

Manual för bedömning av risk för bias i randomiserade kontrollerade studier (RCT)

SBU:s översättning och bearbetning av Cochranes ROB-2

UPPDATERAD 2024-02-13

Innehåll

| | |
|--|---|
| Manual för bedömning av risk för bias i randomiserade kontrollerade studier (RCT) | 1 |
| SBU:s översättning och bearbetning av Cochranes ROB-2 | 1 |
| Bakgrund | 3 |
| Några rekommendationer | 3 |
| Bedömning av risk för bias – signalfrågor och domäner | 4 |
| Inledande granskning med screeningfrågor | 4 |
| Mallens struktur | 4 |
| Bedömning av risk för bias – övergripande bedömning | 5 |
| Kort vägledning till bedömning av respektive domän | 5 |
| Frågor om respektive domän | 7 |
| Referenser | 7 |

Bakgrund

Detta är en kortfattad manual för den som använder ROB-2 och behöver information på svenska om mallen och överväganden i användandet. För detaljerade beskrivningar hänvisar vi till längre texter, se [kapitel i Cochranes handbok](#) respektive deras [detaljerade riktlinjer](#).

Mallen är framtagen för att systematiskt och transparent bedöma risk för bias (snedvridning) i randomiserade kontrollerade studier. Cochranes framtagna mall för ändamålet heter *Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2)*. Mallen består av domäner, och varje domän har ett antal signalfrågor som är tänkta att fånga upp olika bias som kan uppkomma i primärstudien upplägg och genomförande.

I mallen och i denna manual används konsekvent begreppet interventioner. Detta ska förstås som en generell term som i specifika översikter kan läsas som insats, behandling eller exponering. Det är fullt möjligt att anpassa mallen med avseende på terminologi för varje unik översikt, i syfte att göra risk för bias-bedömningarna så begripliga som möjligt.

Cochranes mall är uppbyggd för att mäta risk för snedvridning för ett visst *utfall*. Om det i en studie finns flera relevanta utfall bör de bedömas separat. Det kan därmed bedömas olika risk för bias för olika utfall i samma studie.

Det som bedöms är inte studiekvalitet, utan risk för att studiens interna validitet kan vara hotad, och därmed skattningen av effekten av interventionen.

Cochrane har även tagit fram en anpassad version av Rob 2 för crossover-studier samt för klusterrandomiserade studier vilka återfinns på [webbplatsen](#).

Några rekommendationer

Vi rekommenderar att två personer oberoende av varandra gör bedömningen och därefter stämmer av så att bedömningen inte blir personspecifik.

Anpassa mallen vid behov. Signalfrågorna kan dessutom formuleras så att ämnet för översikten nämns i frågan, vilket gör det tydligare och lättare att använda bedömningsmallen.

Varje studie ska noga granskas för sig, men det är angeläget att bedömningen blir likvärdig över samtliga inkluderade studier. Detta är särskilt viktigt att tänka på om olika studiedesigner inkluderas i samma översikt.

Kom ihåg att det slutgiltiga målet för granskningen är att kunna ta ställning till i vilken utsträckning man kan lita på att resultatet är en effekt av interventionen, utan påverkan av andra faktorer. Det är *inte* att hitta fel för att bestraffa studien.

Mallen är utformad för att fånga upp flera olika bias, men slutbedömningen handlar om i vilken utsträckning det finns en *avsevärd* risk för bias. Flera små, i sig obetydliga, identifierade risker bör inte i normalfallet leda till att den övergripande bedömningen landar på hög eller oacceptabelt hög risk.

Om möjligt kan också riktningen på den identifierade risken för snedvridning noteras. Eventuella projektspecifika anpassningar eller avvikelser som görs i granskningsprocessen eller granskningsmallen dokumenteras.

Bedömning av risk för bias – signalfrågor och domäner

Inledande granskning med screeningfrågor

En inledande granskning med följande screeningfrågor utförs med fördel innan en komplett genomgång med mallen, för att på ett enkelt sätt identifiera studier med oacceptabel risk för bias.

1. Är randomiseringen till grupperna otillfredsställande utförd?
(gäller både proceduren och utfallet vid baslinjemätningen)
2. Finns det något övrigt skäl att ta bort studien från vidare granskning?
(till exempel orimliga resultat, olämplig publikationskanal, stark misstanke om oredlighet i forskningen)?

Om svaret är ja på fråga 1 överväg granskning med ROBINS-I, annars tas studien bort från vidare granskning då den bedöms ha en oacceptabel risk för bias. Om svaret är ja på fråga 2 tas studien bort från vidare granskning då den bedöms ha en oacceptabel risk för bias.

Mallens struktur

Mallen har en hierarkisk uppbyggnad: svaren/bedömningarna på de så kallade *signalfrågorna* leder till en bedömning av risk för bias inom en *domän*. Dessa domänbedömningar utgör sedan basen för den *övergripande bedömningen* av risken för bias i ett visst utfall.

Domänen är följande: 1: *Randomisering* 2: *Avvikelse från avsedd intervention*, 3: *Bortfall*, 4: *Mätning*, 5: *Selektiv rapportering*. SBU har dessutom lagt till en ytterligare domän, 6: *Intressekonflikter*.

Tanken är att varje signalfråga bedöms på en fyrgradig skala. Det finns också ett Oklart-alternativ, som endast används när det inte finns tillräckliga uppgifter i studien att kunna göra en bedömning. Några av signalfrågorna ska endast besvaras om svaret på föregående fråga var till exempel "ja" eller "troligen ja". Sedan görs en samlad bedömning inom varje domän om risken för bias. Domänerna har tre bedömningsnivåer i detta steg.

- Låg risk = välgjord RCT-studie utan risker för domänen.
- Måttlig risk = studien har vissa problem i domänen, men de bedöms inte vara allvarliga.
- Hög risk = studien har vissa viktiga problem i domänen.

Cochranes mall presenterar även förslag på hur den totala risken för bias bör bedömas utifrån svaren på varje signalfråga genom flödesscheman. Vi har valt att inte översätta dessa, men de återfinns i den engelska versionen av mallen.

Observera att mallens signalfrågor ibland är vända så att alternativet längst till vänster på skalan ibland innebär risk för bias och ibland ingen risk för bias. För att underlätta bedömningen har svar som medför att det finns risk för bias, eller att det är oklart, genomgående markerats med rött och svar som medför liten eller ingen risk för bias med grönt.

Skriv gärna in kommentarer i fritext-rutan, för att lättare komma ihåg resonemanget som lett fram till bedömningen för domänen.

Bedömning av risk för bias – övergripande bedömning

Avslutningsvis görs en övergripande bedömning av risken för bias för ett visst utfall i studien enligt följande vägledning:

- Låg risk = Låg risk i alla domäner.
- Måttlig risk = studien har vissa problem, men bedöms inte vara allvarliga. Minst en domän med måttlig risk, övriga låg risk.
- Hög risk = studien har vissa viktiga problem. Hög risk i minst en domän, låg eller måttlig i övriga domäner.
- Oacceptabelt hög risk = studien har så allvarliga brister att den inte kan eller bör användas vidare i översikten. Allvarliga brister har identifierats vid inledande screening eller hög risk i flera domäner som sammantaget bedöms vara väldigt allvarliga.

Det finns granskningssituationer där fler än en domän har måttlig risk och vid en samlad bedömning landar den övergripande bedömningen av risk för bias på hög risk. På motsvarande sätt kan flera domäner med hög risk leda till att den övergripande bedömningen landar på oacceptabel risk. Det är viktigt att man inom arbetet med en systematisk översikt är konsekvent i agerandet.

Studier med hög risk och oacceptabel risk ska hanteras på ett konsekvent sätt enligt principer i processbeskrivningar, metodbok och överenskommelser inom projektgruppen.

Kort vägledning till bedömning av respektive domän

Se Cochranes detaljerade riktlinjer för ytterligare information om domänerna och om varje signalfråga.

Domän 1: Risk för bias på grund av randomiseringen

I denna domän bedöms hur randomiseringen genomförts. Syftet med randomiseringen är att såväl kända som okända deltagaregenskaper (confounders) ska fördelas jämnt mellan personer i de olika interventionsgrupperna.

Det är framför allt tre saker som är av intresse.

- Det första är om metoden för randomiseringen är lämplig. Lämpliga metoder är sådana som gör att ordningen genereras slumpmässigt, exempelvis med ett dataprogram eller en slumpstalstabell. Icke lämpliga metoder är exempelvis fördelning baserat på födelsedatum eller veckodatum.
- Det andra är om allokeringen går att förutsäga eller räkna ut innan personer tackat ja till att delta i studien. Om medarbetarna i studien känner till principen bakom randomiseringen uppstår risk för att de kan påverka vilka individer som hamnar i vilka grupper. Det mest effektiva sättet att minska den risken är att randomiseringen genomförs av tredje part.
- Slutligen kan baslinjemätningen användas för att få en uppfattning om hur väl randomiseringen har lyckats. Om det finns stora skillnader mellan grupperna kan randomiseringen ha misslyckats. En överdriven likhet mellan grupperna kan å andra sidan vara tecken på otillbörlig process.

Domän 2: Risk för bias på grund av avvikelser från den avsedda interventionen

Domänen frågar efter systematiska skillnader i hantering av de grupper som jämförs. Har de behandlats och följts på samma sätt utöver den intervention som undersöks? En viktig utgångspunkt är blindning av deltagare och av behandlare: om det saknas kunskapen om grupptillhörighet påverka hanteringen av enskilda deltagare vilket i sin tur kan påverka effekten.

Ordet intervention i signalfrågorna i denna domän avser både den intervention som studeras och jämförelsealternativet.

Domänen skiljer mellan att bedöma avvikelser från den planerade interventionen då syftet med översikten är att undersöka effekten av att:

- allokeras till, och att inleda en insats – i det fallet kan en utredning av andra samtidiga insatser deltagare kan ha fått och om de varit jämnt fördelade mellan grupper vara viktig (*Intention to treat, ITT*). Lämpligt sätt att analysera data i detta fall är enligt intention to treat eller modified intention to treat.
- fullfölja en insats enligt plan – i det fallet är det dessutom viktigt att undersöka följsamheten till den planerade behandlingen (*Per protocol, PP*). Lämpligt sätt att analysera data i detta fall finns närmare beskrivet i en artikel av Hernán och medförfattare (se Referenser).

Domän 3 Risk för bias på grund av bortfall

Domänen avser att fånga upp risken för bias av resultatet på grund av att det fattas data. För att kunna undersöka detta behövs antagandet att resultatet skulle vara utan bias om vi hade haft tillgång till hela materialet, och därefter fundera på vad bortfallet kan påverka och iså fall hur.

Det är framför allt två saker som är av intresse. Det första är om storleken på bortfallet skiljer sig åt mellan interventions- och kontrollgrupperna (snefördelning av bortfall). Det andra är om orsaken till bortfallet skiljer sig åt mellan interventions- och kontrollgrupperna. Detta är av större vikt än själva bortfallsmängden. Hur stort bortfall som är tolerabelt beror på olika faktorer, som till exempel insamlingsmetoder och uppföljningstid, och någon fast gräns kan inte ställas upp. Även små bortfall kan innebära en hög risk om utfallet man undersöker är ovanligt, eller om orsaken till bortfallet är starkt kopplat till interventionen.

Domän 4: Risk för bias på grund av hur utfallen har mätts

Domänen avser att fånga upp risk för bias av resultatet på grund av att utfallet felklassificerats eller mätts på ett felaktigt sätt. Felklassificeringar och mätfel kan vara systematiska och finnas för alla deltagare, vilket inte introducerar bias. Men om det finns skillnader mellan grupperna i hur utfallet klassificerats eller mätts kan bias uppstå. Det kan uppstå genom att de som mätte utfallet hade kännedom om vilken intervention som deltagarna fått (detta gäller särskilt vid subjektiv skattning av utfallet), att olika mät- eller observationsmetoder använts eller om mätfel har ett samband med grupptillhörighet. Blindning av dem som utför mätningen och användande av standardiserade mätinstrument och procedurer minskar risken för bias i utfallsmätningen.

Domän 5: Risk för bias på grund av selektiv rapportering av resultat

Domänen fångar in de situationer där studiernas författare har utfört flera olika analyser och *utifrån kännedom om resultaten* har valt att rapportera de resultat som är statistiskt signifikanta eller på annat sätt möjliggjort publicering. Det bästa sättet att kontrollera om denna bias i rapportering har skett är att jämföra rapporterade analyser och resultat med de som beskrevs i studieprotokollet. Om

ett sådant inte finns kan man läsa i studiens metodavsnitt om vilka analyser författarna ämnade utföra.

Domän 6 Risk för bias på grund av intressekonflikter

Domänen fångar in om författarna har någon form av intressekonflikt som kan leda till att resultaten har snedvridits. Det kan handla om till exempel anställnings- och finansieringsförhållanden, jävsproblematik, egen finansiell vinning. Detta bedöms genom att ta del av "declaration of interests" eller liknande del av den bedömda studien.

Frågor om respektive domän

För de som inte arbetar direkt i pdf-mallen med själva risk för bias-bedömningen, kan det vara praktiskt att kopiera in en fråga per domän i det verktyg som används. Här ger vi förslag på hur frågorna kan vara formulerade (Ja svar på frågorna indikerar låg risk för bias i den domänen):

1. Har författarna hanterat randomiserings-proceduren på ett tillfredsställande sätt?
2. Har författarna hanterat eventuella avvikelser från de avsedda interventionerna på ett tillfredsställande sätt?
3. Har författarna hanterat eventuell bortfallsproblematik på ett tillfredsställande sätt?
4. Har författarna hanterat eventuella problem med mätning av utfall(en) på ett tillfredsställande sätt?
5. Har författarna rapporterat resultaten utifrån protokoll eller analysplan?
6. Deklarerar författarna att de är fria från intressekonflikter som kan påverka utfallet?

SBU:s modifieringar i den svenska översättningen

I den svenska översättningen av ROB-2 har SBU gjort följande modifieringar eller tillägg:

- lagt till oacceptabelt hög risk för bias som ett alternativ till övergripande bedömning
- lagt till två inledande screeningfrågor
- lagt till en domän om intressekonflikter.

Referenser

Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, Cates CJ, Cheng H-Y, Corbett MS, Eldridge SM, Hernán MA, Hopewell S, Hróbjartsson A, Junqueira DR, Jüni P, Kirkham JJ, Lasserson T, Li T, McAleenan A, Reeves BC, Shepperd S, Shrier I, Stewart LA, Tilling K, White IR, Whiting PF, Higgins JPT. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2019; **366**: l4898.

Higgins JPT, Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Hróbjartsson A, Boutron I, Reeves B, Eldridge S. A revised tool for assessing risk of bias in randomized trials In: Chandler J, McKenzie J, Boutron I, Welch V (editors). *Cochrane Methods*. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 10 (Suppl 1). [dx.doi.org/10.1002/14651858.CD201601](https://doi.org/10.1002/14651858.CD201601).

Hernán MA, Robins JM. Per-protocol analyses of pragmatic trials. *N Engl J Med*. 2017;377(14):1391-8.