

Model for udarbejdelse af  
Nationale Kliniske Retningslinjer  
Metodehåndbogen version 2.0

## **Model for udarbejdelse af nationale kliniske retningslinjer**

### **Metodehåndbogen version 2.0**

© Sundhedsstyrelsen, 2014. Publikationen kan frit refereres med tydelig kildeangivelse.

Sundhedsstyrelsen  
Axel Heides Gade 1  
2300 København S

URL: <http://www.sst.dk>

Sprog: Dansk

Version nummer 2.0

Udgivet af Sundhedsstyrelsen, januar 2014.

# Indhold

<b>1</b>	<b>Introduktion</b>	<b>5</b>
1.1	Om håndbogen	5
1.2	Definition – hvad en er en NKR?	5
1.3	Organisatorisk ramme	5
1.4	Tidsrammen	6
1.5	Afgrænsning til andre faglige anbefalinger	6
<b>2</b>	<b>Fase I – forberedelse</b>	<b>8</b>
2.1	Valg af emner og afgrænsning	8
2.2	Kontrakt med fag- og metodekonsulent samt søgespecialist	9
2.3	Nedsættelse af arbejds- og referencegruppe	9
2.3.1	Arbejdsgruppen	9
2.3.2	Referencegruppen	10
2.3.3	Formand	10
2.4	Projektsekretariatet	10
2.5	Habilitet	10
<b>3</b>	<b>Fase II - Udarbejdelse</b>	<b>12</b>
3.1	Fokuserede spørgsmål	13
3.1.1	Spørgsmål om effekten af en intervention	13
3.1.2	Spørgsmål om diagnostiske test	14
3.2	Litteratursøgning	15
3.2.1	Referencehåndtering	17
3.2.2	Afgrænsning vedrørende sprog	17
3.2.3	Søgebeskrivelse	18
3.3	Udvælgelse af evidens	18
3.3.1	Typer af studiedesign	19
3.3.2	Sortering af søgeresultater	20
3.4	Vurdering af evidens	20
3.4.1	Vurdering af retningslinjer	21
3.4.2	Vurdering af systematiske oversigtsartikler	23
3.4.3	Vurdering af primære studier	26
3.5	Sammenfatning af evidens	27
3.5.1	Dataekstraktion	27
3.5.2	Sammenfatning af resultater	28
3.6	Gradering af den samlede evidens (GRADE)	28
3.6.1	Vurdering af kvaliteten af evidens	29
3.6.2	Nedgradering af evidensen	30
3.6.3	Opgradering	31
3.6.4	Evidensprofiler	32
3.7	Udarbejdelse af anbefalinger	34
3.7.1	Fra evidens til anbefaling	34
3.7.2	Sundhedsøkonomiske analyser	35
3.7.3	Manglende evidens	35
3.7.4	De fire typer af anbefalinger til evidensbaserede anbefalinger	35
3.7.5	God praksis anbefalinger	37
3.7.6	Videre forskning	37
3.8	Implementering og monitorering	37
<b>4</b>	<b>Fase III – publicering</b>	<b>39</b>
4.1	Indledning	39

4.2	Format	39
4.3	Rapportskabelon	39
4.4	Høring, peer reviews og godkendelse	39
<b>5</b>	<b>Bilag</b>	<b>41</b>
5.1	Bilag 1 Liste over databaser	41
5.2	Bilag 2 Søgeprotokol for søgninger vedr. retningslinjer	44
5.3	Bilag 3 Søgeprotokol vedr søgning per fokuseret spørgsmål	46
5.4	Bilag 4 Generisk flow diagram	48
5.5	Bilag 5 Generisk tids- og handleplan	49

# 1 Introduktion

Med Finanslov 2012 er der afsat 20 mio. kr. årligt for 2012-2015 med henblik på at der i perioden frem til juni 2016 udarbejdes i alt 50 nationale kliniske retningslinjer (NKR). Administration og sekretariat for ordningen varetages af Sundhedsstyrelsen. NKR er således betegnelsen for de nationale kliniske retningslinjer, der publiceres af Sundhedsstyrelsen i dette regi.

## 1.1 Om håndbogen

Sundhedsstyrelsen har nedsat en metodearbejdsgruppe og to underarbejdsgrupper, som har bidraget til at fastlægge en model for udarbejdelse af NKR. Modellen indeholder en generisk tidsplan, retningslinjer for søgning og vurdering af litteratur samt en skabelon for NKR og vejledninger til anvendelse af de udvalgte metodiske redskaber til evidensarbejdet. Håndbogen henvender sig til de arbejds- og referencegrupper, konsulenter samt projektmedarbejdere i Sekretariatet for Nationale Kliniske Retningslinjer, som skal udarbejde NKR, men kan også anvendes som inspiration til fagpersoner generelt i andre sundhedsorganisationer, som skal udarbejde kliniske retningslinjer.

## 1.2 Definition – hvad en er en NKR?

Sundhedsstyrelsens nationale kliniske retningslinjer er systematisk udarbejdede udsagn, der kan bruges som beslutningsstøtte af fagpersoner, når de skal træffe beslutning om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse i specifikke kliniske situationer, samt af patienter og andre, som ønsker at orientere sig i retningslinjerne. Nationale kliniske retningslinjer dækker udvalgte dele af et patientforløb og er som udgangspunkt tværfaglige.

En national klinisk retningslinje indeholder udvalgte og velafgrænsede kliniske problemstillinger som kan ses som 'punktnedslag' i et patientforløb fra forebyggelse, de tidlige manifestationer, diagnostik, behandling og rehabilitering. De kliniske problemstillinger udvælges af den faglige arbejdsgruppe som de områder, hvor der mangler beslutningsstøtte. Hver af de udvalgte kliniske problemstillinger udmøntes i fokuserede spørgsmål som danner baggrund for en systematisk litteraturnemgang og evidensvurdering. Formålet er at skabe overblik over gavnlige såvel som skadelige virkninger af specifikke sundhedsfaglige ydelser. På baggrund af denne afvejning udarbejdes anbefalinger. Udgangspunktet er, at der besvares ca. 10 fokuserede spørgsmål per retningslinje. En national klinisk retningslinje er altså ikke en A til Z lærebog, men et evidensbaseret beslutningsstøtteværktøj målrettet klinikere.

## 1.3 Organisatorisk ramme

Kommissoriet for udarbejdelse af nationale kliniske retningslinjer sætter følgende organisatoriske ramme for arbejdet:

- Et *sekretariat* i Sundhedsstyrelsen, der udvikler konceptet for NKR og betjener de forskellige arbejdsgrupper samt nationalt udvalg og styregruppe.
- En sundhedsfaglig *arbejdsgruppe* for hver klinisk retningslinje bestående af ca. 10 medlemmer udpeget af relevante faglige selskaber
- En *referencegruppe* bag hver klinisk retningslinje udpeget af regioner, kommuner, patientforeninger og andre relevante interessenter på området

- Et *nationalt udvalg*, der blandt andet rådgiver vedr. principper og kriterier for valg af emner og metoder
- En *styregruppe*, der forholder sig til de organisatoriske og økonomiske implikationer samt implementering af retningslinjerne

Kommissorier for og endelige udkast til de nationale kliniske retningslinjer forelægges for det nationale udvalg og styregruppen med henblik på rådgivning.

## 1.4 Tidsrammen

Tidsrammen for udarbejdelse af en national klinisk retningslinje er på 8-9 måneder fra første arbejdsgruppemøde til offentliggørelse af retningslinjen. Dertil kommer ca. to måneders forberedelse af arbejdet i arbejdsgruppen (afgrænsning af emnet, udarbejdelse af kommissorium, sammensætning af projektgruppe, udpegning af medlemmer til arbejdsgruppe og referencegruppe, indledende søgninger og formulering af et første bruttoudkast til fokuserede spørgsmål).

Eksempel på en generisk tidsplan ses i bilag 5 afsnit 5.5.

## 1.5 Afgrænsning til andre faglige anbefalinger

En national klinisk retningslinje indeholder alene anbefalinger for de udvalgte velafgrænsede problemstillinger i patientforløbet, hvorfor en national klinisk retningslinje ikke kan stå alene, men komplementeres og suppleres af andre retningslinjer – f.eks. tværfaglige- og tværsektorielle retningslinjer for andre dele af patientforløbet eller andre patientpopulationer, retningslinjer udarbejdet (monofagligt) af selskaber og faglige organisationer samt regionale og kommunale retningslinjer, vejledninger og instrukser. Arbejdet med nationale kliniske retningslinjer er således et supplement til men erstatter ikke den nuværende indsats i videnskabelige selskaber, faglige sammenslutninger m.fl. med at udvikle kliniske retningslinjer. Akkreditering efter Den Danske Kvalitetsmodel, version 2.0, kræver tilstedeværelse af kliniske retningslinjer i de enkelte sygehusafdelinger for de vigtigste sygdomsgrupper i en afdelings virkeområde. De nationale kliniske retningslinjer kan give input til og supplere de lokale retningslinjer og hermed bidrage til at opfylde denne standard. Det kan ikke forventes, at NKR alene vil sætte sygehusafdelinger i stand til at opfylde denne standard, så der vil fortsat være behov for lokale og regionale retningslinjer, som bør baseres på NKR, hvor disse foreligger.

Nationale kliniske retningslinjer er faglig rådgivning, hvilket indebærer, at Sundhedsstyrelsen anbefaler relevante fagpersoner at følge retningslinjerne. De nationale kliniske retningslinjer er dog ikke juridisk bindende, og ved uoverensstemmelse mellem forskellige kliniske retningslinjer vil det altid være det faglige skøn i den konkrete kliniske situation, der er afgørende for beslutning om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse.

En national klinisk retningslinje indeholder alene konkrete handlingsanvisninger indenfor udvalgte, velafgrænsede kliniske problemstillinger (dvs. *hvad* der skal gøres og *hvem* er det relevant for). Den har ikke som primært formål at afklare visitation og organisering af indsatsen (*hvor* skal indsatsen tilbydes, *hvem* der skal tilbyde indsatsen eller *hvornår* den skal tilbydes) eller samfundsøkonomiske konsekvenser (hvad er den afledte effekt på *ressourcerne* og er disse til stede). Disse ty-

per af problemstillinger kan eksempelvis håndteres i en visitationsretningslinje, et pakkeforløb, et forløbsprogram, et referenceprogram eller en medicinsk teknologivurdering.

## 2 Fase I – forberedelse

### 2.1 Valg af emner og afgrænsning

Sekretariatet for nationale kliniske retningslinjer indhenter én gang om året forslag til emner, der med fordel kan behandles i en national klinisk retningslinje, fra videnskabelige selskaber, faglige sammenslutninger, regioner og kommuner m.fl.. Emneforslagene bør være afgrænsede til f.eks. dele af patientforløbet eller dele af et sygdomsområde. Afgrænsningen betyder, at en NKR kun undtagelsesvis vil indeholde retningslinjer for et emne, der dækker hele patientforløbet fra forebyggelse, de tidlige manifestationer, over diagnostik, behandling, rehabilitering. Emneforslagene vil bl.a. blive sagsbehandlet af sekretariatet for nationale kliniske retningslinjer efter de vedtagne kriterier og med udgangspunkt i eksisterende data og evt. supplerende datatræk for aktivitet.

#### Udvælgelseskriterierne:

- Betydelig sygdomsbyrde (populationsstørrelse, sygelighed, dødelighed)
- Stort ressourceforbrug (dyr behandling, ventetider m.v.)
- Sundhedspolitisk prioriteret område
- Store variationer i praksis
- Ny risikobetonet teknologi
- Mulige indikationsskred

Emneforslag, der lever op til mindst to af ovenstående kriterier, gennemgår en nærmere vurdering, hvor der lægges vægt på, om problemstillingen er egnet til behandling i en national klinisk retningslinje, herunder at problemstillingen er af klinisk snarere end organisatorisk karakter. Der lægges vægt på, at emneforslagene adresserer vigtige problemstillinger, dvs. enten kontroversielle, uafklarede eller påtrængende, og ikke trivielle eller allerede velbeskrevne problemstillinger. Der er i vurderingen desuden lagt vægt på, at emneforslagene har et indhold, der har national relevans og med fordel kan løses på nationalt niveau (fx begrundet i tværfagligt eller tværsektorielt indhold).

Sekretariatet for NKR inddrager ved behov sagkyndige rådgivere samt ekstern faglig ekspertise i vurderingen af emnets egnethed og afgrænsning. Sekretariatet forsøger at imødekomme centrale samarbejdspartneres interne prioritering af forslagene i det omfang, det er foreneligt med ovenstående kriterier for emnevalg.

Efter endt sagsbehandling prioriteres emnerne efter rådgivning fra det nationale udvalg og styregruppen.

Sekretariatet udarbejder et kommissorium for de enkelte nationale kliniske retningslinjer, som ligeledes forelægges det nationale udvalg og styregruppen. Kommissoriet skal indeholde den nationale kliniske retningslinjes baggrund, formål, problemstilling, omfang, patientgruppe og målgruppe. Kommissoriet skal desuden angive arbejdsgruppens og referencegruppens opgaver og sammensætning. Endelig skal kommissoriet angive en tidsplan for processen.



## 2.2 Kontrakt med fag- og metodekonsulent samt søgespecialist

Når det nationale udvalg og styregruppen har tilsluttet sig emneforslagene indgår Sundhedsstyrelsen kontrakt med en fagkonsulent, efter samråd med relevante faglige miljøer. Fagkonsulenten udlånes fra sin aktuelle stilling eller varetager arbejdet sideløbende med sin aktuelle stilling i en sammenlagt periode svarende til ca. 3 måneder i de 8-9 måneder udarbejdelsen af retningslinjen tager. Fagkonsulenten fungerer som hovedskribent på den nationale kliniske retningslinje og indgår som en del af sekretariatet.

Der tilknyttes endvidere en metodekonsulent til sekretariatet for den enkelte NKR med særlig viden om evidensvurdering samt en søgespecialist til litteratursøgning.

## 2.3 Nedsættelse af arbejds- og referencegruppe

### 2.3.1 Arbejdsgruppen

Sundhedsstyrelsen nedsætter gennem henvendelse til de relevante videnskabelige selskaber og faglige organisationer en arbejdsgruppe bestående af ca. 10 medlemmer afhængigt af emnet. Arbejdsgruppens medlemmer skal repræsentere de relevante specialer og fagligheder, som emnet for retningslinjen berører.

Der afholdes normalt 6 møder i arbejdsgruppen. Arbejdsgruppens medlemmer må forvente en betydelig arbejdsindsats med gennemgang og vurdering af eksisterende litteratur på området mellem møderne samt kort frist til at kommentere på tekstudkast til retningslinjen, særligt i slutfasen. Arbejdsgruppemedlemmerne forventes endvidere at deltage i en undervisningsdag i NKR metode og evidensvurdering. Arbejdsgruppemedlemmerne må forvente at skulle yde en særlig stor arbejdsindsats mellem 2. og 5. møde. For en mere detaljeret tidsplan henvises til bilag 5 i afsnit 5.5.

Arbejdsgruppens opgaver:

- Udvælgelse og fokusering af spørgsmål, som skal danne grundlag for anbefalingerne i retningslinjen (se afsnit 3.1 for mere information om fokuserede spørgsmål).
- Bidrage med søgeord til søgestrategien, således at relevant litteratur ikke overses. Selve søgestrategien udarbejdes af en søgespecialist i samarbejde med fagkonsulenten (se afsnit 3.2 for mere information om søgeprocessen).
- Efter at fagkonsulenten og metodekonsulenten har foretaget den indledende sortering af den fundne litteratur, forventes arbejdsgruppemedlemmerne at være med i den endelige sortering af litteraturen, for at sikre at al relevant litteratur inkluderes (se afsnit 3.3.2 for mere information om sortering).
- AGREE II vurdering af relevante eksisterende retningslinjer (se afsnit 3.4.1 for mere information om AGREE II).
- AMSTAR vurdering af relevante systematiske oversigtsartikler (se afsnit 3.4.2 for mere information om AMSTAR).

- Kvalitetsvurdering af primær litteratur såfremt dette ikke vurderes at være en for stor arbejdsbyrde (se afsnit 3.4.3 for mere information om evidensvurdering af primær litteratur).
- Udformning af anbefalinger (se afsnit 3.7 for mere information om udarbejdelse af anbefalinger).
- Kritisk gennemlæsning af udkast og den endelige version af den nationale kliniske retningslinje.

### 2.3.2 Referencegruppen

Sundhedsstyrelsen nedsætter endvidere gennem henvendelse til relevante myndigheder og organisationer en referencegruppe bestående af en bredere kreds af interessenter såsom regionerne, Danske Regioner, KL, patientforeninger mv. som inviteres til at kommentere på arbejdet med retningslinjerne hhv. relativt tidligt og sent i arbejdsprocessen. Der afholdes 2 møder i referencegruppen.

Referencegruppens opgaver:

- Kommentering af afgrænsning og fagligt indhold i retningslinjerne
- Bidrage med relevant faglig og organisatorisk viden
- Kommentering på udkast til retningslinjer inden de sendes i høring

Referencegruppen skal medvirke til at højne kvaliteten og relevansen af den nationale kliniske retningslinje samt medvirke til at fremme implementeringen

### 2.3.3 Formand

Sekretariatet for NKR udpeger en formand, som enten kan være en person, der er ansat i Sundhedsstyrelsen eller en ekstern fagperson, der i sit formandskab repræsenterer styrelsen.

## 2.4 Projektsekretariatet

Sundhedsstyrelsen stiller sekretariatsbetjening til rådighed for arbejds- og referencegrupperne. Dette sekretariat består af en formand, en projektleder, en skrivende fagkonsulent, en metodekonsulent og en søgespecialist samt sekretærbistand.

## 2.5 Habilitet

For at sikre gennemsigtighed og håndtere eventuelle habilitetsproblemer anvender Sundhedsstyrelsen habilitetserklæringer, hvor der oplyses om forhold, der kan have betydning for vurderingen af, om arbejdsgruppemedlemmer, konsulenter mv. er inhabil. Udfyldelsen af habilitetserklæringen fritager ikke den enkelte fra i konkrete tilfælde at gøre opmærksom på forhold, der kan medføre inhabilitet, uanset om disse forhold fremgår af habilitetserklæringen eller ej. Den enkelte har også pligt til med det samme at gøre opmærksom på nye væsentlige forhold af betydning for habiliteten samt pligt til at opdatere habilitetserklæringen, således at de nye væsentlige oplysninger fremgår af denne. Udfyldelsen af habilitetserklæringen erstatter ikke lægers og tandlægers pligt til at søge Sundhedsstyrelsen om tilladelse til at være tilknyttet en lægemiddelvirksomhed jfr. Apotekerlovens § 3, stk. 2, ligesom en sådan godkendelse ikke kan erstatte en habilitetserklæring.

Habilitetserklæring for arbejdsgruppen skal indsendes sammen med udpegningen. Indsendelse af habilitetserklæring forud for arbejdets opstart er et ufravigeligt krav. Habilitetserklæringerne vurderes i Sundhedsstyrelsen og offentliggøres på Sundhedsstyrelsens hjemmeside. Medlemmer af referencegrupperne skal ikke afgive habilitetserklæringer.

Medlemsskab af advisory boards m.v. i en virksomhed, der har aktiviteter på et af Sundhedsstyrelsens fagområder, anses generelt som uforenligt med virke for Sundhedsstyrelsen på det pågældende sagsområde.

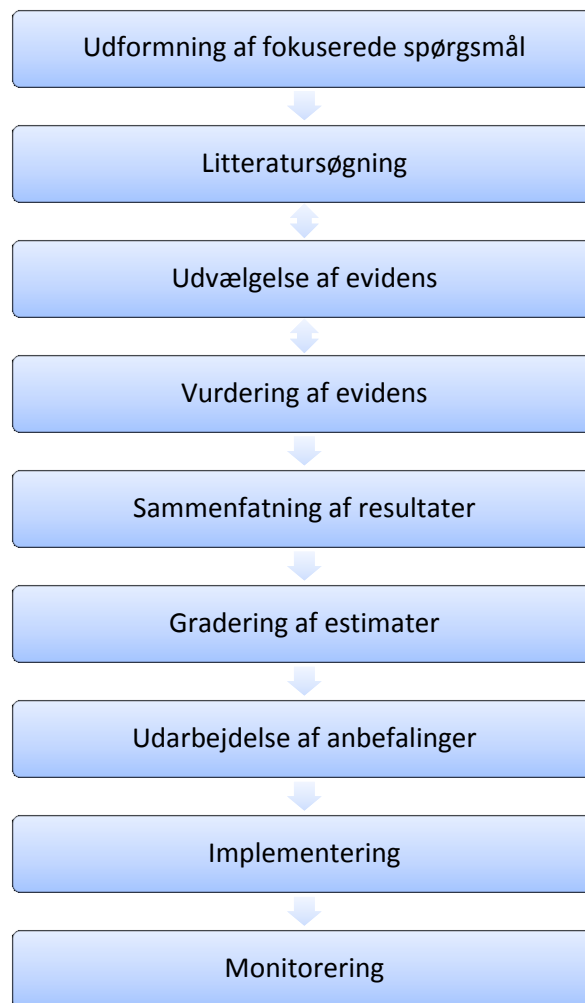
### 3 Fase II - Udarbejdelse

Nationale kliniske retningslinjer udarbejdes på baggrund af fokuserede spørgsmål, som afspejler kliniske problemstillinger, hvor der savnes retningslinjer.

Sundhedsstyrelsen anvender GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation system), der er et internationalt brugt systematisk og transparent system til at vurdere kvaliteten af evidens og til at give anbefalinger. Den følgende tekst vil kort beskrive systemet. For mere detaljeret information henvises til afsnit 3.6 samt GRADE arbejdsgruppens hjemmeside:

<http://www.gradeworkinggroup.org>

GRADE-processen starter med formuleringen af de fokuserede spørgsmål. Herefter foretages en systematisk søgning efter litteratur. Efter at litteraturen er fundet og man har fastlagt evidensgrundlaget for hvert fokuseret spørgsmål, giver GRADE eksplicitte kriterier, hvormed man kan vurdere kvaliteten af evidensen på ud fra fire kriterier fra meget lav til høj. Kriterierne inkluderer: risiko for bias, inkonsistens, unøjagtighed, hvor indirekte evidensen er samt risikoen for publikations bias. Denne proces sikrer at der systematisk identificeres, vurderes og sammenfattes viden om interventioner eller diagnostiske tests. Formænd, fagkonsulenter og arbejdsgrupper vil modtage undervisning i GRADE og evidensvurdering. Der afholdes indledningsvist et obligatorisk endags kursus og der vil løbende være undervisning i forbindelse med arbejdsgruppemøderne, således at deltagere er klædt på til at anvende de forskellige metoder. Igennem hele processen står metodekonsulenten desuden til rådighed til at svare på spørgsmål.



**Figur 1 Trinene i udarbejdelsen af en NKR**

### 3.1 Fokuserede spørgsmål

Emnet for den pågældende NKR er indledningsvist afgrænset i kommissoriet. Yderligere afgrænsning foretages af arbejdsgruppen, som beslutter hvilke fokuserede spørgsmål retningslinjen skal komme med handlingsanvisninger vedrørende. Udarbejdelsen af fokuserede spørgsmål sker med metodemæssig bistand fra metodekonsulenten. Inden første arbejdsgruppemøde udarbejdes et forslag til fokuserede spørgsmål. Det sker på baggrund af kommissoriet og i et samarbejde mellem sekretariatet, fagkonsulenten, metodekonsulenten og evt. Sundhedsstyrelsens sagkyndige rådgiver(e) inden for området. Udkastet til fokuserede spørgsmål drøftes på 1. møde i arbejdsgruppen, mellem 1. og 2. møde i arbejdsgruppen kvalificeres udkastet, og den endelige udvælgelse af de fokuserede spørgsmål foretages på 2. møde i arbejdsgruppen efter drøftelse med referencegruppen.

De fokuserede spørgsmål er den røde tråd igennem hele retningslinjen. Spørgsmålene skal afspejle centrale problemstillinger, som man ønsker belyst, og de skal formuleres, inden litteraturen gennemgås. Der formuleres op til 10 fokuserede spørgsmål.

De fokuserede spørgsmål udgør grundlaget for den efterfølgende udarbejdelse af litteratursøgningsstrategi, inklusions- og eksklusionskriterier, fokus ved læsning af litteratur, samt formulering af anbefalinger.

#### 3.1.1 Spørgsmål om effekten af en intervention

De fokuserede spørgsmål specificerer patientgruppen, interventionen og effekter. Dette afspejles i akronymet PICO (**P**opulation, **I**ntervention, **C**omparison and **O**utcomes)

**Population** (populationen): Definition af sygdommen/tilstanden og patientmålgruppen med relevante demografiske faktorer (f.eks. alder eller køn).

**Intervention** (interventionen): Definition af interventionen/erne. Hvilke variationer (eksempelvis dosis, administrationsform o.l.) findes der af interventionen? Skal alle variationer inkluderes?

**Comparison** (alternativet): Hvad er alternativerne til den undersøgte intervention? Hvilke sammenligninger er relevante for retningslinjen?

**Outcomes** (effekter): Hvilke effekter vurderes at være vigtige for at vurdere nytten af den undersøgte intervention? Her skal indtænkes relevante effekter for alle beslutningstagere f.eks. klinikerne såvel som patienten.

Effekter kan omfatte dødelighed, kliniske hændelser (f.eks. frakturer, slagtilfælde), patient rapporterede effekter (f.eks. symptomer, livskvalitet), etc. Skadevirkninger skal altid inkluderes f.eks. SAE (serious adverse events), dødelighed, blødning.

Udover at gøre sig klart hvilke effekter, der er relevante for retningslinjen, bør arbejdsgruppen også gøre sig klart, hvordan disse effekter kan måles. Hvilke skalaer vil f.eks. sandsynligvis blive anvendt? Hvis der er flere skalaer, der kan bruges til at måle den samme effekt, f.eks. smerte, hvilken skala vil så blive foretrukket? Derudover er det vigtigt at fastlægge hvilke tidspunkter, der er relevante at se på. Ønsker man at se på både kortsigtede og langsigtede virkninger? Hvorledes vil man definere kortsigtet og langsigtet? Dette er vigtigt, da effekter kan variere betydeligt

over tid og det kan således have stor betydning om man vælger at fokusere på effekten efter 6 uger eller efter 12 uger.

Mens alle vigtige effekter bør inkluderes, bør mindre vigtige effekter ikke medtages. Dette vil føre til, at retningslinjen bliver overvældende omfattende og potentielt vildledende, da læseren bliver forelagt data, der er af ringe eller ingen betydning. Dette inkluderer brugen af indirekte eller surrogat effekter, såsom laboratorieresultater eller radiologiske resultater (f.eks. tab af knoglemineralindhold som et surrogat for frakturer i hormonbehandling). Disse bør undgås eller fortolkes med forsigtighed, da de ikke er præcise mål for klinisk relevante effekter. Interventioner kan have en god virkning på en surrogat effekt, men ingen eller endog skadelige indvirkning på klinisk relevante effekter. Det kan dog blive nødvendigt at anvende surrogat effekter i tilfælde, hvor der ikke er lavet studier med direkte effekter. Dette påvirker styrken af evidensen og anbefalingen (se evidensvurdering via GRADE systemet).

Eksempel på et fokuseret spørgsmål:

**P** Patienter med type 2 diabetes

**I** Intensiv glykæmisk kontrol (HbA1c under 6.5%)

**C** Konventionel glykæmisk kontrol (HbA1c imellem 7.0% til 8.0%)

**O** Død ved 5 års follow-up

Altså: ”Hvad er effekten på død ved 5 års follow-up af intensiv glykæmisk kontrol hos patienter med type 2 diabetes i forhold til konventionel glykæmisk kontrol?”

Død er selvfølgelig ikke den eneste kritiske effekt, dvs. at et spørgsmål sagtens kan adressere flere effekter. Disse skal specificeres og rangordnes efter, hvorvidt de er kritiske for beslutningstagningen eller vigtige, men ikke kritiske for beslutningstagningen. Da det vil være vanskeligt at definere de kritiske og vigtige effekter for en del fagområder, kan der være hjælp at hente på denne hjemmeside:

<http://www.comet-initiative.org>, hvor meget forskning vedrørende standardisering af vigtige effekter (core outcomes) er samlet.

Når de fokuserede spørgsmål er formuleret, indsættes de i et **PICO-skema**, og der udledes søgeord, fritext og kontrollerede termer af informationsspecialisten vha. ekstern assistance.

### 3.1.2 Spørgsmål om diagnostiske test

De fokuserede spørgsmål specificerer patientgruppen, interventionen og effekter. Dette afspejles i akronymet PIRO (**P**opulation, **I**ndex test, **R**eference standard and **O**utcome)

**Population:** Definition af sygdommen/tilstanden og patientmålgruppen med relevante demografiske faktorer (f.eks. alder eller køn).

**Index test:** Hvilken test(s) ønsker man at vurdere?

**Reference standard:** Hvad er reference standarden? (Gold standard)

**Outcomes (Effekter):** To niveauer - nøjagtigheden af testen og patient relevante effekter.

1) Diagnostisk korrekthed ex sensitivitet, specificitet, raten af falsk positive, raten af falsk negative

2) Patient relevante effekter ex mortalitet, livskvalitet.

Derudover bør gruppen overveje, hvad konsekvenserne af at blive diagnosticeret falsk positiv henholdsvis falsk negativ er.

Når de fokuserede spørgsmål er formuleret, indsættes de i et PIRO-skema, og der udledes søgeord, fritekst og kontrollede termer af informationsspecialisten vha. ekstern assistance.

### **Videre læsning:**

Cochrane handbook kapitel 5 <http://www.cochrane-handbook.org/>

GRADE arbejdsgruppens hjemmeside <http://www.gradeworkinggroup.org>

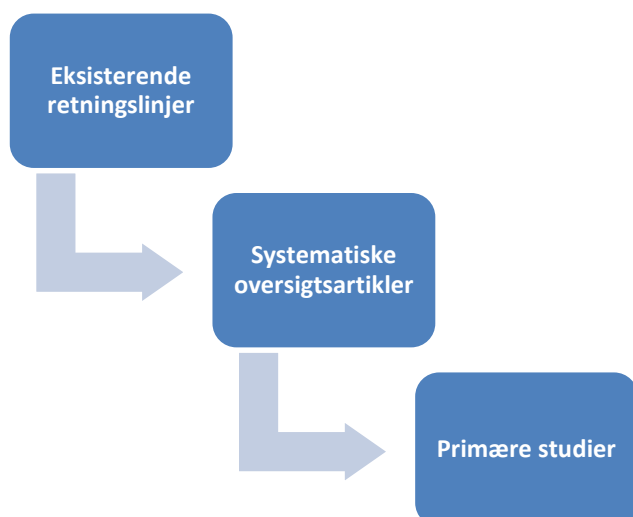
GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes. Guyatt G et al. Journal of Clinical Epidemiology 2011; 64:395-400

COMET (Core Outcome Measures in Effectiveness Trials) <http://www.comet-initiative.org/>

## **3.2 Litteratursøgning**

Nationale kliniske retningslinjer skal om muligt bygge på eksisterende viden fra publicerede guidelines eller systematiske oversigtsartikler. Efter behov suppleres med søgninger i primærlitteratur (original litteratur, herunder RCT'er) i de tilfælde, hvor guidelines og systematiske reviews ikke besvarer de fokuserede spørgsmål eller ikke er opdaterede. Den foreliggende litteratur søges og vurderes på systematisk vis, og der anvendes anerkendte metoder til søgning og vurdering.

Søgningen efter evidens forløber i tre trin. Først søges efter eksisterende retningslinjer, hvis der ikke findes nogen eller de er af dårlig kvalitet (se afsnit 3.4.1) søges dernæst efter systematiske oversigtsartikler. Findes ingen oversigtsartikler eller de er af dårlig kvalitet (se afsnit 3.4.2) søges efter primærlitteratur. Findes retningslinjer eller systematiske oversigtsartikler som er forældede opdateres deres søgning, det vil sige, der søges efter primærlitteratur publiceret siden deres søgning.



**Figur 2 Trinene i litteratursøgningsprocessen**

Søgeprocessen planlægges i tæt samarbejde mellem søgespecialisten, fagkonsulenten, arbejdsgruppen og sekretariatet. Forud for første arbejdsgruppe møde søges efter retningslinjer, der søges som udgangspunkt 10 år tilbage efter retningslinjer medmindre det vurderes at perioden skal afgrænses yderligere, for eksempel på grund af teknologiske udviklinger. En eventuel søgning efter systematiske oversigtsartikler sættes i gang så snart, det er afklaret at eksisterende retningslinjer ikke svarer på de fokuserede spørgsmål. Systematiske oversigtsartikler søges som udgangspunkt 10 år tilbage, medmindre det vurderes at perioden skal afgrænses yderligere. Konkluderes det at heller ikke systematiske oversigtsartikler besvarer de fokuserede spørgsmål søges efter primær litteratur. Primær litteratur søges som udgangspunkt uden tidsafgrænsningen, der skal dog tages højde for eventuelle udviklinger i interventioner eller diagnostiske tests således, at der ikke søges meningsløst langt tilbage. Dette diskuteres individuelt for hvert enkelt fokuseret spørgsmål. Se i øvrigt vejledningen 'Den praktiske litteratursøgningsproces', som findes [her](#).

Upublicerede data kan vanskeligt medtages i søgning og evidensvurdering, og i en national klinisk retningslinje vil der som udgangspunkt kun blive medtaget referencer til studier der er publiceret i et offentligt, peer-reviewed forum, herunder elektroniske og trykte tidsskrifter. For at afdække evt. publikationsbias i søgningen efter primærlitteratur kan der, hvor relevant, medtages søgning på upublicerede studier i anerkendte databaser som f.eks. [clinicaltrials.gov](#). Derudover kan søgningen udvides til at omfatte f.eks. posters, abstracts m.v. fra kongresser.

Hvor relevant kan der suppleres med søgninger i Sundhedsstyrelsens og EMA's databaser for bivirkninger til lægemidler og medicinsk udstyr, ligesom evidensgrundlaget for markedsføringsgodkendelse af lægemidler kan konsulteres via Sundhedsstyrelsens Enhed for Lægemiddelgodkendelse. Den første litteratursøgning efter retningslinjer er en bred litteratursøgning, der giver arbejdsgruppens medlemmer et billede af eksisterende evidens i form af kliniske retningslinjer indenfor emnet. Søgningen kan bidrage til at afgrænse problemstillingen yderligere og tjene som input til diskussionen af de fokuserede spørgsmål.

Søgetermer og strategi aftales endeligt mellem fagkonsulenten, metodekonsulenten og søgespecialisten. Der er på forhånd vedtaget en liste med de obligatoriske databaser for søgning af retningslinjer, oplistet i bilag 1 afsnit 5.1



Eventuel litteratursøgning efter systematiske oversigtsartikler og primærlitteratur foretages efter 2. møde i arbejdsgruppen i databaserne i bilag 1 afsnit 5.1. Herudover kan der suppleres med mere fagspecifikke databaser (fx PEDRO, OTSEE-KER). Forslag til søgeprotokol for søgningen vedr. retningslinjer kan ses i bilag 2 afsnit 5.2 og forslag til søgeprotokol for systematiske oversigtsartikler og primærlitteratur kan ses bilag 3 afsnit 5.3.

Søgeprotokollen har til formål at skabe overblik og gennemskelighed i processen vedrørende indsamling af information. Søgeprotokollen dokumenterer på en detaljeret og transparent måde hvad der er søgt efter, hvor der er søgt og hvordan der er søgt og udvalgt vha. eksplicite og prædefinerede selektionskriterier. Søgeprotokollen er med til at sikre konsistens ved opfølgning eller gentagelse af søgningen, og skal være så detaljeret, at man ved at følge beskrivelsen kan udføre søgningen og få omtrentligt samme resultat.

Søgeprotokollen bør indeholde følgende elementer:

- Baggrund og problemstilling
- Fokuserede spørgsmål
- Prædefinerede inklusions- og eksklusionskriterier (sprog, tid, population)
- Informationskilder
- Søgestrategi (kombination af søgetermer) og resultat for hver enkelt informationskilde
- Kontaktoplysninger
- RefWorks login og password

Der evalueres ved krydscheck undervejs ved hjælp af relevante artikler for at sikre at søgestrategien får det hele med/rammer rigtigt.

### 3.2.1 Referencehåndtering

RefWorks bruges til referencehåndtering. RefWorks er et web-baseret program til referencehåndtering, hvor man kan opbygge emneinddelte databaser over litteraturreferencer. Referencer fra stort set alle databaser kan eksporteres direkte til RefWorks eller de kan inddateres manuelt. Refworks genererer automatisk litteraturlisterne efter det ønskede format og kan trække referencerne ind som kilder i det pågældende dokument. Hensigten er at oprette databaser for hver enkelt NKR, som fagkonsulent og arbejdsgruppen kan råde over under udarbejdelse af den enkelte NKR. En praktisk vejledning til RefWorks findes [her](#).

### 3.2.2 Afgrænsning vedrørende sprog

Der søges som udgangspunkt efter litteratur på engelsk og de skandinaviske sprog. Et ”subsidiaritetsprincip” foreslås endvidere anvendt, således at litteratur prioriteres ud fra nærhed i tid og rum, det vil sige prioritering af nyere kliniske retningslin-

jer, systematiske reviews og primærlitteratur fra lande, der står os nært geografisk, kulturelt og med hensyn til klinisk tradition og struktur i sundhedsvæsenet.

### 3.2.3 Søgebeskrivelse

Søgespecialisten udformer en overordnet søgebeskrivelse, som indeholder beskrivelse af hele søgeprocessen, som den er foregået, fra søgningen efter retningslinjer til søgningen per fokuserede spørgsmål til evt. supplerende søgninger.

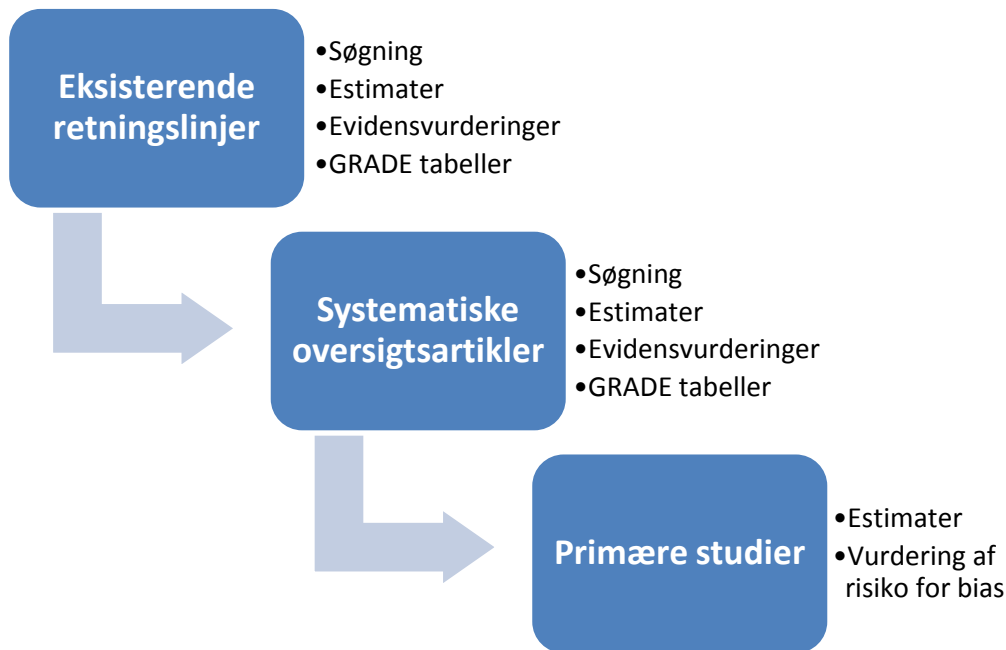
Selve søgehistorien fra de forskellige databaser kan ses i søgeprotokollen, som lægges på Sundhedsstyrelsens hjemmeside [www.sst.dk](http://www.sst.dk) ved offentliggørelse af retningslinjen.

Når litteratursøgnings- og sorteringsprocessen er afsluttet udfyldes et flowdiagram, der dokumenterer hvor mange referencer der blev fundet og hvilke der blev sorteret fra. Se bilag 4 afsnit 5.4

## 3.3 Udvælgelse af evidens

Der er flere kilder til evidens. Som nævnt i afsnit 3.2 om søgninger er første skridt at undersøge, om der er eksisterende retningslinjer, der besvarer de fokuserede spørgsmål. Findes der ingen relevante eksisterende retningslinjer søges efter systematiske oversigtsartikler. Findes ingen relevante systematiske oversigtsartikler søges efter primærstudier. Det kan desuden være nødvendigt at søge efter primærlitteratur for at opdatere de fundne retningslinjer eller systematiske oversigtsartikler. Efter hver søgning skal den fundne litteratur sorteres og vurderes. Det skal vurderes om den fundne litteratur er af tilstrækkelig høj kvalitet og om de elementer, der skal bruges for at kunne udarbejde en anbefaling er til stede. For sekundær litteratur vil dette især sige:

- Er der søgt systematisk?
- Præsenteres der estimer?
- Er de studier der ligger til grund for estimerne vurderet med hensyn til risiko for bias (evidensvurdering)?
- Foreligger der GRADE tabeller?



**Figur 3 Trinene i udvælgelse af evidens**

En gennemgang af hvornår en retningslinje er af tilstrækkelig kvalitet findes i afsnit 3.4.1, en tilsvarende gennemgang for systematiske oversigtsartikler findes i afsnit 3.4.2.

Der er udarbejdet et skema, der skal hjælpe til at bevare et løbende overblik over hvilken evidens, der er fundet til at besvare de forskellige fokuserede spørgsmål. Skemaet findes [her](#).

### 3.3.1 Typer af studiedesign

Det fokuserede spørgsmål afgør hvilke studiedesigns, der skal inkluderes for at besvare spørgsmålet.

**Tabel 1 Typer af spørgsmål og eksempler på primære studier, der kan svare på dem**

Hvor mange har sygdommen?	Tværsnitsstudier
Hvad er årsager til sygdommen?	Kohortestudier eller case-control studier
Hvad er den bedste måde at fastslå om en person har sygdommen (diagnostik)?	Kohortestudier med en reference standard eller randomiserede studier
Hvad er gavnlige og skadelige virkninger af forebyggelse, screening og behandling (effekt)?	Randomiserede forsøg
Hvordan vil det sandsynligvis gå en patient med en bestemt sygdom (prognose)?	Kohortestudier

Tabel 1 illustrerer de designs, der som tommelfingerregel skal anvendes når man undersøger forskellige spørgsmål. Det vil sige at hvis man for eksempel har et fokuseret spørgsmål om, hvorvidt man bør bruge intensiv glykæmisk kontrol hos patienter med type 2 diabetes eller konventionel glykæmisk kontrol:

**P** Patienter med type 2 diabetes

**I** Intensiv glykæmisk kontrol (sigter efter HbA1c under 6.5%)

**C** Konventionel glykæmisk kontrol (sigter efter HbA1c imellem 7.0% til 8.0%)

**O** Død ved 5 års follow-up

vil man først søge efter retningslinjer, der belyser dette systematisk ved at have søgt og vurderet de randomiserede forsøg, der findes på området.

Tabellen dækker ikke alle scenarier. Randomiserede forsøg kan for eksempel have det problem at opfølgingsperioden ikke er lang nok til, at man kan fastslå langtidsvirkninger af interventionen. I sådanne tilfælde kan det være nødvendigt at supplere med information fra kohortestudier eller andre kilder. Dette gælder også ved for eksempel meget sjældne skadevirkninger.

### 3.3.2 Sortering af søgeresultater

Når søgeresultater foreligger, er det fagkonsulentens opgave at grovsortere heri med henblik på at udvælge de retningslinjer, oversigtsartikler eller primære studier, som skal kvalitetsvurderes i arbejdsgruppen.

Sorteringen består af to faser:

1. Grovsortering på emne og indhold: Hvis den fundne guideline åbenlyst ikke er relevant for NKR emnet, frasorteres den.
2. Grovsortering på metodisk kvalitet: Studier af for ringe kvalitet frasorteres med sparring fra metodekonsulenten. Kriterierne for vurdering kan ses i afsnittet 'Vurdering af evidens' under de relevante studiedesigns. For sekundær litteratur skal der i første omgang fokuseres på, om søgningen var systematisk.

Fagkonsulenten er hovedarbejdskraft bag grovsortering. Med hensyn til den metodiske kvalitet af studierne kan metodekonsulenten bruges som sparringspartner, hvis der er studier fagkonsulenten er tvivl om.

De studier der er tilbage efter grovsorteringen bestilles hjem i fuld tekst og finsorteres af både fagkonsulenten og et medlem af arbejdsgruppen uafhængigt af hinanden. Dette skal sikre, at der ikke overses relevante referencer. For at mindske arbejdsbyrden på det enkelte arbejdsgruppemedlem deles opgaven mellem flere medlemmer.

## 3.4 Vurdering af evidens

Hvordan evidensen skal vurderes afhænger af studiets design. I de efterfølgende afsnit gennemgås vurderingen af retningslinjer, systematiske oversigtartikler, randomiserede forsøg, kohorte studier, case-control studier, tværsnitstudier samt diagnostiske studier.

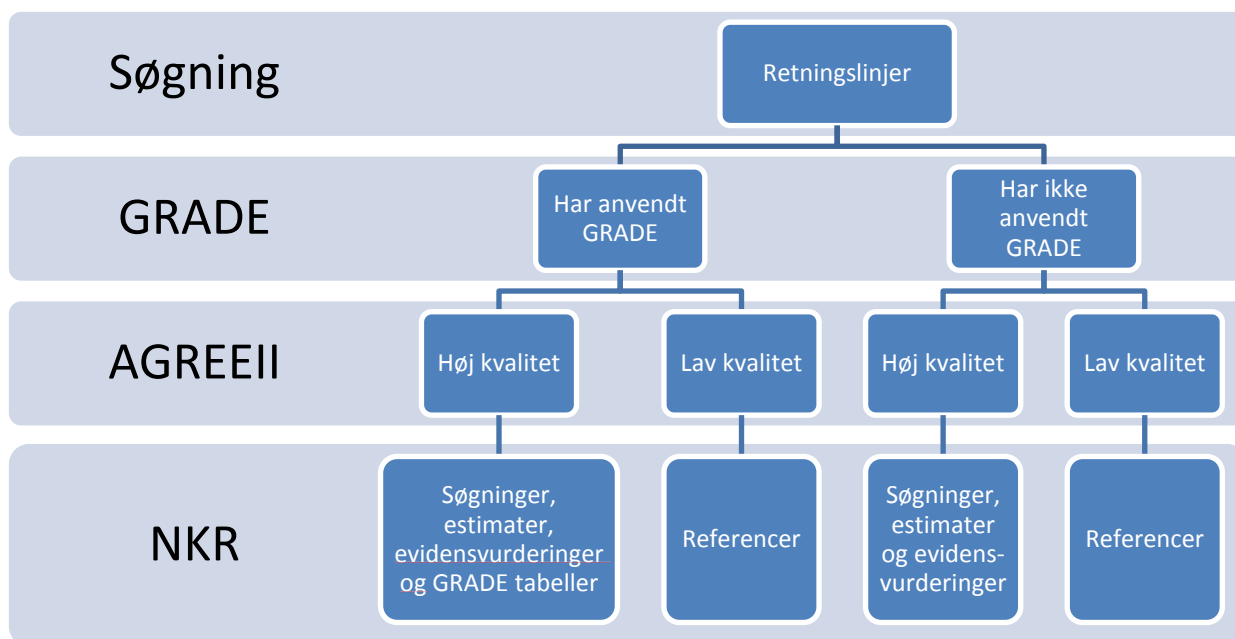
### 3.4.1 Vurdering af retningslinjer

Retningslinjer vurderes ved hjælp af AGREE II værktøjet (<http://www.agreetrust.org>). Fagkonsulenten vurderer alle retningslinjer og koordinerer hvilke arbejdsgruppemedlemmer, der vurderer hvilke retningslinjer. I tilfælde af uenighed om vurderingen kontakter fagkonsulenten arbejdsgruppemedlemmet og konsensus søges opnået ved hjælp af diskussion. I de tilfælde hvor dette ikke er muligt inddrages metodekonsulenten.

AGREE II har udviklet My AGREE PLUS, et online værktøj, der hjælper arbejdsgrupper og fagkonsulenter igennem processen. Der findes hjælp og videoer her: (<http://www.agreetrust.org/help/>). Fagkonsulenten får hjælp af værktøjet til at koordinere processen og har mulighed for f.eks. at sende reminders.

En eksisterende retningslinje kan potentielt bruges som kilde til:

- Supplerende referencer
- Søgninger
- Evidensvurderinger
- Estimer



**Figur 4 Flow diagram, der illustrerer processen i evidensvurdering af retningslinjer**

De egnede retningslinjer gennemgås af fagkonsulenten med henblik på, hvilke af fokuserede spørgsmål, de kan bruges til besvare. For at kunne vurdere hvorvidt retningslinjen er af høj eller lav kvalitet fokuseres på hvordan retningslinjen vurderes i domæne 3 'Rigour of development' i AGREE II værktøjet. Domænet består af følgende komponenter:

#### **AGREE II Domain 3. Rigour of development**

7. Systematic methods were used to search for evidence.
8. The criteria for selecting the evidence are clearly described.
9. The strengths and limitations of the body of evidence are clearly described.
10. The methods for formulating the recommendations are clearly described.
11. The health benefits, side effects, and risks have been considered in formulating the recommendations.
12. There is an explicit link between the recommendations and the supporting evidence.
13. The guideline has been externally reviewed by experts prior to its publication.
14. A procedure for updating the guideline is provided.

Nedenstående tabel viser, hvad der kræves for at en retningslinje kan bruges som kilde til de forskellige elementer (supplerende referencer, søgninger, evidensvurderinger, estimer):

**Kilde til supplerende referencer**

Kan bruges så snart retningslinjen dækker relevante fokuserede spørgsmål

**Kilde til søgninger**

Kan bruges når følgende områder er tilfredsstillende dækket:

7. Systematic methods were used to search for evidence.
8. The criteria for selecting the evidence are clearly described.

**Kilde til evidensvurderinger**

Kan bruges når følgende områder er tilfredsstillende dækket:

7. Systematic methods were used to search for evidence.
8. The criteria for selecting the evidence are clearly described.
9. The strengths and limitations of the body of evidence are clearly described.
12. There is an explicit link between the recommendations and the supporting evidence.

**Kilde til estimer**

Kan bruges når, hvis meta-analyser er udført og følgende områder er tilfredsstillende dækket:

7. Systematic methods were used to search for evidence.

8. The criteria for selecting the evidence are clearly described.
9. The strengths and limitations of the body of evidence are clearly described.
12. There is an explicit link between the recommendations and the supporting evidence.

Baseret på denne gennemgang udfyldes skemaet 'Overblik over retningslinjer', skemaet findes [her](#). Der skal for hver retningslinje afrapporteres hvilken AGREE II score, der blev opnået, både samlet og særskilt for domæne 3 'Rigour of development'. Det skal anføres om retningslinjen er fundet egnet til anvendelse i NKR'en og om retningslinjen har anvendt GRADE samt dato for den seneste litteratursøgning i retningslinjen.

Såfremt retningslinjen kan bruges til andet end blot supplerende referencer, tager fagkonsulenten nu stilling til hvilke effekter, der er dækket i den pågældende retningslinje. Dette noteres i '[Overblik over evidens](#)' og processen gentages for alle egnede retningslinjer. Dette giver et overblik over hvilke fokuserede spørgsmål der er dækkede og for hvilke, det er nødvendigt at gå videre til at søge efter systematiske oversigtartikler samt for hvilke fokuserede spørgsmål, der skal foretages en opdateret søgning. For de fokuserede spørgsmål, hvor der ikke findes retningslinjer skal der igangsættes søgninger efter systematiske oversigtartikler. For de fokuserede spørgsmål, hvor der findes egnede retningslinjer skal det afgøres om deres søgninger er opdaterede eller om der skal søges efter systematiske oversigtartikler for den manglende periode.

Videre læsning:

AGREE Collaboration. Development and validation of an international appraisal instrument for assessing the quality of clinical practice guidelines: The AGREE project. QualSaf Health Care. 2003(1):18-23.

Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, et al. Development of the AGREE II, part 1: Performance, usefulness and areas for improvement. CMAJ. 2010(10):1045-52.

Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, et al. Development of the AGREE II, part 2: Assessment of validity of items and tools to support application. CMAJ. 2010(10):E472-8.

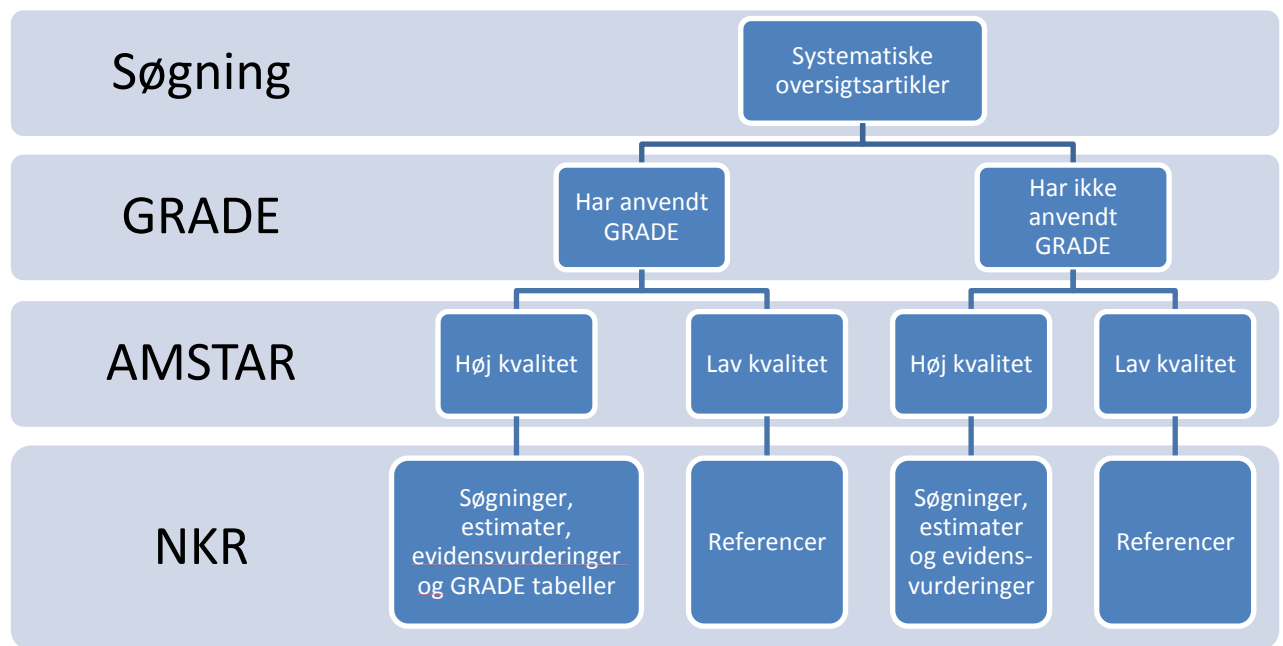
### 3.4.2 Vurdering af systematiske oversigtsartikler

Retningslinjer vurderes ved hjælp af AMSTAR værktøjet (<http://amstar.ca/>). Fagkonsulenten vurderer alle systematiske oversigtsartikler og koordinerer hvilke arbejdsgruppemedlemmer, der vurderer hvilke systematiske oversigtsartikler. I tilfælde af uenighed om vurderingen kontakter fagkonsulenten arbejdsgruppemedlemmet og konsensus søges opnået ved hjælp af diskussion. I de tilfælde hvor dette ikke er muligt inddrages metodekonsulenten. AMSTAR udfyldes i et excel ark. Arket findes [her](#).

En systematisk oversigtsartikel kan potentielt bruges som kilde til:

- Supplerende referencer
- Søgninger
- Evidensvurderinger
- Estimer

Nedenstående figur viser processen grafisk:



**Figur 5 Flow diagram, der illustrerer processen i evidensvurdering af systematiske oversigtsartikler**

De egnede systematiske oversigtsartikler gennemgås af fagkonsulenten med henblik på, hvilke af fokuserede spørgsmål de kan bruges til besvare. For at kunne vurdere dette skal der fokuseres på hvordan retningslinjen vurderes i forskellige komponenter af AMSTAR værktøjet:

#### AMSTAR

1. Was an “a priori” design provided?
2. Was there duplicate study selection and data extraction?
3. Was a comprehensive literature search performed?
4. Was the status of publication (i.e., grey literature) used as an inclusion criterion?
5. Was a list of studies (included and excluded) provided?
6. Were the characteristics of the included studies provided?
7. Was the scientific quality of the included studies assessed and documented?



8. Was the scientific quality of the included studies used appropriately in formulating conclusions?
9. Were the methods used to combine the findings of studies appropriate?
10. Was the likelihood of publication bias assessed?
11. Were potential conflicts of interest included?

Nedenstående tabel viser, hvad der kræves for at en systematisk oversigtsartikel kan bruges som kilde til de forskellige elementer:

#### **Kilde til supplerende referencer**

Kan bruges så snart den systematiske oversigtsartikel dækker relevante fokuserede spørgsmål

#### **Kilde til søgninger**

Kan bruges når der er klare in- og eksklusionskriterier og følgende område er tilfredsstillende dækket:

3. Was a comprehensive literature search performed?

#### **Kilde til evidensvurderinger**

Kan bruges når der er klare in- og eksklusionskriterier og følgende områder er tilfredsstillende dækket:

3. Was a comprehensive literature search performed?
7. Was the scientific quality of the included studies assessed and documented?

#### **Kilde til estimer**

Kan bruges når, hvis meta-analyser er udført og følgende områder er tilfredsstillende dækket:

3. Was a comprehensive literature search performed?
9. Were the methods used to combine the findings of studies appropriate?

Baseret på denne gennemgang udfyldes skemaet 'Overblik over systematiske oversigtsartikler'. Skemaet findes [her](#). Der skal for hver systematiske oversigtsartikel rapporteres hvilken AMSTAR score, der blev opnået. Det skal anføres om oversigtsartiklen er fundet egnet til anvendelse i NKR'en og om den har anvendt GRADE samt dato for den seneste litteratursøgning i oversigtsartiklen.

Såfremt oversigtsartiklen kan bruges til andet end blot supplerende referencer, tager fagkonsulenten nu stilling til hvilke effekter, der er dækket i den pågældende oversigtsartikel, dette noteres i ' [Overblik over evidens](#)' skemaet og processen gentages for alle egnede oversigtsartikler. Dette giver et overblik over hvilke fokuserede spørgsmål der er dækkede og for hvilke, det er nødvendigt at gå videre til at søge efter primære studier samt for hvilke fokuserede spørgsmål, der skal foretages en opdateret søgning. For de fokuserede spørgsmål, hvor der ikke finde systemati-

ske oversigtsartikler skal der igangsættes søgninger efter primære studier. For de fokuserede spørgsmål, hvor der findes egnede oversigtsartikler skal det afgøres om deres søgninger er opdaterede eller om der skal søges efter primære studier for den manglende periode.

### 3.4.3 Vurdering af primære studier

Individuelle studiers risiko for bias kan vurderes ved hjælp af checklister. Sekretariatet har valgt at følgende checklister bør anvendes i arbejdet med NKR:

**Tabel 2 Risk of bias checklister for primære studier**

Studiedesign	Checkliste	Reference
Randomiserede forsøg	Cochrane Risk of Bias Tool	<a href="http://handbook.cochrane.org/">http://handbook.cochrane.org/</a>
Observationelle studier (kohorte, case-control)	SIGN50	<a href="http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/50/annexc.html">http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/50/annexc.html</a>
Diagnostiske primære studier	QUADAS-2	<a href="http://www.bris.ac.uk/quadas/quadas-2/">http://www.bris.ac.uk/quadas/quadas-2/</a>

Evidensvurdering bør altid foretages af to personer uafhængigt af hinanden. Se afsnit 3.5.1 for flere detaljer om dataekstraktionen og for skemaer. Efter at data er ekstraheret og der er opnået konsensus imellem de to observatører indtastes beskrivelser af de inkluderede studier, risiko for bias vurderingen og resultaterne fra studierne i RevMan. RevMan bruges til at samle information om primære studier, lave risk of bias figurer og meta-analyser. Metodekonsulenten vil gennemgå RevMan sammen med fagkonsulenten, hvis det er nødvendigt at inkludere primære studier. RevMan kan downloades [her](#)

Videre læsning:

Lundh A, Gøtzsche PC. Recommendations by Cochrane Review Groups for assessment of the risk of bias in studies. BMC Med Res Methodol. 2008 Apr 21;8:22.

Bai A, Shukla VK, Bak G, Wells G. Quality Assessment Tools Project Report. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2012.

Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, Leeflang MM, Sterne JA, Bossuyt PM; QUADAS-2 Group. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. Ann Intern Med. 2011 Oct 18;155(8):529-36.

## 3.5 Sammenfatning af evidens

Ved hjælp af litteratursøgnings- og sorteringsprocessen, som er nærmere beskrevet i de foregående afsnit, har man identificeret de studier, der danner evidensgrundlaget for anbefalingerne. I dette afsnit gennemgås hvorledes evidensen sammenfattes.

### 3.5.1 Dataekstraktion

Dataekstraktion vil sige at man henter relevant information ud af studier. Hvad der er relevant information defineres i de fokuserede spørgsmål. Der bruges forskellige skemaer til dataekstraktion baseret på om der er tale om retningslinjer, systematiske oversigtsartikler, randomiserede forsøg, kohorte studier, case-kontrol studier eller diagnostiske studier. Dataekstraktionen skal foretages af to personer uafhængigt af hinanden. Uenigheder løses ved diskussion eller ved at inddrage en tredjepart for eksempel metodekonsulenten eller formanden.

#### 3.5.1.1 Retningslinjer

Såfremt den fundne retningslinje er opdateret kan estimer direkte indtastes i GRADEpro. Hvis en supplerende søgning har afsløret nyere studier som nødvendiggør en opdatering af estimatet foretages en vurdering af hvordan dette bedst gøres sammen med metodekonsulenten.

#### 3.5.1.2 Systematiske oversigtsartikler

Såfremt den fundne systematiske oversigtsartikel er opdateret kan estimer direkte indtastes i GRADEpro. Hvis en supplerende søgning har afsløret nyere studier som nødvendiggør en opdatering af estimatet foretages en vurdering af hvordan dette bedst gøres sammen med metodekonsulenten.

#### 3.5.1.3 Primære studier

Nedenstående tabel 3 indeholder links til de skemaer, der skal anvendes til de forskellige typer studiedesign.

**Tabel 3 Oversigt over skemaer til dataekstraktion af primære studier**

Studiedesign	Skema	Reference
Randomiserede forsøg	<a href="#">Link</a>	<a href="http://handbook.cochrane.org/">http://handbook.cochrane.org/</a>
Observationelle studier (kohorte, case-control)	<a href="#">Link</a>	<a href="http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/50/annexc.html">http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/50/annexc.html</a>
Diagnostiske primære studier	<a href="#">Link</a>	<a href="http://www.bris.ac.uk/quadas/quadas-2/">http://www.bris.ac.uk/quadas/quadas-2/</a>

### 3.5.2 Sammenfatning af resultater

Resultaterne fra de primære studier kan præsenteres deskriptivt (narrativt) eller om muligt i en meta-analyse (kvantitativ opsummering). Det er ikke altid tilrådeligt at lave en meta-analyse. Studier kan være for uensartede til at det giver mening at sammenfatte dem i en meta-analyse. Dette kan skyldes at for eksempel populationerne eller interventionerne i de enkelte studier er for forskellige. Der kan også være tale om at studiernes design er for forskellige. I sådanne tilfælde frarådes det også at lave en simpel optælling over hvor mange studier der støtter en given intervention og hvor mange der fraråder den, da denne form for analyse antager at studier er fuldstændigt ens med hensyn til deres størrelse (antal patienter eller events) og deres metodologiske kvalitet. Det er derfor nødvendigt mere detaljeret at beskrive hvad de enkelte studier fandt med hensyn de inkluderede effekter, hvor store de er og hvad deres metodologiske kvalitet er. Skabelonen til den deskriptive sammenfatning findes i ekstraktionsarket, meta-analyser laves i [RevMan](#).

Hvis data er homogene nok på tværs af studier er det muligt at lave meta-analyser. Metodekonsulenten har som hovedregel ansvaret for at lave meta-analyserne. Principperne for meta-analyser som beskrevet i [Cochrane Handbook Systematic Reviews of Interventions](#) følges.

Der skal også udfyldes en outcome-matrix, der beskriver hvilke studier der har set på hvilke effekter, skabelonen til dette findes i ekstraktionsarket.

Efter at resultaterne er sammenfattet enten deskriptivt eller i en meta-analyse indtastes de i GRADEpro se afsnit 3.6. Hvor det kun har været muligt at sammenfatte resultaterne deskriptivt indsættes en kommentar og der henvises til beskrivelsen.

Videre læsning

Cochrane Handbook Systematic Reviews of Interventions  
<http://handbook.cochrane.org/>

## 3.6 Gradering af den samlede evidens (GRADE)

Når man systematisk har gennemgået den identificerede litteratur, der relaterer sig til ens kliniske spørgsmål, skal man vurdere kvaliteten af evidensen og gradere styrken af anbefalingerne.

GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation system) er et internationalt brugt systematisk og transparent system til at vurdere kvaliteten af evidens og til at give anbefalinger. Den følgende tekst vil gennemgå systemet i nærmere detaljer. For mere information henvises til GRADE working groups [hjemmeside](#), hvor der blandt andet er links til en [artikelserie](#) i Journal of Clinical Epidemiologi, som gennemgår de forskellige aspekter af GRADE processen.

GRADE-processen starter med fokuserede spørgsmål, hvor også alle de kritiske og vigtige effektmål er specificerede. Efter at evidensen er indsamlet, giver GRADE eksplicite kriterier, hvormed man kan vurdere kvaliteten af evidensen på ud fra fire kriterier fra meget lav til høj. Kriterierne inkluderer: risiko for bias, inkonsistens, unøjagtighed, hvor indirekte evidensen er samt risikoen for publikations bias.

### 3.6.1 Vurdering af kvaliteten af evidens

For hvert kliniske spørgsmål foretages en separat vurdering af evidensen. Er der flere relevante effekter (eksempelvis død, myokardieinfarkt, apoplexi, blødning mfl.) vælges de effekter der er mest kritiske for patienterne. Eksempelvis død og myokardieinfarkt er mere patientrelevante end kolesterolniveau eller carotisintima tykkelse. Der bør altid medtages minimum én skadesvirkning i vurderingen.

For hvert effekt foretages så en individuel evidensvurdering. I GRADE opererer man med fire niveauer for kvaliteten af evidensen:

#### Høj (⊕⊕⊕⊕)

Vi er meget sikre på, at den sande effekt ligger tæt på den estimerede effekt.

#### Moderat (⊕⊕⊕○)

Vi er moderat sikre på den estimerede effekt. Den sande effekt ligger sandsynligvis tæt på denne, men der er en mulighed for, at den er væsentligt anderledes.

#### Lav (⊕⊕○○)

Vi har begrænset tiltro til den estimerede effekt. Den sande effekt kan være væsentligt anderledes end den estimerede effekt

#### Meget lav (⊕○○○)

Vi har meget ringe tiltro til den estimerede effekt. Den sande effekt vil sandsynligvis være væsentligt anderledes end den estimerede effekt.

Man tager udgangspunkt i studiedesignet for den tilgrundliggende evidens. Dette vil sige, hvis det fokuserede spørgsmål handler om effekten af en intervention så vurderes randomiserede forsøg som udgangspunkt som højt evidens niveau og observationelle studier som lavt evidens niveau. Herefter foretages en ned- og opgradering af evidensen, baseret på risikoen for bias i de inkluderede studier, konsistensen af resultaterne på tværs af studier, den samlede præcision og størrelsen af effektestimater, hvor direkte de inkluderede studier svarer på det fokuserede spørgsmål samt risikoen for publikationsbias.

**Tabel 4 Ned- og opgradering af evidens i GRADE**

Evidensniveau	Studiedesign	Nedgradering	Opgradering
Høj	Randomiserede forsøg	<ul style="list-style-type: none"><li>• risiko for bias</li><li>• inkonsistens</li><li>• indirekte evidens</li><li>• unøjagtighed</li><li>• publikationsbias.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• effektstørrelse</li><li>• dosis-respons</li><li>• konfounding</li></ul>
Moderat			
Lav	Observationelle studier		
Meget lav			

### 3.6.2 Nedgradering af evidensen

Evidensen kan nedgraderes en til to evidensniveauer for hvert af følgende domæner:

- risiko for bias
- inkonsistens
- indirekte evidens
- unøjagtighed
- publikations-bias.

For hvert domæne i de tilgrundliggende primærstudier kan en nedgradering foretages. Er problemet mindre nedgraderes domænet et niveau (eksempelvis fra høj til moderat) og er problemet stort nedgraderes det to niveauer (eksempelvis fra høj til lav).

#### Risiko for bias

Findes der retningslinjer eller systematiske oversigtsartikler, hvor der er foretaget en relevant vurdering af bias i primærstudierne, kan disse overtages. Ellers kan man bruge Cochrane's *Risk of Bias Tool* til at vurdere randomiserede forsøg, *SIGN50* til observationelle studier og *QUADAS-2* til diagnostiske studier (se afsnit 3.4.3). Eksempelvis vil et randomiseret forsøg med manglende blinding, risiko for selektionsbias grundet manglende skjult allokering og stort frafald nedgraderes to niveauer, hvorimod et randomiseret forsøg alene med moderat frafald vil nedgraderes et niveau. Selektiv rapportering af effekter (kun de mest positive rapporteres) kan også være en bias, som bør vurderes.

#### Inkonsistens

Hvis der er inkonsistens i resultaterne fra forskellige studier nedgraderes evidensen. Inkonsistens kan skyldes forskelle i populationer, interventioner, behandling i kontrolgruppen eller definition af effekter. Er der en god forklaring, der opfylder subgruppe kriterierne, herunder at de stemmer med få og a priori definerede hypoteser, så nedgraderer man ikke, men vil snarere differentiere de anbefalinger men vil komme med til forskellige subgrupper.

#### Indirekte evidens

Relaterer evidensen sig ikke direkte til ens kliniske spørgsmål foretages en nedgradering. Indirekte evidens kan have to baggrunde: 1. man ønsker at sammenligne to behandlinger overfor hinanden, men de enkelte behandlinger er kun sammenlignet overfor placebo. 2. Der er forskelle i population, intervention, kontrolgruppe eller den måde effekterne er målt på mellem det kliniske spørgsmål og de tilgrundliggende studier. Eksempler: Spørgsmålet relaterer sig til ældre med multiple komorbiditeter, men evidensen stammer fra midaldrende relativt raske personer. Spørgsmålet relaterer sig til kirurgisk behandling på et provinshospital i et udviklingsland, men evidensen relaterer sig til behandling på et højtspecialiseret universitetshospital i et industrialiseret land. Spørgsmålet relaterer sig til 40 mg simvastatin behandling i kontrolgruppen, men evidensen stammer fra studier med 10 mg simvastatin. Spørgsmålet relaterer sig til diabetiske komplikationer, men evidensen stammer fra effekt på blodsukker.

### Unøjagtighed

Hvis effekt-estimatet er unøjagtigt, dvs. konfidensintervallerne er store, foretages en nedgradering. Det vurderes, om konfidensintervallet overlapper den mindste relevante forskel.

### Publikations-bias

Hvis der er tegn på publikations-bias (manglende publicering af hele studier) eller selektiv rapportering af effekter (kun de mest positive rapporteres) foretages en nedgradering. Det ses eksempelvis, hvis der kun er publiceret studier, der anvender metoder til at effekter, som ikke svarer til, hvad man vil forvente at anvende (eksempelvis brug af en atypisk depressionsskala).

### 3.6.3 Opgradering

Evidensen fra observationelle studier kan opgraderes en til to niveauer inden for følgende domæner:

- effektstørrelse
- dosis-respons
- konfounding

For hvert domæne i de tilgrundliggende primærstudier kan der foretages en opgradering. Styrker domænet evidensen lidt, opgraderes det et niveau (eksempelvis fra lav til moderat), og styrker det evidensen meget, opgraderes det to niveauer (eksempelvis fra lav til høj).

#### Effektstørrelse

Hvis effekten i et observationelt studie er stor, kan evidensen opgraderes et niveau, og hvis den er meget stor to niveauer. Der er her tale om helt ekstraordinære tilfælde, hvor der er tale om en faktor fem til ti relativ forskel mellem grupperne.

#### Dosis-respons

Hvis der er effekt af dosis-respons kan evidensen opgraderes. Eksempelvis doseringen af AK-behandling og blødningsrisiko.

#### Konfounding

Evt. ukontrolleret konfounding vil bidrage til at underestimere effekten. Eksempelvis hvis en given behandling kun gives til de mest syge patienter, så vil manglende kontrol for sygdomsgrad bevirke, at effekten på mortalitet underestimeres.

### 3.6.4 Evidensprofiler

En måde at illustrere kvaliteten af evidensen er ved brug af evidensprofiler. Evidensprofiler laves i [GRADEpro](#). Der er flere valgmuligheder når man skal præsentere evidensen, nedenfor er vist den tabeltype, der hedder 'Summary of Findings'. Tabellen giver et overblik over antallet af deltagere og studier for de valgte effekter, samt præsenterer den relative og absolutte effekt samt kvaliteten af evidensen.

**Tabel 5 Summary of findings tabel**

PUFA total vs. Placebo						
<b>Population:</b> Patienter med ADHD						
<b>Intervention:</b> Totalt PUFA-tilskud						
<b>Sammenligning:</b> Placebo						
Effekters	Absolut effekt* (95% CI)		Relativ effekt (95% CI)	Antal deltagere (studier)	Kvaliteten af evidensen (GRADE)	Kommentarer
	Kontrolgruppe	Interventionsgruppe				
	Baseline-risiko	Effekten i interventionsgruppen				
	Placebo	PUFA total				
ADHD-kernesymptomer, forælderbedømt		Gennemsnitlige forælderbedømte adhd-kernesymptomer i interventionsgruppen var <b>-0.17 standardafvigelser lavere</b> (-0.38 til 0.03)		413 (5 studier)	⊕⊕⊕⊖ <b>meget lav</b> <sup>1,2</sup>	Negativ værdi udtryk for færre symptomer i interventionsgruppen
Opfølgning: gennemsnitligt 15 uger						
ADHD-kernesymptomer, lærerbedømt		Gennemsnitlige lærerbedømte adhd-kernesymptomer i interventionsgruppen var <b>0.05 standardafvigelser højere</b> (-0.18 til 0.27)		324 (4 studier)	⊕⊕⊕⊖ <b>meget lav</b> <sup>3,4</sup>	Positiv værdi udtryk for flere symptomer i interventionsgruppen
Opfølgning: gennemsnitligt 15 uger						



<b>Diarré</b>	<b>95 per 1000</b>	<b>70 per 1000</b> (16 til 293)	<b>RR 0.73</b> (0.17 to 3.08)	85 (1 studier)	⊕⊕⊖⊖ <b>lav</b> <sup>7,8</sup>	RR under 1 udtryk for lavere risiko for diarré i interventionsgruppen
<b>Gastrointestinale gener</b>	<b>85 per 1000</b>	<b>60 per 1000</b> (18 til 203)	<b>RR 0.71</b> (0.21 to 2.38)	147 (1 studie)	⊕⊖⊖⊖ <b>meget lav</b> <sup>9,10</sup>	RR under 1 udtryk for lavere risiko for gastrointestinale gener i interventionsgruppen

\*Baseline-risikoen er baseret på den mediane risiko i kontrolgrupperne i de inkluderede studier; hvis der er valgt andre niveauer af baseline-risiko er disse forklaret i tilhørende fodnoter. Effekten i interventionsgruppen er baseret på baseline-risikoen og den relative effekt af intervention.

**CI:** Konfidensinterval; **RR:** Relativ risiko;

<sup>1</sup> Bortfald ikke beskrevet, selektiv effekt-rapporting

<sup>2</sup> 0 indeholdt i 95 % CI

<sup>3</sup> Bortfald ikke beskrevet, selektiv effekt-rapporting

<sup>4</sup> 0 indeholdt i 95 % CI

<sup>7</sup> Bortfald ikke beskrevet

<sup>8</sup> 1 indeholdt i 95 % CI

<sup>9</sup> Bortfald ikke beskrevet, selektiv effekt-rapportering

<sup>10</sup> 1 indeholdt i 95 % CI

Videre læsning:

GRADE arbejdsgruppen ([www.gradeworkinggroup.org](http://www.gradeworkinggroup.org))

Artikelserie i Journal of Clinical Epidemiology om GRADE  
([http://www.gradeworkinggroup.org/publications/JCE\\_series.htm](http://www.gradeworkinggroup.org/publications/JCE_series.htm))

### 3.7 Udarbejdelse af anbefalinger

Anbefalinger kan være for eller imod en given intervention eller diagnostisk test. Styrken af anbefalingen kan være stærk eller svag. Styrken af anbefalingen afhænger af kvaliteten af evidensen, patienternes værdier og præferencer, balancen imellem gavnlige og skadelige virkninger. En anbefaling bør være svag når forskellige valg vil være passende for forskellige patienter og en anbefaling bør være stærk (for), når de fleste patienter bør tilbydes interventionen, og stærk (imod) hvis interventionen direkte frarådes.

#### 3.7.1 Fra evidens til anbefaling

Evidensniveauet i sig selv er ikke tilstrækkeligt grundlag for at komme med en anbefaling. Nedenstående faktorer skal overvejes systematisk når anbefalingen udarbejdes. Arbejdsgruppen hovedovervejelser dokumenteres ved at de opridses og publiceres sammen med anbefalingen.

##### **Kvaliteten af evidensen**

Er evidensen af meget lav, lav, moderat eller høj kvalitet? Jo højere kvalitet af evidens, des større sandsynlighed for en stærk anbefaling.

##### **Værdier og præferencer**

Hvis præferencer vurderes at variere meget mellem de enkelte patienter, er en svag anbefaling mere sandsynlig. Hvis eksempelvis arbejdsgruppen formoder, at de enkelte patienter vurderer forebyggelse af hjertekarsygdom og risiko for mavesår og blødning forskelligt ved brug af aspirin som kardiovaskulær profylakse. Det samme kan gøre sig gældende, hvis man ikke ved, hvad patientens værdier og præferencer er.

##### **Balancen mellem effekt og skadevirkning**

Hvis effekten overstiger skadevirkningerne markant, er anbefalingen stærk. F.eks. mortalitet og neurologiske følgevirkninger overfor diarré ved antibiotisk behandling af patienter med meningitis.

##### **Andre overvejelser**

Her noteres andre overvejelser arbejdsgruppen har gjort sig. Det kan f.eks. være behov for efteruddannelse af personale.

### 3.7.2 Sundhedsøkonomiske analyser

Det er på nuværende tidspunkt desværre ikke muligt for sundhedsstyrelsen at foretage sundhedsøkonomiske analyser.

### 3.7.3 Manglende evidens

De fokuserede spørgsmål der stilles i en NKR er spørgsmål, som arbejdsgruppens medlemmer har fundet af afgørende vigtighed. Derfor skal de fokuserede spørgsmål besvares ved anbefalinger. Disse anbefalinger skal så vidt muligt baseres på evidens, men selv i fravær af éntydig evidens, bør der formuleres en anbefaling med udgangspunkt i de øvrige forhold, der indgår i afvejningen.

### 3.7.4 De fire typer af anbefalinger til evidensbaserede anbefalinger

Følgende fire anbefalinger kan anvendes, hvis der er evidens: Stærk for, stærk imod, svag for eller svag imod. Nedenfor gennemgås formulering og implikationer af de forskellige typer af anbefalinger.

#### **Stærk anbefaling for ↑↑**

Ordlyd: *Giv/brug/anvend...*

Sundhedsstyrelsen kommer med en stærk anbefaling for, når der er evidens af høj kvalitet, der viser, at de samlede fordele ved interventionen er klart større end ulemperne.

Følgende vil trække i retning af en stærk anbefaling for:

- Evidens af høj kvalitet
- Stor tilsigtet effekt og ingen eller få utilsigtede skadevirkninger /komplikationer ved interventionen
- Patienternes værdier og præferencer er velkendte og ensartede til fordel for interventionen

Implikationer:

- De fleste patienter vurderes at ønske interventionen.
- Langt de fleste klinikere vil ordinere interventionen.

#### **Svag/betinget anbefaling for ↑**

Ordlyd: *Overvej at...*

Sundhedsstyrelsen kommer med en svag/betinget anbefaling for interventionen, når det vurderes, at fordelene ved interventionen er marginalt større end ulemperne, eller den tilgængelige evidens ikke kan udelukke en væsentlig fordel ved en eksisterende praksis, samtidig med at det vurderes, at skadevirkningerne er få eller fraværende.

Følgende vil trække i retning af en svag anbefaling for:

- Evidens af lav kvalitet

- Den tilsigtede effekt ved interventionen vurderes at være marginalt større end de utilsigtede skadevirkninger/komplikationer
- Patienternes præferencer og værdier vurderes at variere væsentligt eller er ukendte

Implikationer:

- De fleste patienter vurderes at ønske interventionen, men en væsentlig del vil også afstå fra den
- Klinikerne vil skulle hjælpe patienten med at træffe en beslutning, der passer til patientens værdier og præferencer

**Svag/betinget anbefaling imod ↓**

Ordlyd: *Anvend kun ... efter nøje overvejelse, da den gavnlige effekt er usikker og/eller lille, og der er dokumenterede skadevirkninger såsom ...*

Sundhedsstyrelsen kommer med en svag/betinget anbefaling imod interventionen, når ulemperne ved interventionen er større end fordelene, men hvor dette ikke er underbygget af stærk evidens. Den svage/betingede anbefaling, anvendes også hvor der er stærk evidens for både gavnlige og skadelige virkninger, men hvor balancen mellem dem er vanskelig at afgøre.

Følgende vil trække i retning af en svag anbefaling imod:

- Evidens af lav kvalitet
- Usikker effekt ved interventionen
- Usikre skadevirkninger/komplikationer ved interventionen
- De utilsigtede skadevirkninger/komplikationer ved interventionen vurderes at være marginalt større end den tilsigtede effekt
- Patienternes præferencer og værdier vurderes at variere væsentligt eller er ukendte

Implikationer:

- De fleste patienter vurderes at ville afstå fra interventionen, men en del vil ønske den
- Klinikerne vil skulle hjælpe patienten med at træffe en beslutning, der passer til patientens værdier og præferencer.

**Stærk anbefaling imod ↓↓**

Ordlyd: *Giv ikke/brug ikke/anvend ikke/undlad at...*

Sundhedsstyrelsen kommer med en stærk anbefaling imod, når der er evidens af høj kvalitet, der viser, at de samlede ulemper ved interventionen er klart større end fordelene. Det samme gælder, når gennemgangen af evidensen viser, at en intervention med stor sikkerhed er nyttesløs.

Følgende vil trække i retning af en stærk anbefaling imod:

- Evidens af høj kvalitet
- Den tilsigtede effekt af interventionen er lav
- Visse eller betydelige utilsigtede skadevirkninger/ komplikationer ved interventionen
- Patienternes værdier og præferencer er velkendte og ensartede imod interventionen

Implikationer:

- De fleste patienter vurderes ikke at ville ønske interventionen.
- Klinikere vil typisk ikke ordinere interventionen

### 3.7.5 God praksis anbefalinger

God praksis bygger på faglig konsensus blandt medlemmerne af arbejdsgruppen, der har udarbejdet den kliniske retningslinje. Anbefalingen kan være enten for eller imod interventionen. God praksis anbefalinger anvendes når der ikke foreligger relevant evidens.

**God praksis** ✓

Ordlyd:

*For: Det er god praksis at...*

*Imod: Det er ikke god praksis rutinemæssigt at...*

### 3.7.6 Videre forskning

Under udarbejdelsen af den nationale kliniske retningslinje, støder arbejdsgrupper nogle gange på områder, hvor evidensen er sparsom eller helt mangler. Sådanne områder kan med fordel udgøre fremtidige forskningsfelter. Det anbefales at arbejdsgrupperne udpeger disse områder og kommer med konkrete forslag til hvilken forskning, de mener, ville være et væsentligt bidrag til feltet.

## 3.8 Implementering og monitorering

Det er en central del af opgaven for den enkelte arbejdsgruppe at beskrive tiltag, som kan optimere udbredelsen og anvendelsen af netop denne nationale kliniske retningslinje. Dette skal understøtte, at anbefalingerne fungerer som beslutningsstøtte i mødet mellem sundhedsprofessionel og patient og dermed skaber værdi i praksis.

Til formålet udarbejder Sundhedsstyrelsen et generelt notat, der opsummerer de undersøgelser, der belyser effekten af forskellige initiativer på udbredelse og an-

vendelse af kliniske retningslinjer. Heri beskrives en vifte af implementeringsfremmende initiativer. Implementeringssøgeord indgår i søgestrategien efter både primær- og sekundærlitteratur. Såfremt der findes evidens for implementeringsstrategier for det område, der omhandles i den enkelte NKR, kan det give anledning til specifikke anbefalinger.

Ét af redskaberne i denne forbindelse er monitorering af udbredelse, anvendelse og effekten på patient-niveau af de nationale kliniske retningslinjer. Det er således også en del af arbejdsgruppernes opgave at angive, hvorledes disse forhold kan monitoreres, så vidt muligt ved systematisk og løbende monitorering af eksisterende data. Findes der ikke anerkendte indikatorer for monitorering af de nævnte områder, er det arbejdsgruppernes opgave at foreslå nye, relevante indikatorer. Der tages for så vidt muligt således udgangspunkt i eksisterende databaser.

Der pågår aktuelt et arbejde med at adressere, hvordan implementering af nationale kliniske retningslinje understøttes bedst muligt, og hvordan implementering og effekt af nationale kliniske retningslinjer kan monitoreres. Dette arbejde vil udmunde i konkrete redskaber til arbejdsgruppen, som de kan anvende, når de foreslår implementeringsfremmende initiativer og måder hvorpå, retningslinjen kan monitoreres. Disse redskaber vil indgå i en opdateret version af metodehåndbogen.

Herudover udarbejder Sundhedsstyrelsen en værktøjskasse, der indeholder en række konkrete redskaber, som er tilsigtede at være en hjælp til ledelse/projektledere lokalt til understøttelse af implementeringen af nationale kliniske retningslinjer i daglig praksis. Det være sig selve retningslinjen (evt. som quickguide) eller lokale instrukser og vejledninger, hvori anbefalinger fra en national klinisk retningslinje er integrerede. Værktøjskassen som slutprodukt vil være en webbaseret version på Sundhedsstyrelsens hjemmeside. Den vil være klikbar og søgbar – generelt nem at navigere i. Den vil desuden indeholde små guides i stil med de nationale kliniske retningslinjer som ”quick guides”, og det vil være muligt at printe pdf versioner af ’bidder’ af værktøjskassen.

## 4 Fase III – publicering

### 4.1 Indledning

Det er fagkonsulenten, som samler og sammenfatter bidrag fra arbejdsgruppemedlemmer og fra foreliggende sekundærlitteratur til den egentlige løbende tekst i den endelige version af den nationale kliniske retningslinje. Formanden samt de øvrige i sekretariatet for den pågældende NKR herunder metodekonsulenten og projektlederen og evt. Sundhedsstyrelsens sagkyndige rådgiver på området, står til rådighed for sparring med fagkonsulenten.

### 4.2 Format

For at fremme brugervenligheden udarbejdes de nationale kliniske retningslinjer i to forskellige formater, et langt format der indeholder dokumentationen og et kort format (Quick guide)

Quick guiden er en 1-2 sides summarisk oversigt over de vigtigste anbefalinger i den kliniske retningslinje, som præsenteres i et brugervenligt format. Formatet kan evt. lokalt tilpasses den lokale kontekst, som retningslinjen skal implementeres i. De centrale anbefalinger med tilhørende styrkegraduering gengives summarisk i den korte version.

Den lange version udgør den egentlige nationale kliniske retningslinje, som udgives af Sundhedsstyrelsen. Versionen bliver elektronisk tilgængeligt og bruges af dem, som ønsker at orientere sig yderligere i dokumentationen bag den nationale kliniske retningslinje. Rammen for den normale version er 30-50 sider inklusive referencer. Den elektroniske version egner sig til at have liggende på PC, Tablet eller eventuelt i printet version. Den egner sig også til at indgå i regionernes dokumentstyresystemer, som regionerne har indført til de retningsgivende dokumenter der kræves på trin 1 i Den Danske Kvalitetsmodel, version 2.0 standard vedr. udarbejdelse og anvendelse af retningslinjer vedrørende behandling af konkrete patientgrupper.

Sproget og det faglige niveau i NKR skal henvende sig til sundhedsprofessionelle generelt.

### 4.3 Rapportskabelon

Rapporten udarbejdes i overensstemmelse med rapportskabelonen, som findes [her](#)

### 4.4 Høring, peer reviews og godkendelse

NKR sendes til to uafhængige peer reviewere (som udgangspunkt danske eller nordiske eksperter indenfor området). Samtidigt sendes NKR i bred offentlig høring, dvs. retningslinjerne sendes til relevante interessenter vedr. emnet og lægges på den offentlige høringsportal.

Valget af egnede reviewere træffes af NKR sekretariatet efter indstilling fra arbejdsgrupperne, som forelægger emnet så tidligt, at reviewerne kan vælges i god

tid samt at tidspunktet for modtagelse af høringsudkast og afgivelse af reviewet kan fastlægges tidligt i processen. Reviewerne honoreres for arbejdet..

Efter færdiggørelse af den nationale kliniske retningslinje, sendes den til godkendelse i arbejdsgruppen og herefter i nationalt udvalg og styregruppen for NKR. Efter omstændighederne kan denne godkendelse ske enten ved møder eller skriftligt.



## 5 Bilag

### 5.1 Bilag 1 Liste over databaser

#### Obligatoriske informationskilder for nationale kliniske retningslinjer

##### **G-I-N International** (kun SST adgang)

<http://www.g-i-n.net/>

The Guidelines International network, G-I-N, is a global network, founded in 2002. It has grown to comprise 88 organizations and 110 individual members representing 48 countries from all continents (October 2012). The network supports evidence-based health care and improved health outcomes by reducing inappropriate variation throughout the world. G-I-N mission..... to lead, strengthen and support collaboration and work within the guideline development, adaptation and implementation community.

##### **NICE (UK)**

<http://www.nice.org.uk/>

The National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) was set up in 1999 to reduce variation in the availability and quality of NHS treatments and care - the so called 'postcode lottery'.

NICE is here to help those working in the NHS, local authorities and the wider community deliver high-quality healthcare. Developing evidence-based guidelines on the most effective ways to diagnose, treat and prevent disease and ill health. Patient-friendly versions of our guidelines can help educate and empower patients, carers and the public to take an active role in managing their conditions.

##### **National Guideline Clearinghouse (USA)**

<http://guideline.gov/>

NGC is an initiative of the Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), U.S. Department of Health and Human Services. NGC was originally created by AHRQ in partnership with the American Medical Association and the American Association of Health Plans (now America's Health Insurance Plans [AHIP]). The NGC mission is to provide physicians and other health professionals, health care providers, health plans, integrated delivery systems, purchasers, and others an accessible mechanism for obtaining objective, detailed information on clinical practice guidelines and to further their dissemination, implementation, and use.

##### **Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)**

[www.sign.ac.uk](http://www.sign.ac.uk)

The Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) develops evidence based clinical practice guidelines for the National Health Service (NHS) in Scotland. SIGN guidelines are derived from a systematic review of the scientific literature and are designed as a vehicle for accelerating the translation of new knowledge into action to meet our aim of reducing variations in practice, and improving patient-important outcomes.

##### **HTA Database**

<http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/>

The focus of the HTA database is on completed and ongoing health technology assessments from around the world. The HTA database is a valuable source for identifying grey literature as much of the information it contains is generally only available directly from individual funding agencies. Database content is supplied by the 52 members of the International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA) and 20 other HTA organisations around the world. Details of other on-going systematic reviews are also registered on the HTA database.

### **The Cochrane**

<http://www.cochrane.dk/>

The Cochrane Collaboration is an international network of more than 28,000 dedicated people from over 100 countries. We work together to help healthcare providers, policy-makers, patients, their advocates and carers, make well-informed decisions about health care, by preparing, updating, and promoting the accessibility of Cochrane Reviews.

### **SBU, Sverige**

<http://www.sbu.se/sv/>

The Swedish Council on Health Technology Assessment is known internationally by its Swedish acronym, SBU. For more than fifteen years, SBU has stayed on the leading edge of health technology assessment (HTA).

### **Socialstyrelsen, Sverige**

[www.socialstyrelsen.se](http://www.socialstyrelsen.se)

Socialstyrelsen är en statlig myndighet under Socialdepartementet och har en mycket bred verksamhet som rörsocialtjänst, hälso- och sjukvård, hälsoskydd, smittskydd och epidemiologi.

### **Kunnskapscenteret, Norge**

<http://www.kunnskapssenteret.no/>

Kunnskapssenteret ble opprettet i 2004 som en sammenslåing av tre fagmiljøer – Senter for medisinsk metodevurdering (SMM), Stiftelse for helsetjenesteforskning (HELTEF) og Divisjon for kunnskapshåndtering i Sosial- og helsedirektoratet. Bakgrunnen var et behov for å styrke kunnskapsgrunnlaget for faglige beslutninger i helsetjenesten og forvaltningen for i større grad å nå helsepolitiske mål. Kunnskapssenteret er formelt et forvaltningsorgan under Helsedirektoratet, utenmyndighetsfunksjoner.

### **Helsedirektoratet, Norge**

<http://www.helsedirektoratet.no/>

Helsedirektoratet er et fagdirektorat og myndighetsorgan som ligg under og blir etatsstyrt av Helse- og omsorgsdepartementet. Helsedirektoratet har også oppgåver frå Kommunal- og regionaldepartementet.

## **Kommercielle databaser:**

### **Medline**

MEDLINE is the U.S. National Library of Medicine's® (NLM) premier bibliographic database.

MEDLINE is the primary component of PubMed®, part of the Entrez series of databases provided by the NLM National Center for Biotechnology Information (NCBI). Coverage: generally 1946 to the present, with some older material.

### **Embase**

Embase is a biomedical and pharmacological database containing bibliographic records with citations, abstracts and indexing derived from biomedical articles in peer reviewed journals, and is especially strong in its coverage of drug and pharmaceutical research. Coverage 1974-present. Embase is produced by Elsevier

### **Cinahl**

Databasen CINAHL (Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature) indeholder referencer til artikler i sygeplejefaglige tidsskrifter (700 tidsskrifter) og andre sundhedsfaglige tidsskrifter blandt andet indenfor fagene ergoterapi, fysioterapi, jordemoderkundskab, radiografi, og ernæring. Udarbejdes af Cinahl Information Systems (EBSCO)

### **Psyinfo**

The American Psychological Association's PsycINFO® database is the comprehensive international bibliographic database of psychology. Journal coverage, spanning 1806 to present

### **Emnespecifikke kilder:**

Sociological abstract

ERIC

PEDRO

OTSEEKER

O.Lign.

## 5.2 Bilag 2 Søgeprotokol for søgninger vedr. retningslinjer

Projekttitel/aspekt	NKR for..... Søgning efter retningslinjer
Kontakt projektgruppe	
Kontakt søgespecialist	
Refworks login	
Vedhæftede filer	
Senest opdateret	

	Definition
Baggrund	Kort redegørelse for området. F.eks. for sygdommen og dens behandling eller andre relevante parametre.
Søgetermer	Engelske Danske Norske Svenske
Inklusions- og eksklusion-skriterier	Publikationsdato Alder Sprog Publikationstype

### Informationskilder

Databaser	Interface	Dato for søgning
G-I-N International		
NICE (UK)		

National Guideline Clearinghouse (USA)		
Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)		
HTA Databasen (CRD database)		
SBU, Sverige		
Socialstyrelsen, Sverige		
Helsedirektoratet, Norge		
Kunnskapssenteret, Norge		

Medline	OVID	
EMBASE	OVID	
CINAHL	EBSCO	
PSYCINFO	OVID	

### Note

- Subject headings og inklusions- og eksklusionskriterier er tilpasset de enkelte databaser.
- De fundne referencer afleveres så vidt muligt via RefWorks – hvor dubletter så vidt muligt er frasorteret.
- For referencer der ikke er Refworks compatible vælges Word.
- Søgestrategi for hver enkelt database præsenteres – hvis muligt vises det eksplicit hvor mange referencer de enkelte søgeord generere

### Søgestrategi

- Angivelse af relevante søgeord
- Angivelse af OR/AND kombinationer
- Søgestrategi for hver enkelt database præsenteres – hvor det vises eksplicit hvor mange referencer de enkelte søgeord genererer

### 5.3 Bilag 3 Søgeprotokol vedr søgning per fokuseret spørgsmål

Projekttitel/aspekt	NKR for..... Per fokuseret spørgsmål
Kontakt projektgruppe	
Kontakt søgespecialist	
Refworks login	
Vedhæftede filer	
Senest opdateret	

	Definition
Baggrund	De enkelte PICO's ( spørgsmål 1-10)
Søgetermer	Engelske
Inklusions- og eksklusion- skriterier	Publikationsdato  Alder  Sprog  Publikationstype

#### Informationskilder

Databaser	Interface	Dato for søgning
Medline	OVID	
EMBASE	OVID	
THE COCHRANE LIBRARY	INTERNET	
CINAHL	EBSCO	
PSYCINFO	OVID	

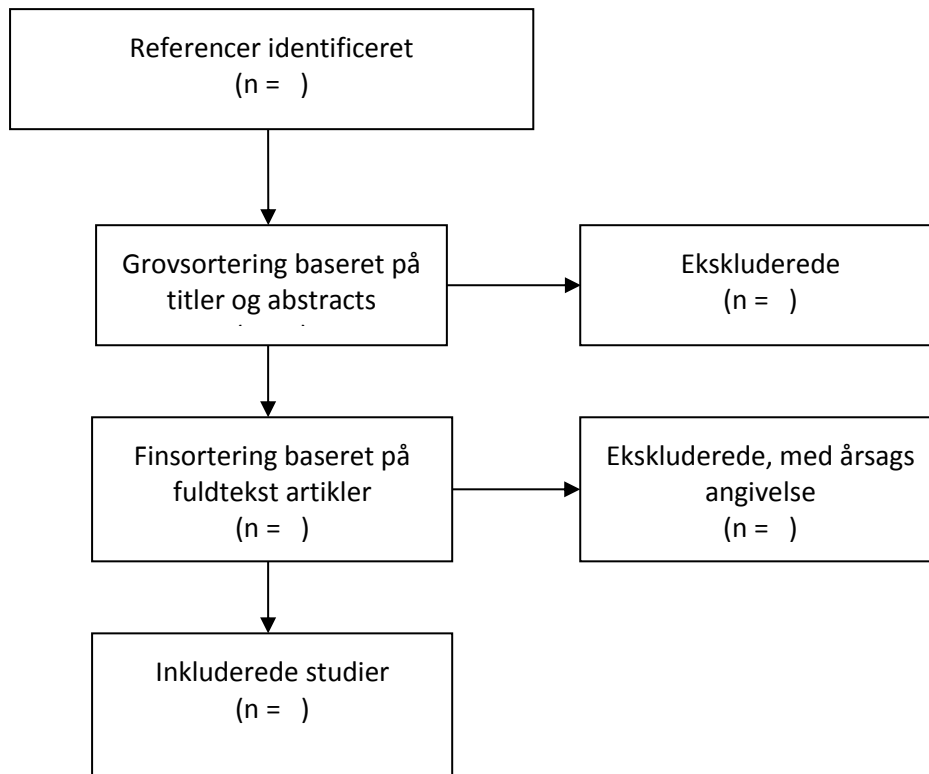
#### Note

- Subject headings og inklusions- og eksklusionskriterier er tilpasset de enkelte databaser.
- De fundne referencer afleveres så vidt muligt via RefWorks – hvor dubletter så vidt muligt er frasortet.
- For referencer der ikke er Refworks compatible vælges Word.
- Søgestrategi for hver enkelt database præsenteres – hvis muligt vises det eksplicit hvor mange referencer de enkelte søgeord genererer

#### Søgestrategi

- Angivelse af relevante søgeord
- Angivelse af OR/AND kombinationer
- Søgestrategi for hver enkelt database præsenteres – hvor det vises eksplicit hvor mange referencer de enkelte søgeord genererer

## 5.4 Bilag 4 Generisk flow diagram





## 5.5 Bilag 5 Generisk tids- og handleplan

### Generisk tidsplan.

Tidsangivelser er omtrentlige og vil afhænge af hvornår der er møder i nationalt udvalg og styregruppe samt ferieperioder og helligdage.

Fase I - Forberedelse		
Hvornår	Hvad	Hvem
2 uger før mødet i nationalt udvalg og styregruppen	Indstillingsnotat af emner skal være færdigt	Sekretariatet
Nationalt udvalg og styregruppe møde	Emner godkendes	Nationalt udvalg og styregruppen
Efter møder i Nationalt Udvalg og Styregruppen	Fagkonsulent og evt. ekstern formand udpeges.  Kommissorium udarbejdes og fremsendes til e-mail godkendelse i Nationalt Udvalg og Styregruppen	Projektleder
Ca. 5 uger efter nationalt udvalg og styregruppe møde	Kommissorium med udpegningsbreve skal være sendt ud til de definerede i kommissoriet med ca. tre ugers frist	Projektleder
1 måned før 1. arbejdsgruppemøde	<i>Deadline for tilbagemelding på deltagere til arbejds- og referencegruppe</i>	
1 måned før 1. arbejdsgruppemøde  Varighed ca. 2 timer	Projektmøde i sekretariatet  På mødet: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Drøftelse af udkast til fokuserede spørgsmål</li> <li>• Fastlæggelse af søgeord for søgning af retningslinjer</li> <li>• Evt. yderligere emneafgrænsning</li> </ul>	Sekretariatet (formand, projektleder, fagkonsulent, metodekonsulent og søgekonsulent)
Perioden mellem projektmødet og 1. arbejdsgruppemøde	Grovsortering af retningslinjer	Fagkonsulent  Sparring med metodekonsulenten
1 uge før 1. arbejdsgruppemøde	Dagsorden med materiale skal være sendt til arbejdsgruppen: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Udkast til fokuserede spørgsmål</li> <li>• Søgeprotokol for baggrundssøgning (udvalgte retningslinjer)</li> </ul>	Sekretariat
FASE 2 – Udarbejdelse		

<b>Varighed ca. 5 timer</b>	<b>1. møde i arbejdsgruppen</b>  Tentativ dagsorden: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Præsentation af rammerne for arbejdet med NKR (metoder, proces og skabelon)</li> <li>• Drøftelse af udkastet til de fokuserede spørgsmål</li> <li>• Præsentation og drøftelse af de udvalgte retningslinjer – mangler der nogle?</li> <li>• Udvalgte retningslinjer fordeles til gennemlæsning og AGREE II vurdering</li> </ul>	Arbejdsgruppen
Fra 1. arbejdsgruppe til 1 uge før 2. arbejdsgruppemøde	AGREE II vurdering af retningslinjer	Fagkonsulenten og arbejdsgruppen
1 uge før 2. arbejdsgruppemøde	Dagsorden med materiale udsendt: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Revideret udkast til fokuserede spørgsmål</li> <li>• Evt søgeprotokollen for baggrundslitteratur (systematiske reviews)</li> </ul>	Sekretariat
<b>4 uger efter 1. arbejdsgruppemøde</b>  <b>Varighed ca. 6 timer</b>	<b>2. møde i arbejdsgruppe og 1. møde i referencegruppen</b>  Arbejdsgruppe deltager i møde med referencegruppe  På referencegruppemødet: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Drøftelse af de fokuserede spørgsmål</li> </ul> På arbejdsgruppemødet: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Status på de fokuserede spørgsmål: afklaring af hvad der evt. ikke kan besvares med de fundne retningslinjer</li> <li>• Præsentation af AGREE II-vurderinger</li> <li>• Endeligt udkast til fokuserede spørgsmål og uddeling af spørgsmål til tovholderfunktion</li> <li>• Monitorering og Peer review</li> </ul>	Arbejdsgruppen
Fra 1. arbejdsgruppe til 1 uge før 3. arbejdsgruppemøde	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Overblik over evidensgrundlaget for de enkelte fokuserede spørgsmål</li> <li>• Eventuelt søgning efter systematiske oversigtsartikler og primær litteratur</li> <li>• Eventuelt vurdering af systematiske oversigtsartikler og primær litteratur</li> </ul>	Sekretariatet  Arbejdsgruppen  (evt. med ekstra metodekonsulenthjælp)
1 uge før 3. arbejdsgruppemøde	Dagsorden med materiale sendes til arbejdsgruppen:	Sekretariat

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Oversigt over den fundne litteratur per fokuserede spørgsmål (retningslinjer, systematiske reviews, evt. primær litt)</li> <li>• Evidensvurdering for nogle fokuserede spørgsmål</li> </ul>	
<b>4 uger efter 2. arbejdsgruppemøde</b> <b>Varighed ca. 5 timer</b>	<b>3. møde i arbejdsgruppen.</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>På mødet:</b> Drøftelse af litteraturvurdering (body of evidence)</li> <li>• Drøftelse af anbefalinger</li> </ul>	Arbejdsgruppen
Fra 1. arbejdsgruppe til 1 uge før 4. arbejdsgruppemøde	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Eventuel vurdering af systematiske oversigtsartikler og primær litteratur</li> <li>• Udarbejdelse af SoF-tabeller (Summary of Findings tabeller = resumé af den systematiske litt.gennemgang)</li> </ul>	Arbejdsgruppen (evt. med ekstra metodekonsulenthjælp)
1 uge før 4. arbejdsgruppemøde	Dagsorden med materiale skal være sendt til hhv. reference- og metodegruppe: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Udkast til NKR</li> <li>• SoF-tabeller</li> </ul>	Sekretariat
<b>6 uger efter 3. arbejdsgruppemøde</b> <b>Varighed ca. 5 timer</b>	<b>4. møde i arbejdsgruppen.</b> <b>På mødet:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Drøftelse af litteraturvurdering (body of evidence)</li> <li>• Drøftelse af anbefalinger</li> </ul>	
Fra 1. arbejdsgruppe til 1 uge før 5. arbejdsgruppemøde	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Eventuelt vurdering af systematiske oversigtsartikler og primær litteratur</li> <li>• Udarbejdelse af SoF-tabeller (Summary of Findings tabeller = resumé af den systematiske litt.gennemgang)</li> </ul>	
1 uge før 5. arbejdsgruppemøde	Dagsorden med materiale skal være sendt til hhv. reference- og metodegruppe: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Udkast til anbefalinger</li> <li>• Udkast til NKR</li> <li>• SoF-tabeller</li> </ul>	Sekretariat
<b>FASE 3 - Publicering</b>		
<b>4 uger efter 4. arbejdsgruppemøde</b> <b>Varighed ca. 6 timer</b>	<b>5. møde i arbejdsgruppe og 2. møde i referencegruppe</b> Referencegruppemødet: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Drøftelse af anbefalinger og udkast til NKR</li> </ul> Arbejdsgruppemødet: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Drøftelse af Summary of Findings tabellerne – hvilke anbefalinger skal NKR indeholde? -</li> </ul>	Arbejdsgruppen

Produkt af møde: en liste over anbefalinger med angivelse af evidens kvalitet <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diskussion af anbefalinger</li> <li>• Diskussion af implementering, monitorering og opdatering</li> </ul>		
3 uger efter 5. arbejdsgruppemøde	NKR færdiggøres	Sekretariatet, fagkonsulent og arbejdsgruppen
Perioden 3 – 6 uger efter 5. arbejdsgruppemøde	NKR er i ekstern høring og til vurdering hos to uafhængige peer reviewere	HØRING
1 uge	Høringssvar gennemgås og NKR'en redigeres	Sekretariat og fagkonsulent
1 uge før 6. arbejdsgruppemøde	Dagsorden med materiale sendes til arbejdsgruppen for endelig godkendelse: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Den endelige NKR redigeret på baggrund af høringssvar</li> </ul>	Sekretariat
<b>2 uger efter høringsfristen</b>	<b>6. møde i arbejdsgruppe</b>  <b>På mødet:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Endelig NKR afstemmes i arbejdsgruppen</li> </ul>	Arbejdsgruppen
2 uger før mødet i nationalt udvalg og styregruppe	NKR sendes til godkendelse i nationalt udvalg og styregruppe	Sekretariat
Umiddelbart efter nationalt udvalg og styregruppe møde, og <b>ca. 1 måned efter 6. møde i arbejdsgruppen</b>	<b>NKR publiceres</b>	Sekretariat
<b>Fase I – Forberedelse</b>		
<b>Hvornår</b>	<b>Hvad</b>	<b>Hvem</b>
2 uger før mødet i nationalt udvalg og styregruppen	Udkast til kommissorium skal ligge færdigt	Projektleder
Nationalt udvalg og styregruppe møde	Kommissorium godkendes	Nationalt udvalg og styregruppen
Umiddelbart efter nationalt udvalg og styregruppe møde	Kommissorium med udpegningsbreve skal være sendt ud til de definerede i kommissoriet	Projektleder
1 måned før 1. ar-	<i>Deadline for tilbagemelding på deltagere til ar-</i>	

bejdsgruppemøde	<i>bejds- og referencegruppe</i>	
1 måned før 1. arbejdsgruppemøde Varighed ca. 2 timer	<p>Projektmøde i sekretariatet</p> <p>På mødet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Drøftelse af udkast til fokuserede spørgsmål</li> <li>• Fastlæggelse af søgeord for søgning af retningslinjer</li> <li>• Evt. yderligere emneafgrænsning</li> </ul>	Sekretariatet (formand, projektleder, fagkonsulent, metodekonsulent og søgespecialist)
Perioden mellem projektmødet og 1. arbejdsgruppemøde	Grovsortering af retningslinjer	<p>Fagkonsulent</p> <p>Sparring med metodekonsulent</p>
1 uge før 1. arbejdsgruppemøde	<p>Dagsorden med materiale skal være sendt til arbejdsgruppen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Udkast til fokuserede spørgsmål</li> <li>• Søgeprotokol for baggrundssøgning (udvalgte retningslinjer)</li> </ul>	Sekretariat
<b>FASE 2 – Udarbejdelse</b>		
<b>Varighed ca. 5 timer</b>	<p><b>1. møde i arbejdsgruppen</b></p> <p>Tentativ dagsorden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Præsentation af rammerne for arbejdet med NKR (metoder, proces og skabelon)</li> <li>• Drøftelse af udkastet til de fokuserede spørgsmål</li> <li>• Præsentation og drøftelse af de udvalgte retningslinjer – mangler der nogle?</li> <li>• Udvalgte retningslinjer fordeles til gennemlæsning og AGREE II vurdering</li> </ul>	Arbejdsgruppen
Fra 1. arbejdsgruppe til 1 uge før 2. arbejdsgruppemøde	AGREE II vurdering af retningslinjer	Fagkonsulenten og arbejdsgruppen
1 uge før 2. arbejdsgruppemøde	<p>Dagsorden med materiale udsendt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Revideret udkast til fokuserede spørgsmål</li> <li>• Evt søgeprotokollen for baggrundslitteratur (systematiske reviews)</li> </ul>	Sekretariat
<p><b>4-6 uger efter 1. arbejdsgruppemøde</b></p> <p><b>Varighed ca. 6 timer</b></p>	<p><b>2. møde i arbejdsgruppe og 1. møde i referencegruppen</b></p> <p>Arbejdsgruppe deltager i møde med referencegruppe</p> <p>På referencegruppemødet:</p>	Arbejdsgruppen

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Drøftelse af de fokuserede spørgsmål</li> </ul> <p>På arbejdsgruppemødet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Status på de fokuserede spørgsmål: afklaring af hvad der evt. ikke kan besvares med de fundne retningslinjer</li> <li>• Præsentation af AGREE-vurderinger</li> <li>• Endeligt udkast til fokuserede spørgsmål og uddeling af spørgsmål til tovholderfunktion</li> <li>• Monitorering og Peer review</li> </ul>	
Fra 1. arbejdsgruppe til 1 uge før 3. arbejdsgruppemøde	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Overblik over evidensgrundlaget for de enkelte fokuserede spørgsmål</li> <li>• Eventuelt søgning efter systematiske oversigtsartikler og primær litteratur</li> <li>• Eventuelt vurdering af systematiske oversigtsartikler og primær litteratur</li> </ul>	Sekretariatet  Arbejdsgruppen  (evt. med ekstra metodekonsulenthjælp)
1 uge før 3. arbejdsgruppemøde	Dagsorden med materiale sendes til arbejdsgruppen: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Oversigt over den fundne litteratur per fokuserede spørgsmål (retningslinjer, systematiske reviews, evt. primær litt)</li> <li>• Evidensvurdering for nogle fokuserede spørgsmål</li> </ul>	Sekretariat
<b>4 uger efter 2. arbejdsgruppemøde</b>  <b>Varighed ca. 5 timer</b>	<b>3. møde i arbejdsgruppen.</b>  <b>På mødet:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Drøftelse af litteraturvurdering (body of evidence)</li> <li>• Drøftelse af anbefalinger</li> </ul>	Arbejdsgruppen
Fra 1. arbejdsgruppe til 1 uge før 4. arbejdsgruppemøde	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Eventuelt vurdering af systematiske oversigtsartikler og primær litteratur</li> <li>• Udarbejdelse af SoF-tabeller (Summary of Findings tabeller = resumé af den systematiske litt.gennemgang)</li> </ul>	Arbejdsgruppen  (evt. med ekstra metodekonsulenthjælp)
1 uge før 4. arbejdsgruppemøde	Dagsorden med materiale skal være sendt til hhv. reference- og metodegruppe: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Udkast til NKR</li> <li>• SoF-tabeller</li> </ul>	Sekretariat
<b>2 uger efter 3. arbejdsgruppemøde</b>  <b>Varighed ca. 5 timer</b>	<b>4. møde i arbejdsgruppen.</b>  <b>På mødet:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Drøftelse af litteraturvurdering (body of evidence)</li> <li>• Drøftelse af anbefalinger</li> </ul>	

Fra 1. arbejdsgruppe til 1 uge før 5. arbejdsgruppemøde	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Eventuelt vurdering af systematiske oversigtsartikler og primær litteratur</li> <li>• Udarbejdelse af SoF-tabeller (Summary of Findings tabeller = resumé af den systematiske litt.gennemgang)</li> </ul>	
1 uge før 5. arbejdsgruppemøde	Dagsorden med materiale skal være sendt til hhv. reference- og metodegruppe: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Udkast til anbefalinger</li> <li>• Udkast til NKR</li> <li>• SoF-tabeller</li> </ul>	Sekretariat
<b>FASE 3 – Publicering</b>		
<b>2 uger efter 4. arbejdsgruppemøde</b>  <b>Varighed ca. 6 timer</b>	<b>5. møde i arbejdsgruppe og 2. møde i referencegruppe</b>  Referencegruppemødet: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Drøftelse af anbefalinger og udkast til NKR</li> </ul> Arbejdsgruppemødet: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Drøftelse af Summary of Findings tabellerne – hvilke anbefalinger skal NKR indeholde? - Produkt af møde: en liste over anbefalinger med angivelse af evidens kvalitet</li> <li>• Diskussion af anbefalinger</li> <li>• Diskussion af implementering, monitorering og opdatering</li> </ul>	Arbejdsgruppen
3 uger efter 4. arbejdsgruppemøde	NKR færdiggøres	Sekretariatet og arbejdsgruppen
Perioden 3 – 6 uger efter 4. arbejdsgruppemøde	NKR er i ekstern høring og til vurdering hos to uafhængige peer reviewere	HØRING
2 uger	Høringssvar gennemgås og NKR'en redigeres	Sekretariat og fagkonsulent
1 uge før 6. arbejdsgruppemøde	Dagsorden med materiale sendes til arbejdsgruppen for endelig godkendelse: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Den endelige NKR redigeret på baggrund af høringssvar</li> </ul>	Sekretariat
<b>2 uger efter høringsfristen</b>	<b>6. møde i arbejdsgruppe</b>  <b>På mødet:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Endelig NKR afstemmes i arbejdsgruppen</li> </ul>	Arbejdsgruppen
2 uger før mødet i nationalt udvalg og styre-	NKR sendes til godkendelse i nationalt udvalg og styregruppe	Sekretariat

regruppe		
Umiddelbart efter nationalt udvalg og styregruppe møde	<b>NKR publiceres</b>	Sekretariat