

Instruktion för granskning av exponeringsstudier

UPPDATERAD 2021-09-22

Granskningsmallen för exponeringsstudier är framtagen internt på SBU, utifrån erfarenheter från flera olika projekt med exponeringsdata. Mallen är uppbyggd på samma sätt som SBU:s övriga mallar, det vill säga den bygger på domäner med underliggande stödfrågor. **Denna granskningsmall bör ses som grundmall som kan justeras för att passa frågeställningarna i det aktuella projektet.**

Bedömningen kan underlättas om man först överväger hur en ideal studie för frågeställningen skulle se ut. En ideal studie för frågeställningen, där hänsyn har tagits till alla viktiga confounders (även kallade förväxlingsfaktorer eller störfaktorer) och risken för bias (systematisk snedvridning av resultaten) är låg i alla domäner, kan användas som en tänkt guldstandard. Bedömningen sätts sedan i relation till denna ideala studie.

Innan man börjar granska studier ska projektgruppen ha övervägt risker för selektionsbias. Detta bör göras redan i samband med relevansgranskningen. Man behöver också komma fram till vilka confounders¹ som är viktiga inom området. Man bör också klargöra vilka av dessa confounders som absolut behöver beaktas om en studie inte ska bedömas ha en oacceptabelt hög risk för bias vad gäller confounding. Observera att detta är mycket projektspecifikt.

¹ För definition av confounders, se SBU:s metodbok eller liknande litteratur. Confounders är att betrakta som en form av risk för bias.

Kommentar 1: I exponeringsstudier förekommer alltid en stor mängd confounders. Ibland justerar granskade studier för väldigt många (risk för överjustering), och ibland bara för några få, eller inga alls. Vilka confounders som en specifik studie tittar på kan också variera (olika för olika studier inom samma projekt). Projekten måste vanligen hantera en blandning mellan ojusterade och justerade data. Det är viktigt att projektgrupperna har diskuterat detta noggrant och tänkt igenom hur man vill hantera detta inom respektive projekt innan granskning påbörjas.

Kommentar 2: I projekt som undersöker samband, men inte kausalitet, är confounders av mindre betydelse än i projekt där man undersöker effektmått, alternativt kausala samband.

Steg i granskningen

Formuläret består av sex huvudfrågor (domäner) som täcker olika aspekter av risk för bias.

Bedöm risken för varje domän

Till hjälp för bedömningen finns frågor, med upp till fem svarsalternativ: ja, troligen ja, troligen nej, nej samt information saknas. En del frågor ska endast besvaras under vissa omständigheter, till exempel om svaret på föregående fråga var ”Ja” eller ”Troligen ja”.

Med svaren på frågorna som grund görs sedan en bedömning av i vilken utsträckning det finns en risk för *betydelsefull* snedvridning för domänen ifråga. En stor risk för en mycket liten påverkan behöver alltså inte betraktas som ”allvarlig risk för snedvridning”.

Risken klassificeras som låg, måttlig, hög eller oacceptabelt hög. Om studien har så allvarliga problem i en domän att bedömningen är oacceptabelt hög risk så tas studien bort från fortsatt granskning och analys.

Om möjligt ska riktning och storlek av risken för bias uppskattas

Den sista frågan för varje domän gäller riktning och storlek av risken för bias, vilket kan vara svårt att bedöma. För några domäner går det att uppskatta om en systematisk snedvridning leder till att man över- eller underskattar effekten.

Kommentar: Man ska endast besvara frågan om riktning och storlek på en eventuell bias om man kan göra en välgrundad bedömning. Annars lämnas frågan obesvarad.

Slutligen bedöms den övergripande risken för bias

I ett sista steg bedöms risken för bias totalt sett. Svartalternativen är desamma som för de enskilda domänerna. I ROBIS-mallarna räcker det att en domän bedöms ha hög risk för bias för att risken sett över alla domäner ska betraktas som allvarlig. Detta kan vara svårt att förhålla sig till när det gäller exponeringsstudier, och undantag kan behöva göras för till exempel bortfallsdomänen.

Kommentar 1: Frågan om det totala övergripande risken för utfallsmåttet ska besvaras först efter att alla domänerna har bedömts. Observera dock att denna fråga numera ligger först i granskningsmallen. Detta på grund av att flera användare påpekat att de vill kunna se det övergripande resultatet direkt, utan att behöva bläddra igenom hela mallen för att hitta det.

Kommentar 2: I vissa projekt med exponeringsstudier har bortfallsdomänen undantagits i helhetsbedömningen, så att hög risk för bortfall inte automatiskt lett till att den totala övergripande risken bedömts som hög. Detta har att göra med de svårigheter som kan finnas med att bedöma bortfall i vissa exponeringsstudier. Osäkerheter vad gäller bortfall kan istället hanteras vid till exempel bedömningen av tillförlitlighet med GRADE.

Detaljerad vägledning för bedömning av de olika domänerna

Domän 1. Bias från confounding

Frågor

En första uppgift är att titta på vilka confounders som studien mätt och med vilka mätmetoder. Notera om några av de confounders som identifierats i projektet (till exempel i projektplanen) inte finns med i studien. Notera om mätmetoderna kan anses vara reliabla och valida.

Kommentar: Innan denna domän besvaras behöver projektgruppen ha diskuterat igenom hur projektet förhåller sig till confounding, vilka confounders som är viktiga inom området, och en eventuell gräns för vad som absolut ska finnas med för att en studie inte ska bedömas ha hög risk för bias vad gäller confounding.

1.1. Den första frågan är en övergripande bedömning av hur stor risken för confounding är.

1.2. Den andra frågan gäller om metoderna för att mäta confounders i studien är valida och reliabla. Om författarna inte har någon referens till uppgifter om reliabilitet och validitet bör man ta med i bedömningen hur subjektivt måttet är.

1.3. Lämpliga metoder för att kontrollera för uppmätta confounders är till exempel stratifiering, regression, matchning, standardisering och invers probabilitetsviktning. Det underliggande antagandet för att frågan ska besvaras med ”ja” är att det inte finns någon kvarstående känd eller icke mätt confounding.

1.4. Ibland kan exponering variera över tid. Vanligen gäller bedömningen om exponeringen bara finns vid baslinjen, varierar över tid eller bådadera. Observera att om syftet endast är att utvärdera effekter av att utsättas för en exponering eller inte, så påverkas risken enbart av exponering vid baslinjen, och variation över tid är ointressant.

Kommentar 1 (exempel): en individ som röker vid baslinjen och ingår i den exponerade gruppen rökare, men under uppföljningstiden slutar röka, alternativt ökar sin cigarettkonsumtion kraftigt. Om man bara vill titta på effekten av att individen har exponerats för tobaksrök eller inte så spelar variationen i exponeringsgrad inte någon roll, utan endast baslinjedata för exponeringen är intressant. Om man däremot vill titta på en pågående exponering under en längre tid (till exempel arbetsmiljöexponering av kemikalier) kan variationer i exponeringsgrad över tid vara relevanta. Det kan då vara relevant att titta på hur länge man har exponerats, dos-risk samband etc.

Kommentar 2: Man bör ta ställning till om exponeringen är något så när stabil över tid. Om den inte är stabil över tid ökar risken för bias. Saknas upprepade mätpunkter som visar på hur exponeringen varierar över tid är detta dock svårt att bedöma.

Klassificering av övergripande risk för bias

Grad av risk	Motivering
Låg	Bedöms som tillräckligt likvärdig med optimal studie.
Måttlig	Viss confounding kvarstår, men inte på ett sådant sätt att det förväntas ha en stor betydelse för tolkningen av resultaten. Eller Resultaten är rättvisande utifrån den aktuella frågeställningen.
Hög	Åtminstone en känd viktig confounder var inte mätt eller kontrollerad på ett för studien lämpligt sätt. Eller Reliabilitet eller validitet för mätning av en viktig confounder var så låg att allvarlig kvarstående confounding kan förväntas.
Oacceptabelt hög	Analysen har inte justerat för projektets kritiska confounders.

Domän 2. Bias från exponering

En förutsättning för att kunna jämföra olika exponering eller för att kunna studera hur olika exponeringsnivåer påverkar utfall är att exponeringen är väl definierad och beskriven. Otydligheter kan leda till bias i hur deltagarna klassificeras. För exponeringar som utvärderas på individnivå kan det till exempel behövas information om kontext och sammanhang, dos, frekvens, intensitet och timing.

Kommentar 1: Bedöm på vilket sätt studien har hanterat exponering och vilka mätmetoder som använts. Är exponeringsdata insamlade med subjektiva eller objektiva metoder? Är exponeringen mätt på samma sätt för alla individer/grupper/observationer? Är det tydligt var gränsen går mellan att vara exponerad och icke-exponerad, och kan den gränsen sägas vara väl underbyggd? Notera om mätmetoderna kan anses vara reliabla och valida.

Kommentar 2: Många exponeringar är egentligen gradskillnader. Då behöver man bedöma om det föreligger en rimlig kontrast mellan exponeringsgrupp och jämförelsegrupp.

Frågor

2.1. Den första frågan handlar om risk för felklassificering. Kan till exempel exponerade individer misstas för icke-exponerade eller tvärtom? Felklassificering kan också uppstå om klassificeringen i olika jämförelsegrupper (exponerade/icke-exponerade; olika grader av exponerade) baseras på karakteristika hos deltagarna *efter* det att studien påbörjats, det vill säga då urvalet relateras till både exponering och utfall.

Kommentar: Till exempel: hur mycket ska man röka för att räknas som exponerad för tobaksrök? Här finns risk för att individer som exponeras för samma dos tobaksrök räknas som kontroller i vissa fall och som exponerade i andra. Denna kommentar kan även vara relevant för fråga 2.2.

2.2. Den andra frågan gäller om definitionen av grupperna kan ha påverkats av kännedom om utfallet. Relevant om grupperna definierats *efter* att utfallet är känt.

Kommentar: Denna fråga går att kontrollera om studien till exempel har ett publicerat protokoll.

2.3. Den tredje frågan gäller om metoderna för att mäta exponeringen i studien är valida och reliabla. Om författarna inte har någon referens till uppgifter om reliabilitet och validitet bör man ta med i bedömningen hur subjektivt måttet är.

2.4. Den fjärde frågan gäller om exponeringen var väl definierad avseende dos, intensitet, varaktighet och frekvens. När är man exponerad? Finns det till exempel något "cut-off"-värde på en kontinuerlig skala? I vilken omfattning/dos är man exponerad? Hur ofta förekommer exponeringen? Hur länge kan man vara exponerad?

Kommentar: Vissa exponeringsstudier kan ha empiriskt skattade mått på exponeringar, baserat på någon form av index. Det finns också exponeringsstudier där exponeringsgraden inte är förutbestämd. Projektgruppen behöver avgöra om fråga 2.4 är tillämpbar för det aktuella projektet.

Klassificering av övergripande risk för bias

Grad av risk	Motivering
Låg	Likvärdig med optimal studie (tydligt vilka grupper som är exponerade och hur stor exponeringen är i respektive grupp). Ingen risk att exponeringen varierar över tid.
Måttlig	Den uppmätta exponeringen kan skilja sig från den sanna exponeringen (exempelvis vid subjektiv skattning). Och Mätmetoderna har tillräcklig reliabilitet och validitet för den aktuella frågeställningen.
Hög	Exponeringen är inte klart definierad (till exempel på grund av otydligt avgränsade grupper, eller recall bias). Eller Exponeringen beror i hög grad på information som kan ha påverkats av kunskap om utfallet (risk vid till exempel fallkontroll- och tvärsnittsstudier).
Oacceptabelt hög	Extremt hög risk för felklassificering beroende till exempel på grund av ovanligt stark recall bias.

Domän 3. Bortfall

Bedömningarna baseras i möjligaste mån på samma överväganden som för randomiserade studier. Se dock ”Kommentar 2” under rubriken ” Slutligen bedöms den övergripande risken för snedvridning” i inledningen till denna vägledning.

Kommentar 1: Vad som räknas som stort bortfall är projektspecifikt. Denna domän kan ofta vara svårbedömd i exponeringsstudier. Ibland förekommer högt bortfall på grund av att deltagare faller bort (till exempel i en kohortstudie där personer kan flytta eller hoppa av studien) eller på grund av många saknade data/låg svarsfrekvens i enskilda frågor. En rekommendation kan därför vara att fokusera framförallt på om det finns selektivt bortfall, dvs där bortfallet skiljer sig mellan grupperna.

Kommentar 2: Ibland kan studiepopulationen vara definierad på ett sådant sätt att inget bortfall finns. Studiepopulationer och data som kommer från register är till exempel ofta definierade utifrån att det finns värden på exponering och utfall för alla individer. Frågan är då om detta gör att resultaten blir svåra att generalisera. Om sådana problem finns kan avdrag göras i GRADE på grund av brister i överförbarhet.

Frågor

3.1. Den första frågan är en övergripande bedömning av hur stor risken är för att ett eventuellt bortfall ska ha påverkat utfallet av studien.

Kommentar: Om man besvara denna fråga med ”nej” eller ”troligen nej” innebär det att de övriga frågorna (3.2 och 3.3) i denna domän också är ”nej” eller ”troligen nej”, och inte behöver besvaras ytterligare. Om man däremot inte besvarat 3.1 med ”nej” eller ”troligen nej” så kan man i de följande frågorna specificera var bristerna finns. Detta är tänkt som en hjälp för att lättare kunna bedöma hur stor bristernas påverkan på den totala risken för bias från bortfall är.

3.2. Den andra frågan gäller om bortfallet är skevt fördelat mellan grupperna, vilket kan leda till snedvridning av resultaten.

Kommentar: Denna fråga är inte relevant för studier som saknar kontrollgrupp.

3.3. Den tredje frågan, om lämpliga metoder har använts för att ta hänsyn till och bedöma bortfallet, handlar om ifall bortfallet har hanterats på ett tillfredsställande sätt.

Kommentar: Vad som är ett tillfredsställande sätt att hantera bortfallet för studier inom projektet bör diskuteras med sakkunniga innan bedömning påbörjas. Som exempel kan nämnas imputerade data eller bortfallsanalyser.

Klassificering av övergripande risk för bias

Grad av risk	Motivering
Låg	Bortfallet är obetydligt eller bedöms inte påverka utfallet. Och Bortfallet får inte ha något samband med exponeringen.
Måttlig	Bortfallet är måttligt och orsakerna till bortfall av deltagare skiljer sig något mellan grupperna. Och Analysen har sannolikt inte tagit bort risken för bias pga. bortfall.
Hög	Bortfallet är högt och orsakerna till bortfallet skiljer sig avsevärt mellan grupperna. Och Avsaknad av fullständiga data hanterades på ett icke tillfredsställande sätt.

Domän 4. Mätning av utfallet

Bedömningarna baseras i möjligaste mån på samma överväganden som för randomiserade studier.

Kommentar 1: Om man besvarar fråga 4.1, 4.2 eller 4.3 med ”Nej” eller ”Troligen nej” besvaras fråga 4.4. Om man däremot inte besvarat 4.2 och 4.3 med ”Nej” eller ”Troligen nej” så kan man i fråga 4.4 notera om man tror att dessa brister har någon faktisk påverkan på resultatet.

Kommentar 2: Om det är subjektiva utfallsmått som ska bedömas, där studie-deltagare själva gjort bedömningarna, är det viktigt att ta hänsyn till om deltagarna kan ha påverkats av vetskapen om exponeringen.

Frågor

4.2. Den andra frågan gäller om datainsamlingen har skett på olika sätt i grupperna. Till exempel om kontrollgruppens resultat har samlats in digitalt med enkäter medan den exponerade gruppen har intervjuats under besök på vårdcentral.

Klassificering av övergripande risk för bias

Grad av risk	Motivering
Låg	Likvärdig med optimal studie (helst randomiserad). Metoder för mätning av utfallet var jämförbara över exponeringsgrupperna/kontrollgrupperna samt mellan olika mätningar.
Måttlig	Det uppmätta utfallet kan skilja sig från det sanna utfallet (exempelvis på grund av subjektiv skattning). Eller Utfallsmåttet påverkas marginellt av att deltagarna känner till exponeringstillhörigheten.
Hög	Det fanns ett samband mellan mätfel och exponeringstillhörighet. Eller De metoder som användes för att mäta utfallet var inte jämförbara över exponeringsgrupperna/ mellan olika mätningar. Eller Utfallet bedömdes med icke-reliabla och/eller icke-valida metoder.

Domän 5. Selektiv rapportering

Frågor

Selektiv rapportering är avgränsad till att gälla resultat som är tillräckligt rapporterade för att estimatet ska kunna inkluderas i en (meta)syntes. Utfall som inte är tillräckligt redovisade betraktas som del av publikationsbias och tas lämpligen upp i samband med GRADE-bedömningen.

Domänen tar upp selektiv rapportering av:

- resultat från mätning med en metod när flera metoder har använts eller bara en del av mätpunkterna redovisas;
- en specifik analys från multipla analyser. Resultaten väljs från exponeringseffekter/samband som beräknats på flera sätt, till exempel med olika justeringar;
- resultat för utvalda subgrupper och inte för hela kohorten.

Kommentar 1: Svårbedömd domän för exponeringsstudier. Det kan finnas flera analysmöjligheter och kanske inget självklart svar på hur data bör analyseras. Resultat kan också redovisas för en bestämd tidsperiod, den tid för vilken man har data, och det är svårt att bedöma om det fanns mer data över annan tidsperiod. Också svårt att veta om andra skalor använts.

Kommentar 2: För att man ska kunna besvara frågan säkert behöver man ha tillgång till protokoll och analysplan. I vissa fall kan man dock lita på resultaten fullt ut ändå, till exempel om studien presenterar även icke-signifikanta resultat (tyder på att man inte endast har valt ut signifikanta resultat och presenterat dem). Hur ett specifikt projekt ska hantera detta behöver diskuteras med sakkunniggruppen innan bedömningar påbörjas.

Kommentar 3: Fråga 5:2 och 5:3 kan sammanfattas till ”Bedömer du att det finns risk för selektiv rapportering?” alternativt ”Redovisas studiens resultat för samtliga analyser?”.

Klassificering av övergripande risk för bias

Grad av risk	Motivering
Låg	De utfall och analyser som rapporterats och använts ska överensstämma med vad som i förväg specificerats i ett tillgängligt protokoll eller en statistisk analysplan. Eller Den frågeställning som bedöms antas inte vara känslig för selektiv rapportering.
Medelhög	Mätningar och analyser är klart definierade och det finns ingen indikation på selektion av rapporterad analys från multipla analyser.
Hög	Utfallen rapporteras på ett sätt i metoddelen och på ett annat sätt i resultatdelen av texten, eller skiljer sig åt mellan olika publikationer av studien. Eller Kohort eller subgrupp är vald från en större grupp och förefaller rapporteras på grund av sitt resultat.

Domän 6. Jäv/intressekonflikter

Kommentar: Här kan man behöva ta hänsyn till olika projektspecifika förhållanden. För att bedöma detta kan man ha stor hjälp av sakkunniga på området.