retningslinjen:

DMCG mener – set fra et fagligt synspunkt – at der er belæg i litteraturen for at anbefale xxx, men anbefalingen lyder i stedet yyy, da Medicinrådet ikke har anbefalet lægemidlet.

Se procedurebeskrivelse for at undgå modstridende anbefalinger vedr. lægemidler, der ikke er godkendt af Medicinrådet [her](#).

Betydelige merudgifter ved anbefalinger

Under Metodeafsnittet (Kapitel 5) kan man anføre hvis der er anbefalinger i retningslinjen som er forbundet med betydelige merudgifter. Begrebet 'betydelig merudgift' er ikke nærmere defineret, men anvendes som betegnelse for udgifter og organisatoriske ændringer, som kræver vurdering på ledelsesniveau.

DMCG.dk og Danish Comprehensive Cancer Center (DCCC) har indgået aftale om, at anbefalinger, der af forfatterne skønnes at udløse store budgetmæssige eller organisatoriske konsekvenser, sendes i høring og vurderes af DCCC's bestyrelse (regionernes sundhedsdirektørkreds).

Hvis en anbefaling af forfatterne vurderes at udløse en betydelig merudgift noteres anbefalingens nummer og en kort beskrivelse af den forventede merudgift under dette afsnit. Det kan f.eks. være behov for dyrt apparatur, ekstra tests, undersøgelser eller ambulatoriebesøg, mere ressourcekrævende behandling mv. Såfremt I vurderer, at en anbefaling er forbundet med betydelige merudgifter, og dette afsnit er udfyldt, vil I blive kontaktet af Retningslinjeseekretariatet mhp yderligere beskrivelse af de tilhørende udgifter forud for præsentation for Sundhedsdirektørkredsen. Læs mere [her](#).

Anbefalinger, der af forfatterne vurderes at udløse øgede udgifter, men som ikke vurderes at skulle drøftes centralt på sygehusedirektørniveau, skal anføres under Bemærkninger og overvejelser i kap. 3, Grundlag.

Tag kontakt til Retningslinjeseekretariatet ved tvivl om dette afsnit.

Supplerende materialer

- Vejledningen *Litteraturgennemgang og evidensvurdering* kan findes på: www.dmcg.dk/kliniske-retningslinjer
- *Metodehåndbogen – model for udvikling af nationale kliniske retningslinjer. Version 3.* København: Sundhedsstyrelsen, 2018. Available from: https://www.sst.dk/-/media/Viden/Patientforloeb-og-kvalitet/NKR/Metodehåndbogen-2018.ashx?sc_lang=da&hash=06EC3CEFB3DA966EE474D451B6307842
- Graham R, Mancher M, Volman DM, Greenfiels S, Steinberg E, Eds. *Clinical Practice Guidelines We Can Trust.* Washington DC, Institute of Medicine, 2017. Available from: <http://www.nationalacademies.org/hmd/Reports/2011/Clinical-Practice-Guidelines-We-Can-Trust.aspx>



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")	"Patognomoniske" testresultater	Absolut effekt ("Alt eller intet")	Klart god eller bedre, og billigere Klart dårlig eller værre, og dyrere Klart bedre eller værre, og 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-serier	Opgørelser, kasuistikker, case-serier	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 på 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 2019. Retningslinjeseksretariatets oversættelse og fortolkning af OCEBM Levels of Evidence Working Group. "The Oxford 2009 Levels of Evidence".

* Angives i parentes efter hver anbefaling. Der må kun angives én styrke (A, B, C eller D) per anbefaling. Fx "Læger bør tilbydes kaffe efter en dagnavt (C)".

**Angives i kantet parentes efter hvert studie der danner evidensgrundlaget. Angives i forlængelse af studiets referencenummer i evidens gennemgangen. Fx "Jorden er rund (4)[1a]."