

## Statusartikel

# Kritisk læsning af kliniske retningslinjer

Jeppe Bennekou Schroll<sup>1, 2, 3</sup>, Britta Tendal Jeppesen<sup>4, 5</sup>, Morten Hylander Møller<sup>6, 7</sup>, Karsten Juhl Jørgensen<sup>1, 2</sup>, Markus Fally<sup>8, 9</sup> & Stig Brorson<sup>10</sup>

1) Cochrane Danmark & Center for Evidensbaseret Medicin Odense (CEBMO), Klinisk Institut, Syddansk Universitet, 2) Open Patient data Explorative Network (OPEN), Odense Universitetshospital, 3) Gynækologisk Obstetrisk Afdeling, Odense Universitetshospital, 4) Future Evidence Foundation, Australien, 5) Monash University, Australien, 6) Afdeling for Intensiv Behandling, Københavns Universitetshospital – Rigshospitalet, 7) Institut for Klinisk Medicin, Københavns Universitet, 8) Afdeling for Lunge- og Infektionssygdomme, Københavns Universitetshospital – Bispebjerg og Frederiksberg Hospital, 9) European Respiratory Society (ERS) Clinical Practice Guidelines Methodology Network, 10) Center for Evidensbaseret Ortopædkirurgi (CEBO), Sjællands Universitetshospital, Køge

Ugeskr Læger 2024;186:V09230579. doi: 10.61409/V09230579

### HOVEDBUDSKABER

- Kliniske retningslinjer og anbefalinger bør basere sig på en systematisk og transparent metode, f.eks. GRADE.
- I udformningen af anbefalingerne bør tiltroen til evidensen, balancen mellem gavn og skade samt patientpræferencer indgå.
- Styrken af hver enkelt anbefaling bør fremgå.

Maya var gravid for første gang og var forventningsfuld og spændt, men også usikker på, hvad der skulle ske. Hun ville helst undgå medicin, men hun vidste, at hun måske ville blive tilbudt igangsættelse, hvis hun gik over terminen. Hun var bange for, om det kunne føre til kejsersnit, hvis hun ikke »var klar« til at føde.

### FORSKNINGSPØRGSMÅL

Påvirker igangsættelse af fødslen i uge 41 risikoen for mor, barn og risikoen for kejsersnit sammenlignet med at lade fødslen gå i gang af sig selv?

### RELEVANT KLINISK REGNINGSLINJE

Verdenssundhedsorganisation WHO lavede i 2022 en klinisk retningslinje om igangsættelse af fødsler, og WHO anbefaler igangsættelse, hvis man »med stor sikkerhed ved, at graviditeten har nået 41 uger« baseret på moderat tiltro til evidensen [1] (se **Tabel 1**). Kriteriet »med stor sikkerhed« er nødvendigt, fordi WHO har hele verden som målgruppe, og lavindkomstlande tilbyder ikke rutinemæssigt terminsbestemmelse med ultralyd. Retningslinjen er skrevet af flere fuldtidsansatte fra WHO med løbende input fra 14 eksperter fra flere forskellige lande. Udvalgte effektmål er præsenteret i en evidensstabel (Tabel 1) og er præsenteret med relativ og absolut risiko samt tiltroen til de enkelte effektmål. Det udgør evidensgrundlaget. Det fremgår, at igangsættelse fører til 19 færre kejsersnit pr. 1.000 igangsættelser, og at tiltroen til dette er moderat.

**TABEL 1** Tilpasset evidens tabel fra WHO's kliniske retningslinje om igangsættelse af fødsel ved og efter termin [1].

Studier, n	Studiedesign	Patienter, n / N (%)		Effekt		Tiltro til estimer
		igangsættelse	afventende	RR (95% KI)	absolut	
<i>Dødsfødsel</i>						
22	RCT	2/9.418 (0,02)	16/9.377 (0,17)	0,3 (0,12-0,75)	1 færre pr. 1.000 (fra 0 færre til 2 færre)	⊕⊕⊕○ Moderat <sup>a</sup>
<i>Kejsersnit</i>						
31	RCT	1.751/10.657 (16,4)	1.935/10.373 (18,7)	0,9 (0,85-0,95)	19 færre pr. 1.000 (fra 9 færre til 28 færre)	⊕⊕⊕○ Moderat <sup>a</sup>
<i>Epiduralbedøvelse</i>						
8	RCT	1.164/2.282 (51)	1.055/2.297 (45,9)	1,09 (0,99-1,2)	41 flere pr. 1000 (fra 5 færre til 92 flere)	⊕⊕○○ Lav <sup>a, b</sup>

KI = konfidens-interval; RCT = randomised controlled trial; RR = relativ risiko.

a) Nedgraderet 1 niveau pga. risiko for bias i de inkluderede studier.

b) Nedgraderet yderligere 1 niveau, da studierne er inkonsistente.

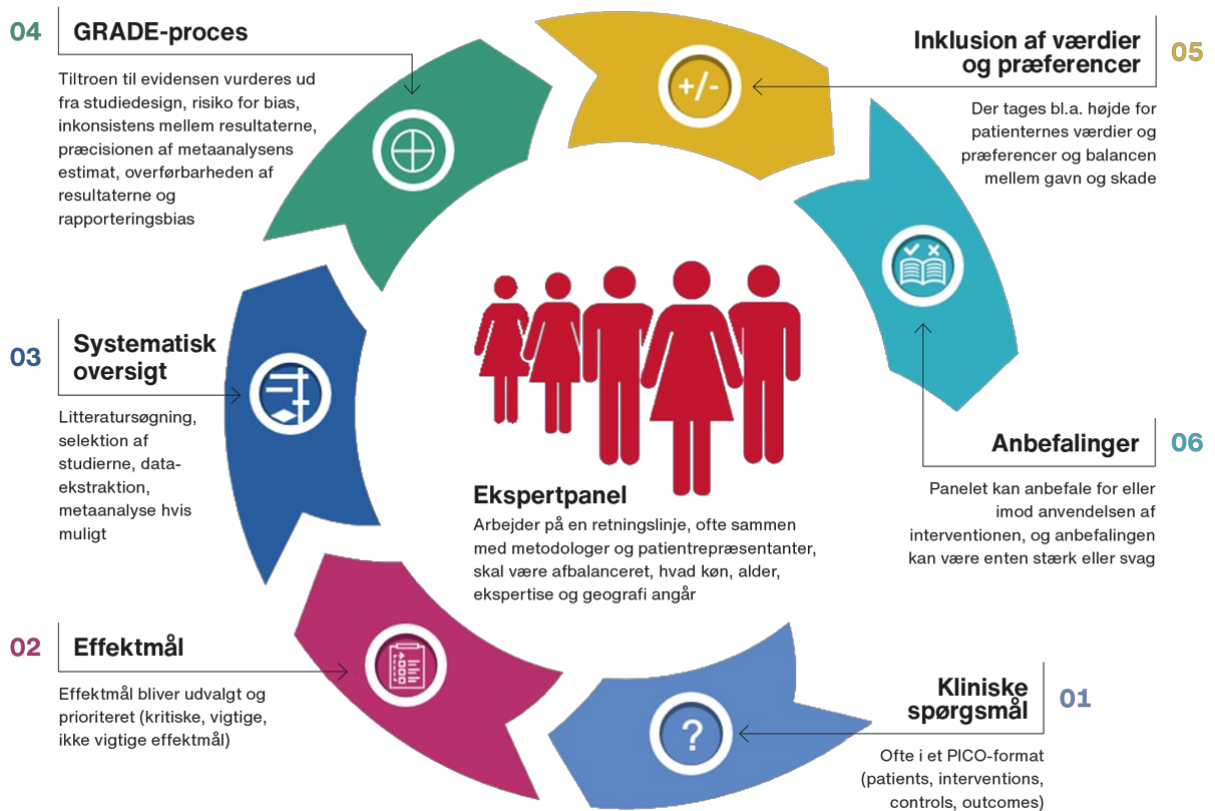
## CENTRALE STUDIEKOMPONENTER

Kliniske retningslinjer skal støtte den sundhedsprofessionelle og patienten i beslutningstagning. De er vigtige, da patienter har en forventning om ensartet evidensbaseret behandling, og fordi det medicinske felt bliver tiltagende komplekst med øget antal behandlingsmuligheder.

Ovenstående igangsættelsesretningslinje er udarbejdet efter Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluations (GRADE)-modellen, som indebærer, at et guidelinepanel har formuleret de relevante kliniske spørgsmål og prioriteret de vigtigste effektmål, herefter foretaget systematiske litteratursøgninger, lagt relevante studiers resultater sammen i en metaanalyse og vurderet tiltroen til evidensgrundlaget. Tiltroen til evidensen vurderes typisk ud fra studiedesign, risiko for bias, inkonsistens mellem studierne resultater, præcisionen af metaanalysens estimat, overførbareheden af resultaterne og rapporteringsbias [2]. Når det er gjort for alle effektmål, kan de præsenteres i en samlet tabel (Tabel 1).

Til sidst formuleres anbefalingerne efter at have afvejet gavnlige og skadelige effekter, hvor høj ens tiltro er til disse, og endelig inddrages patienternes værdier og præferencer [3-6] (Figur 1). Guidelinepanelet kan anbefale for eller imod anvendelse af interventionen (f.eks. igangsættelser), og anbefalingen kan være enten stærk eller svag (Tabel 2).

**FIGUR 1** De enkelte trin i udviklingen af en retningslinje [7].



**TABEL 2** Tiltro til evidens og styrke af anbefaling i henhold til GRADE-modellen. Når styrken og retningen af anbefalingen skal bestemmes, indgår bl.a. balance mellem gavn og skade, tiltroen til evidens samt patientværdier og præferencer.

Grad	Beskrivelse
<i>For hvert effektmål vurderes tiltroen til evidens ...</i>	
Højt (⊕⊕⊕⊕)	Der er høj tiltro til, at den sande effekt ligger tæt på den estimerede effekt
Moderat (⊕⊕⊕○)	Der er moderat tiltro til den estimerede effekt Den sande effekt ligger sandsynligvis tæt på denne, men der er en mulighed for, at den er væsentligt anderledes
Lavt (⊕⊕○○)	Der er begrænset tiltro til den estimerede effekt Den sande effekt kan være væsentligt anderledes end den estimerede effekt
Meget lavt (⊕○○○)	Der er meget ringe tiltro til den estimerede effekt Den sande effekt vil sandsynligvis være væsentligt anderledes end den estimerede effekt
<i>Styrken af anbefaling for hvert effektmål</i>	
Stærk for intervention (↑↑)	De fleste sundhedsprofessionelle vil tilbyde interventionen
Svag/betinget for intervention (↑?)	Den sundhedsprofessionelle skal bistå patienten med at træffe en beslutning De fleste patienter vil ønske interventionen
Svag/betinget imod intervention (↓?)	Den sundhedsprofessionelle skal bistå patienten med at træffe en beslutning De fleste patienter vil afstå fra interventionen
Stærk imod intervention (↓↓)	Den sundhedsprofessionelle vil meget sjældent tilbyde interventionen

GRADE = Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluations.

## KRITISK VURDERING

Kliniske retningslinjer kan støtte kliniske beslutninger, men hvilken klinisk retningslinje skal man vælge? WHO, Dansk Selskab for Gynækologi og Obstetrik, The National Institute for Health and Care Excellence (NICE) og mange flere har lavet kliniske retningslinjer om igangsættelse af fødsler, og nogle gange er anbefalingerne modstridende. Det er altså nødvendigt at vurdere, hvilken klinisk retningslinje man bør støtte sig til i den

specifikke situation.

Der er udviklet tjeklister til at kvalitetsvurdere kliniske retningslinjer [8]. De er omfattende og kan være tidskrævende. Vi fremhæver de ti punkter, vi mener, har størst betydning for kliniske retningslinjers troværdighed [9, 10].

## **Er afsenderen troværdig?**

Kan du finde afsenderens deklaration af interesser og information om, hvordan de har håndteret eventuelle interessekonflikter?

Der findes mange internationale specialeselskaber, som laver retningslinjer, men det kan være svært at gennemskue, om de er uvildige. Dette er relevant, fordi kliniske retningslinjer, som har forfattere med økonomiske interessekonflikter, er mere tilbøjelige til at anbefale en behandling [11]. Selvom afsenderen af en klinisk retningslinje ikke i sig selv siger noget om kvaliteten, så har store internationale organisationer som NICE og WHO ressourcer til grundige systematiske litteraturgennemgange og tværfaglig involvering. Anbefalingerne kan dog ikke altid overføres til danske forhold. Danske specialeselskaber laver retningslinjer, som er målrettet danske forhold, men selskaberne har ikke altid de nødvendige ressourcer og kompetencer.

## **Er det kliniske spørgsmål veldefineret og relevant?**

Hvilket spørgsmål ligger bag anbefalingen, og er det relevant for dine patienter?

Igangsættelse i uge 41 er måske urealistisk i lavindkomstlande, hvor andre områder har højere prioritet. Det er væsentligt, om der er anvendt effektmål, der er relevante for patienterne. F.eks. er de fleste mødre ligeglade med, hvad pH-værdien var i navlestrengsblodet, men går meget op i, at deres barn ikke får varige funktionsnedsættelser.

## **Er relevante interesser inddraget?**

Hvem var med til at udarbejde anbefalingen? Mangler relevante perspektiver? Optimalt set er gruppen af forfattere bredt sammensat på tværs af specialer, køn, baggrund og alder. Det sikrer flere perspektiver, samt at evt. afledte effekter bliver overvejet. Hvis grupperne er meget store, kan det være vanskeligt at opnå konsensus.

Det kan overvejes at inkludere patienter, særligt i forhold til at vurdere, hvilke effektmål der er vigtige. For at sikre bred enighed, øge følelsen af ejerskab og øge chancerne for, at anbefalingerne bliver implementeret, kan retningslinjen sendes i høring.

## **Er metoderne til udvælgelse af studier velbeskrevet og relevante?**

Hvad er anbefalingerne baseret på? Er der søgt bredt og relevant, eller er der kun selekterede referencer?

For at undgå, at forudindtagede holdninger får betydning for konklusionerne, er det vigtigt, at fremgangsmetoden er systematisk, transparent, og at dette er dokumenteret. Det kliniske spørgsmål kan bruges til at etablere en søgestrategi. I kliniske retningslinjer er det tilladt at bruge andre kliniske retningslinjer eller systematiske oversigter. Hvis der ikke er relevante retningslinjer eller oversigter, er næste skridt at søge efter kliniske studier. Hvem – og hvordan studierne udvælges – bør beskrives. Hvis der findes flere studier, skal de så lægges sammen i en metaanalyse, eller planlægges det at præsentere enkelte studier i tabelform (narrativt)? Inkluderes både randomiserede studier og observationelle studier? Sidstnævnte kan være relevant ved sjældne komplikationer.

## **Er der en forbindelse mellem evidens og anbefaling?**

Er det tydeligt, hvilket evidensgrundlag anbefalingerne hviler på? I troværdige retningslinjer er

evidensgrundlaget for hver anbefaling præsenteret.

I WHO's kliniske retningslinje om igangsættelse af fødsler er det angivet, at der formentlig ikke er den store forskel i patientpræferencer i forhold til igangsættelser [1]. Denne præmis er der ikke konsensus om i Danmark, og et forslag om tidligere igangsættelse førte til omfattende debat [12]. Dette understreger, at man ikke kan overføre anbefalinger fra retningslinjer, man ikke deler værdier med. Hvis den kliniske retningslinje er veludført, kan man dog bruge evidensgrundlaget og derefter applicere sine egne værdier (f.eks. egen vurdering af balance mellem gavn og skade) og komme frem til en anbefaling – såkaldt adaptation af en klinisk retningslinje, evt. efter en opdateret litteratursøgning.

### **Blev tiltroen til evidensen vurderet?**

Kan du gennemskue, hvor godt evidensgrundlaget er? Gode kliniske retningslinjer forholder sig kritisk til den inkluderede litteratur. Ældre værktøjer til udvikling af retningslinjer har fokuseret på studiedesign, hvor der er givet mere tiltro til randomiserede studier end observationelle studier [13]. GRADE giver mulighed for, at andre forhold inddrages. Hvis der er risiko for bias, kan tiltroen til effektmålet graderes ned. GRADE lægger op til, at man bedømmer tiltroen til alle studierne samlet og også inddrager præcisionen af effektestimater, om resultaterne er konsistente, resultaternes overførbarhed (svarende forholdene i studiet til den kliniske virkelighed?) og risiko for rapporteringsbias (er alle resultater f.eks. rapporteret?). Hvert effektmål tillægges enten meget lav, lav, moderat eller høj tiltro (Figur 1 og Tabel 2).

### **Er metoderne til at nå frem til anbefalingen velbeskrevet?**

Kan du finde og følge rationale bag anbefalingerne? For at undgå vilkårlighed og bias bør der være en systematisk arbejdsgang for, hvordan evidens omsættes til anbefaling. Hvis retningslinjen har brugt GRADE, vil det indebære, at balance mellem gavn og skade, tiltro til evidensen samt patienternes værdier og præferencer indgår [14]. Anbefalingerne formuleres typisk efter konsensus i guidelinepanelet, men afstemning kan også anvendes.

Det kan ikke undgås, at vurderingen af balancen mellem gavn og skade beror på subjektivitet, og den endelige anbefaling vil være påvirket af bl.a. kultur og ressourcer. Det er derfor afgørende, at processen er transparent, så læserne kan vurdere, om de applicerede værdinormer er gældende i deres situation (og dermed gør anbefalingerne relevante for dem).

### **Er anbefalingerne klare og entydige?**

Efter at have læst anbefalingen er det så klart for dig, præcist hvilken konkret handling der anbefales? WHO-anbefalingen kunne have specificeret, hvordan igangsættelse af en fødsel bør foregå. I WHO-anbefalingen er styrken af anbefaling ikke angivet, men det kan diskuteres, om ordvalget »anbefal« er for stærkt, når tiltroen til evidensen er moderat. GRADE arbejder med stærke og svage anbefalinger. Ved stærke anbefalinger bruges mere bydende sprog (»giv«, »brug«) end ved svage anbefalinger (»overvej«). Stærke anbefalinger anvendes, når der er moderat eller høj tiltro til evidensen, når gavn vurderes væsentligt at opveje skade, og når der er lille variation i patientpræferencer (f.eks. hvis de fleste ønsker igangsættelse).

### **Kan anbefalingerne overføres?**

Er den kontekst, anbefalingerne blev udarbejdet i, tæt nok på din virkelighed?

Har de inkluderede studier i WHO's anbefaling f.eks. igangsat efter regimer, som man kunne forestille sig i Danmark? I Danmark tilbydes kvinder allerede igangsættelse inden uge 42, og derfor vil sammenligningen mellem 41 og afventende til uge 43 ikke svare til aktuel praksis.

### **Er implementeringsstrategi beskrevet?**

Giver retningslinjen dig hjælp til implementering af de konkrete anbefalinger?

Mange kliniske retningslinjer bliver ikke fulgt i klinikken, og der forskes i, hvordan implementering kan forbedres [15, 16]. Komplekse interventioner som f.eks. ændring af tidspunkt for igangsættelse af en fødsel kræver en god implementeringsstrategi for at kunne lykkes. Det kan være relevant at foretage en analyse af mulige barrierer, der kan forhindre indførelse af en ny intervention eller udfasningen af en eksisterende [17].

## DESIGNVARIANTER

Retningslinjer kan være komplekse og tidskrævende at skrive, og derfor er de nogle gange forældede, når de bliver publiceret. En løsning kan være løbende opdateringer i en såkaldt »levende retningslinje« [18, 19]. Den er baseret på en »levende oversigtsartikel«, som løbende opdateres i takt med ny viden på området. Denne tilgang har vist sig hensigtsmæssig til højprioritetsområder under hastig udvikling som f.eks. COVID-19, diabetes, apopleksi og reumatoid arthritis [20-22].

## RAPPORTERINGSRETNINGSLINJER OG CRITICAL APPRAISAL TOOLS

AGREE-2 er en tjekliste med 23 punkter, og den kan bruges til at vurdere kliniske retningslinjer [8]. Det er en udvidelse af ovenstående ti punkter, og en del spørgsmål omhandler metoderne til udvikling af retningslinjen samt spørgsmål, der omhandler rapportering.

## KONKLUSION

Kliniske retningslinjer er troværdige, hvis de er udført systematisk og transparent, f.eks. med GRADE. Interessekonflikter hos forfatterne bør deklarerer og håndteres, og i udformningen af anbefalingerne bør tiltroen til evidensen, balancen mellem gavn og skade samt patientpræferencer indgå.

**Korrespondance** *Jeppe Bennekou Schroll*. E-mail: [jschroll@health.sdu.dk](mailto:jschroll@health.sdu.dk)

**Antaget** 28. november 2023

**Publiceret på** [ugeskriftet.dk](https://ugeskriftet.dk) 5. februar 2024

**Interessekonflikter** Der er anført potentielle interessekonflikter. Forfatternes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på [ugeskriftet.dk](https://ugeskriftet.dk)

**Referencer** findes i artiklen publiceret på [ugeskriftet.dk](https://ugeskriftet.dk)

**Artikelreference** Ugeskr Læger 2024;186:V09230579

doi [10.61409/V09230579](https://doi.org/10.61409/V09230579)

**Open Access** under Creative Commons License [CC BY-NC-ND 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

## SUMMARY

### Critical appraisal of clinical practice guidelines

Jeppe Bennekou Schroll, Britta Tendal Jeppesen, Morten Hylander Møller, Karsten Juhl Jørgensen, Markus Fally & Stig Brorson

Ugeskr Læger 2024;186:V09230579

Ten questions to assess to what degree a clinical practice guideline is likely to be trustworthy: 1) Do the authors

have conflicts of interests? 2) Is the clinical question relevant? 3) Have relevant stakeholders been involved? 4) Have methods for study selection been described? 5) Is there a link between evidence and recommendations (transparent methods)? 6) Has the certainty of evidence been assessed? 7) Have the methods for reaching recommendations been described? 8) Are the recommendations unambiguous? 9) Are the recommendations relevant in your situation? 10) Is there an implementation strategy?

## REFERENCER

1. World Health Organization. WHO recommendations on induction of labour, at or beyond term, 2022. <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240052796> (13. aug 2023).
2. Metodehåndbogen. Model for udarbejdelse af Nationale kliniske retningslinjer, 2017. <https://www.sst.dk/da/udgivelser/2017/metode-og-nkr> (22. aug 2023).
3. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008;336(7650):924-6.
4. Alonso-Coello P, Schünemann HJ, Moberg J et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 1: Introduction. *BMJ*. 2016;353:i2016.
5. Li SA, Alexander PE, Reljic T et al. Evidence to decision framework provides a structured “roadmap” for making GRADE guidelines recommendations. *J Clin Epidemiol*. 2018;104:103-112.
6. Brorson S, Schroll J. Kliniske retningslinjer: principper, typer, udarbejdelse. I: Hróbjartsson A, Lundh A, red. Evidensbaseret medicin. Munksgaard, 2022.
7. Fally M, Nagavci B, Tonia T et al. Real-life evidence in ERS clinical practice guidelines: from foes to friends. *Eur Respir J*. 2021;58(2):2101718.
8. Brouwers MC, Kho ME, Browman GP et al. AGREE II: advancing guideline development, reporting, and evaluation in health care. *Prev Med*. 2010;51(5):421-4.
9. Lima JP, Mirza RD, Guyatt GH. How to recognize a trustworthy clinical practice guideline. *J Anesth Analg Crit Care*. 2023;3(1):9.
10. Institute of Medicine (US) Committee on Standards for Developing Trustworthy Clinical Practice Guidelines; Graham R, Mancher M, Wolman DM et al, red. Clinical practice guidelines we can trust. National Academies Press (US), 2011. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK209539/> (3. sep 2023).
11. Nejstgaard CH, Bero L, Hróbjartsson A et al. Association between conflicts of interest and favourable recommendations in clinical guidelines, advisory committee reports, opinion pieces, and narrative reviews: systematic review. *BMJ*. 2020;371:m4234.
12. Dam H. Gravide betaler en høj pris for at redde få børn, 2019. <https://politiken.dk/debat/kroniken/art7072416/Gravide-betaler-en-h%C3%B8j-pris-for-at-redde-f%C3%A5-b%C3%B8rn> (15. aug 2023).
13. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. Levels of Evidence (March 2009). <https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/oxford-centre-for-evidence-based-medicine-levels-of-evidence-march-2009> (22. aug 2023).
14. Andrews JC, Schünemann HJ, Oxman AD et al. GRADE guidelines: 15. Going from evidence to recommendation—determinants of a recommendation’s direction and strength. *J Clin Epidemiol*. 2013;66(7):726-35.
15. Cabana MD, Rand CS, Powe NR et al. Why don’t physicians follow clinical practice guidelines? A framework for improvement. *JAMA*. 1999;282(15):1458-65.
16. Grimshaw J, Eccles M, Tetroe J. Implementing clinical guidelines: current evidence and future implications. *J Contin Educ Health Prof*. 2004;24 Suppl 1:S31-7.
17. Schroll J, Brorson S. Kliniske retningslinjer: implementering og ændring af rutiner. I: Hróbjartsson A, Lundh A, red. Evidensbaseret medicin. Munksgaard, 2022.
18. Akl EA, Meerpohl JJ, Elliott J et al. Living systematic reviews: 4. Living guideline recommendations. *J Clin Epidemiol*. 2017;91:47-53.
19. Elliott J, Lawrence R, Minx JC et al. Decision makers need constantly updated evidence synthesis. *Nature*. 2021;600(7889):383-385.

20. Cheyne S, Navarro DF, Hille K et al. Methods for living guidelines: early guidance based on practical experience. Paper 1: Introduction. [https://www.jclinepi.com/article/S0895-4356\(22\)00344-4/fulltext](https://www.jclinepi.com/article/S0895-4356(22)00344-4/fulltext) (3. sep 2023).
21. Roche N, Crichton ML, Goeminne PC et al. Update June 2022: management of hospitalised adults with coronavirus disease 2019 (COVID-19): a European Respiratory Society living guideline. *Eur Respir J.* 2022;60(2):2200803.
22. World Health Organization. Therapeutics and COVID-19: Living guideline, 13 January 2023. <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-therapeutics-2023.1> (3. sep 2023).