

Manual för bedömning av risk för bias i icke-randomiserade studier av interventioner (NRSI)

SBU:s översättning och bearbetning av Cochranes ROBIS-I tool

UPPDATERAD 2024-02-13

Innehållsförteckning

Manual för bedömning av risk för bias i icke-randomiserade studier av interventioner (NRSI)....	1
Bakgrund	3
Studiedesigner.....	3
Inledande arbete	3
Några rekommendationer.....	4
Bedömning av risk för bias – signalfrågor och domäner.....	4
Inledande granskning med screeningfrågor.....	4
Mallens struktur	5
Bedömning av risk för bias – övergripande bedömning	6
Kort vägledning till bedömning av respektive domän.....	6
Domän 1: Risk för bias på grund av confounding.....	6
Domän 2: Risk för bias på grund av selektion av deltagare in i studien.....	7
Domän 3: Risk för bias på grund av oklar klassificering av interventioner	7
Domän 4: Risk för bias på grund av avvikelser från den avsedda interventionen	7
Domän 5: Risk för bias på grund av bortfall	8
Domän 6: Risk för bias på grund av hur utfallen har mätts.....	8
Domän 7: Risk för bias på grund av selektiv rapportering av resultat	8
Domän 8: Risk för bias på grund av intressekonflikter.....	8
Frågor om respektive domän	9
SBU:s modifieringar i den svenska översättningen.....	9
Referenser	9

Bakgrund

Detta är en kortfattad manual för den som använder ROBINS-I 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 studier som jämför olika undersökningsgrupper med varandra, men som saknar randomiserad allokering till grupperna. Ett sammanfattande namn för dessa studiedesigner är *Non-Randomized Studies of Interventions, NRSI*. Cochranes framtagna mall för ändamålet heter *Risk Of Bias In Non-randomized Studies of Interventions (ROBINS-I)*. Mallen består av domäner, och varje domän har ett antal signalfrågor som är tänkta att fånga upp olika bias som kan uppkomma i 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.

Studiedesigner

Mallen är en bred mall, tänkt att kunna användas för att bedöma risk för bias i ett flertal studietyper. Randomiserade kontrollerade studier (RCT) bedöms med Cochranes RoB2-mall som finns på svenska på [SBU:s webb](#). Renodlade exponeringsstudier bedöms med särskild mall. Alla andra designer där en effekt av en intervention eller annan insats studeras är tänkta att kunna bedömas med ROBINS-I-mallen. I de detaljerade riktlinjerna anger Cochrane-organisationen följande designer: främst kohortstudier, kvasirandomiserade prövningar och andra designer där det finns en samtidig kontroll. Dessutom nämns fall/kontroll-studier, tvärsnittsstudier, avbrutna tidsserier och kontrollerade före/efter-designer. De granskade studiernas data kan uppkomma i interventionsstudier men även hämtas från register.

Det finns större utrymme för bias i icke-randomiserade studier än det gör i RCT-studier, främst pga confounding (förväxlingsfaktorer, även kallade påverkansfaktorer). Också selektionsbias och klassificeringsbias kan spela stor roll. Detta hanteras i domäner 1–3. Dessutom finns, precis som i RCT-studier, möjlighet till risk för bias också i bedömningsmallens övriga domäner.

Inledande arbete

I riktlinjerna och i sin handbok för systematiska översikter beskriver Cochrane att bedömningen kräver både metodologisk och ämnesmässig expertis. Man föreslår en stegvis arbetsgång.

- Formulera en tydlig frågeställning för översikten, inklusive de utfall som är av intresse.

- Diskutera inom projektgruppen vilka studiedesigner som kommer att vara aktuella i den systematiska översikten. Identifiera de domäner där risk för bias typiskt kan föreligga.
- Skissa på en tänkt idealstudie eller målstudie ("target trial"); en RCT-studie med hög intern validitet. Detta är en rent hypotetisk studie som inte begränsas av faktiska resurser eller etiska överväganden. Tanken är att avsteg från denna idealstudie är det som kan fångas upp av domänerna i bedömningsmallen. (Om i princip inga viktiga avsteg kan hittas, föreligger alltså en låg risk för bias.)
- Gör en lista över viktiga confounders som förekommer inom det aktuella ämnesområdet. Diskutera inom gruppen vilka av dessa som är så allvarliga att de bör hanteras i risk för bias-bedömningen.
- Gör en lista över samtidiga interventioner som kan vara aktuella, och som skulle kunna påverka resultaten om de fördelats olika mellan jämförelsegrupperna.

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, så att de domäner som är av vikt för en viss studiedesign inkluderas och de som inte är av vikt exkluderas. 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. Den inledande övningen i att konstruera en idealstudie är ett stöd i strävan efter likvärdighet i bedömningarna.

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. Har författarna inte gjort någon (eller tillräcklig) kontroll av confounding (störfaktorer)?

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 någon av screeningfrågorna 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.

Domän 1: *Confounding*, Domän 2: *Selektion* och Domän 3: *Klassificering*, är viktiga för bedömning av bias i NRSI-studier. Tillsammans tar dessa tre domäner hand om alla de risker som hör ihop med att deltagare inte har randomiserats till grupperna. Dessa domäner är alltså annorlunda än för randomiseringsdomänen vid bedömning av RCT-studier. Det är också främst dessa domäner som kan innebära utmaningar vid bedömning av icke-randomiserade interventionsstudier. Vi rekommenderar att de som utför risk för bias-bedömningarna noggrant sätter sig in i vad dessa domäner avser att fånga in, och diskuterar i grupp hur de olika källorna till bias kan komma in i det aktuella översiktsarbetet. Alla studiedesigner har sina svagheter och är olika känsliga för eventuella brister i studiens utförande.

De övriga domänerna i mallen – dvs de som fångar risk för bias på grund av 4: *Avvikelse från avsedd intervention*, 5: *Bortfall*, 6: *Mätning*, 7: *Selektiv rapportering* – är i huvudsak likadana som för bedömning av RCT-studier. SBU har dessutom lagt till en ytterligare domän, 8: *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 fyra bedömningsnivåer i detta steg. *De gånger där den samlade bedömningen hamnar på "oacceptabelt hög nivå" i en domän kan studien tas bort från vidare bedömning.*

För varje domän finns nivåer specificerade på risken för bias:

- Låg risk = jämförbar med en välgjord RCT-studie 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.
- Oacceptabelt hög risk = studien har så allvarliga brister i domänen att den inte bidrar med tillförlitlig kunskap om interventionen.

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 = jämförbar med en välgjord RCT-studie. 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. Oacceptabelt hög risk i minst en domän.

Det finns granskningsituationer 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

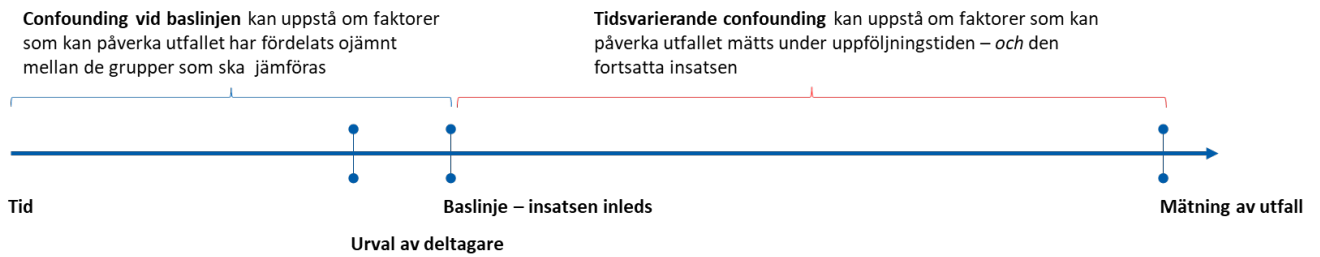
Se Cochranes detaljerade riktlinjer för ytterligare information om domänerna och om varje signalfråga.

Domän 1: Risk för bias på grund av confounding

I denna domän bedöms hur väl confounders har hanterats i studien. En confounder är en påverkansfaktor som är prognostisk för det utfall som mäts i studien och som samtidigt kan kopplas till grupptillhörighet. Om sådana riskfaktorer hos deltagare fördelats olika mellan de grupper som jämförs kan de snedvrider studiens resultat.

Cochrane skiljer mellan confounding som uppstår vid baslinjen och tidsvarierande confounding. *Risk för confounding vid baslinjen* är ett generellt problem i studier som saknar randomiserad fördelning till de grupper som jämförs. *Risk för tidsvarierande confounding* behöver undersökas i studier som följt deltagare i enlighet med den insats de faktiskt fått, i stället för en på förhand bestämd grupptillhörighet och insats. Tidsvarierande confounding kan uppstå om förändringar av insatsen (som avbrott, behandlingsbyten eller dosjusteringar) kan ha påverkats av faktorer som mätts under uppföljningstiden, efter baslinjen. Se Figur 1.

Figur 1. Bias kan uppstå om confounders fördelas ojämnt mellan de grupper som jämförs. Det kan inträffa vid gruppindelningen, men i vissa fall även under studiens gång.



Domän 2: Risk för bias på grund av selektion av deltagare in i studien

Domänen avser att fånga upp risken för att resultatet är snedvridet på grund av att urvalet av deltagare består av en selektion av alla relevanta deltagare. Selektionsbias uppstår om det finns ett samband mellan det selekterade urvalet och interventionen, och om sambandet också påverkar utfallet. Detta kan inträffa om primärstudien författare har selekterat bort relevanta deltagare på grund av faktorer som inträffat eller mätts efter baslinjen, eller om tiden under uppföljningen varierar mellan deltagare.

Ett exempel på risk för selektionsbias är en studie av balansträning för att förebygga fallolyckor bland äldre där det efter en tid framgår att deltagare med tidigare skador och artros har svårt att genomföra träningsprogrammet. Om författarna då i analysen väljer att exkludera data för alla deltagare som inte är helt friska i interventionsgruppen riskerar man betydande selektionsbias. Detta för att interventionsgruppen förlorar data för de deltagare som har lägst möjlighet att ta till sig interventionen.

Domän 3: Risk för bias på grund av oklar klassificering av interventioner

En förutsättning för att kunna jämföra interventions- och kontrollgrupper är att dessa är väl definierade. Annars kan deltagarna klassificeras fel vilket, om det skett på ett systematiskt sätt, kan leda till bias. Problemet uppstår främst i retrospektiva studier där bristen på definition kan påverka möjligheten att säkert bestämma till vilken grupp en deltagare ska räknas. Ett sätt att undvika detta problem är att information om klassificeringen av interventionen om möjligt samlas in när intervention inleds och att denna information är väl rapporterad.

Domän 4: 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 kan kunskapen om grupptillhörighet påverka hanteringen av enskilda deltagare vilket i sin tur kan påverka effekten.

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*).
- fullfölja en insats enligt plan – i det fallet är det dessutom viktigt att undersöka följsamheten till den planerade behandlingen (*Per protocol, PP*).

Domän 5: 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 i så 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 (snedfördelning 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 6: 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 mätfelen har ett samband med gruppstillhörighet. Blindning av dem som utför mätningen och användande av standardiserade mätinstrument och procedurer minskar risken för bias i utfallsmätningen.

Domän 7: 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 8: 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 tagit hand om eventuell confounding-problematik på ett tillfredsställande sätt?
2. Har författarna hanterat eventuell selektionsbias på ett tillfredsställande sätt?
3. Har författarna hanterat eventuella problem med klassificering av interventioner på ett tillfredsställande sätt?
4. Har författarna hanterat eventuella avvikelser från de avsedda interventionerna på ett tillfredsställande sätt?
5. Har författarna hanterat eventuell bortfallsproblematik på ett tillfredsställande sätt?
6. Har författarna hanterat eventuella problem med mätning av utfall(en) på ett tillfredsställande sätt?
7. Har författarna rapporterat resultaten utifrån protokoll eller analysplan?
8. Deklarerar författarna att de är fria från intressekonflikter som kan påverka utfallet?

SBU:s modifieringar i den svenska översättningen

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

- lagt till två inledande screeningfrågor
- lagt till en domän om intressekonflikter.

Referenser

Sterne JAC, Hernán MA, McAleenan A, Reeves BC, Higgins JPT. Chapter 25: Assessing risk of bias in a non-randomized study. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.3 (updated February 2022). Cochrane, 2022. Available from www.training.cochrane.org/handbook.

Sterne JAC, Higgins JPT, Elbers RG, Reeves BC and the development group for ROBINS- I. Risk Of Bias In Non-randomized Studies of Interventions (ROBINS-I): detailed guidance, updated 12 October 2016. Available from <http://www.riskofbias.info> [accessed 2023-06-26]