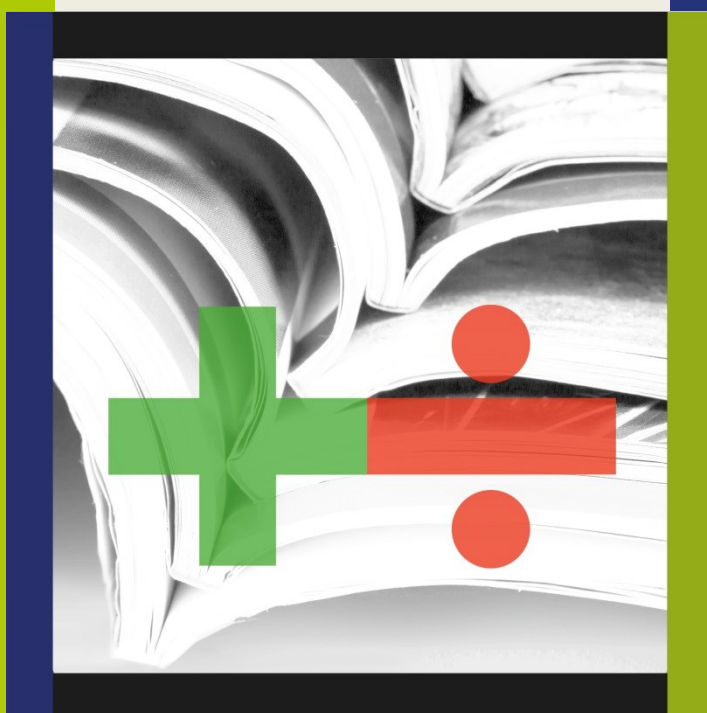




Vejledning

# Litteraturgennemgang og evidensvurdering



## Hvem

Evidensvurderingen foretages af det enkelte DMCG, gerne med sparring fra metodekonsulent i Retningslinjese sekretariatet. 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 kliniker 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 spørgsmål og om det valgte design efterfølgende er gennemført korrekt.

Alle inkluderede studier gennemgås og evidensvurderes for at synliggøre deres validitet. Vurderingen afgør evidensniveau og anbefalingens styrke (se Bilag med Oxford hierarkiet).

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. Retningslinjese sekretariatet anbefaler at man anvender en valideret tjekliste til kritisk vurdering, såsom [AGREE II](#) til kliniske retningslinjer, [AMSTAR 2](#) eller [ROBIS](#) til systematiske reviews og [RoB2](#) eller [CASP](#) til randomiserede, kontrollerede studier. Kontakt gerne retningslinjese sekretariatet mhp på sparring om valg af tjekliste.

## Ad 1 – Gennemgang og vurdering af retningslinjer

Når man kritisk gennemlæser en retningslinje bør man forholde sig til nedenstående punkter i forhold til at vurdere kvaliteten af retningslinjen. Disse punkter er et uddrag fra AGREE II instrumentet som anvendes til systematisk vurdering af kvaliteten af retningslinjer (se supplerende materialer side 4 og kontakt retningslinjese sekretariatet ved behov for sparring i denne proces):

- a. 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
  - Effektestimer
  - Supplerende referencer
- c. Tag stilling til om der er behov for at opdatere litteratursøgningen

Det kan være en fordel at anvende et skema til at skabe overblik og opsamle informationer i forbindelse med gennemgang af retningslinjen. Retningslinjeseekretariatet anbefaler at arbejds papiret Evidenstabel anvendes. Mere information om adaptation af internationale retningslinjer kan findes i vejledning om Adaptation.

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

Når man gennemlæser et systematisk review bør man forholde sig til nedenstående punkter i forhold til at vurdere kvaliteten af reviewet. Disse punkter er uddrag fra ROBIS og AMSTAR som er redskaber til kritisk vurdering af systematiske reviews (se supplerende materialer side 4 og kontakt retningslinjeseekretariatet ved behov for sparring i denne proces):

- a. Inkluderede reviews eller metaanalyser gennemgås kritisk med vurdering af
- Systematik og gennemskuelighed i udviklingen af reviewet eller metaanalysen (herunder i litteratursøgning, vurdering af estimer, afvejning af fordele og ulemper samt evidensvurdering)
  - Tid: er det systematiske review eller metaanalyse af nyere dato – er litteraturgennemgangen opdateret

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)

Når man gennemlæser primær studier bør man forholde sig til nedenstående punkter i forhold til at vurdere kvaliteten af primær studier. Disse punkter er uddrag fra ROB2 som er et redskab til kritisk vurdering af RCT studier. Det er vigtigt at understrege at der findes forskellige redskaber til forskellige studietyper (se supplerende materialer side 4 og kontakt retningslinjeseekretariatet ved behov for sparring i denne proces):

- 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, ikke-transparente 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. arbejds papiret *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.

Hvis evidensen er behæftet med metodiske fejl (bias) kan det markeres under evidensniveauet ved anvendelsen af \*. F.eks. *"..RCT studiet inkluderer en anden population end i Danmark, da 83 pct. af patienterne i begge grupper, var behandlet med neoadjuverende systemisk kemo i 6 mdr hvilket ikke er tilfældet med patienterne i Danmark – sammenholdt med de andre identificerede bias, manglende blinding osv, vælger vi derfor at nedgradere studiet (3)[1b\*]..."*.

Det er vigtigt at pointere at evidensniveauet (1a, 1b, 2c osv) ikke nedgraderes eller ændres, men man udelukkende markerer med \* hvis der er tale om metodiske fejl og mangler. Man kan derimod vælge at nedgradere selve anbefalingen – læs mere under nedgradering af evidens i vejledningen [formulering af anbefalinger](#).

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. arbejds papiret *Evidenstabel*). Er evidensen ikke klar, beskrives usikkerheden sammen med evt. andre forhold der vægtes i anbefalingen. Vedlæg evt. arbejds papirer (f.eks. evidensstabeller) som bilag til retningslinjen for at understøtte beskrivelsen.

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

I retningslinjeskabelonens kapitel 3. Grundlag skal alle referencer markeres med () og evidensniveauer med [].  
*Eksempel: "...som bygger på et randomiseret studie (14)[1b]..."*.

## Supplerende materialer

- Oxford Levels of Evidens Dansk oversættelse [www.dmcg.dk/kliniske-retningslinjer](http://www.dmcg.dk/kliniske-retningslinjer)
- Arbejds papiret *Evidenstabel* kan findes på: [www.dmcg.dk/kliniske-retningslinjer](http://www.dmcg.dk/kliniske-retningslinjer)
- Vejledningen *Adaptation* kan findes på: [www.dmcg.dk/kliniske-retningslinjer](http://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, baseret på Oxford 2009

Anbefaling	Evidens-niveau	Behandling/forebyggelse/ skadevirkninger	Prognose	Diagnose	Differentialdiagnose / prævalensstudier	Sundhedsøkonomiske- 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")	"Patognomoniske" 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>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	Opgørelser, kasuistikker	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 <i>ikke</i> 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. Retningslinjesekretariatets oversættelse og fortolkning af OCEBM Levels of Evidence Working Group. "The Oxford 2009 Levels of Evidence".