

Bilaga 2. Granskningsmallar

Granskningsmallar och checklistor för bedömning av studier

Kommentar till generella granskningsmallar som stöd för bedömning av studiernas metodologiska kvalitet

Granskning av studiernas metodologiska kvalitet har gjorts med hjälp av granskningsmallar som utarbetats i samarbete med professor Olof Nyrén vid Karolinska Institutet.

Syftet med mallarna/checklistorna är att minska risken för inter- och intrabedömarvariation. Granskning av studiernas metodologiska kvalitet med hjälp av mallarna underlättar även vid den sammanfattande bedömningen av den övergripande kvaliteten på inkluderade studier.

Mallarna är specifika för olika typer av studiedesign (se nedan).

- A. Mall för randomiserade kontrollerade prövningar (RCT)
- B. Mall för observationella kohortstudier (eller kontrollerade kliniska prövningar utan randomisering)
- C. Mall för fallkontrollstudier (eller tvärsnittsstudier)
- D. Mall för systematiska översikter
- E. Mall för utvärdering av diagnostiska test.

Mallarna är uppbyggda i tre separat delar med specifika vägledande frågor som rör väsentliga aspekter på extern validitet, intern validitet respektive precision (se bilagda mallar). Utfallet av frågorna kan poängsättas. Brister renderar minuspoäng. Dessa minuspoäng adderas och summan översätts till övergripande poäng enligt nedan. Detta förfarande är främst att känna som stöd vid granskningsproceduren.

Extern validitet

Den externa validiteten värderas enligt följande skalsteg:

Skalsteg	
0	Klar extern validitet (otvetydigt generaliserbar till en oselektad patientpopulation)
1	Troligen extern validitet (troligen generaliserbarhet)
3	Osäker extern validitet
5	Extern validitet kan ej bedömas

Granskningsmallarna ger specificerade frågor om väsentliga aspekter på valbarhet/patientrekrytering och exklusioner (se nedan).

Intern validitet

På samma sätt värderas den interna validiteten med följande skalsteg:

Skalsteg	
0	Utmärkt intern validitet (så gott som utan systematiska fel och effektblandning)
1	God intern validitet (smärre anmärkningar utan avgörande betydelse)
2	Acceptabel intern validitet ("godkänd med anmärkningar")
4	Osäker intern validitet ("gränsfall")
10	Oinformativ eller missvisande

Även här kan bedömaren använda specificerade frågor som ledning för bedömning och räkna samman "minuspoäng" som sedan adderas och omräknas i övergripande internt validitetspoäng enligt Tabell 1.

När en studie har en svår brist i något av respektive studiedesigns avgörande grunddrag (till exempel irrelevant utfallsvariabel, >30 procent bortfall under uppföljningen i en randomiserad prövning, kontrollpersoner som inte representerade samma population som fallen – eller kontrollurval som inte var oberoende av exponeringsstatus – i en fallkontrollstudie) leder denna brist till att studien exkluderas oavsett poäng i övrigt.

Precision

Studiernas statistiska precision bedömdes enligt följande skalsteg:

Skalsteg	
0	Överlagd och tillräcklig samplestorlek
2	Oklart om samplestorlek var adekvat
4	Sannolikt underdimensionerad studie

Till bedömarens hjälp finns även här specificerade frågor med ”minuspoäng” som summerades och översätts till övergripande precisionspoäng enligt Tabell 1.

Slutligen adderas de domänspecifika (extern validitet, intern validitet, statistisk precision) poängen samman i en totalscore för studien. För principerna för sammanfattning av studiernas kvalitetspoäng se Tabell 1.

Tabell 1 Principer för sammanfattning av studiers kvalitetspoäng: Randomiserade kliniska prövningar (RCT), observationella kohortstudier (eller kontrollerade kliniska studier utan randomisering), fall–kontrollstudier och tvärsnittsstudier.

	Över- gripande poäng	”Minuspoäng” på specificerade designfrågor (se nedan)			
		RCT	Kohort	Fall– kontroll	Tvärsnitts- studie
Extern validitet					
Klar*	0	0	0	0	0
Trolig	1	1	1	1	1
Osäker	3	2–3	2–3	2–3	2–3
Ej bedömbär	5	≥4	≥4	≥4	≥4
Intern validitet					
Utmärkt	0	0–1	0–1	0–2	0–1
God	1	2–4	2–3	3–4	2–3
Acceptabel	2	5–7	4–6	5–7	4–5
Osäker	4	8–10	7–9	8–10	6–8
Oinformativ/missvisande	10	>10	≥10	≥10	≥9
Statistisk precision					
Överlagd och tillräcklig	0	0–1	0–1	0–1	0–1
Osäkert adekvat	2	2–3	2–3	2–3	2–3
Sannolikt underdimensionerad	4	≥4	≥4	≥4	≥4

* För definitioner, se text.

Granskning av studier av diagnostiska test

Studier av precision (accuracy) och prediktiv förmåga hos diagnostiska test bedömdes i princip enligt QUADAS-mallen (Whiting P et al BMC Med Res Methodology 2003) (se nedan).

Granskning av hälsoekonomiska studier

Kvalitetsbedömningen görs med hjälp av SBU:s checklista för hälsoekonomiska studier, som bygger på Drummond och medarbetare 1997 (se nedan).

Hög kvalitet	Adekvat frågeställning, design, redovisning av alternativ, samt uppfyller minst 80 procent av övriga kriterier
Acceptabel kvalitet	Adekvat frågeställning, design, redovisning av alternativ, samt uppfyller 50–80 procent av övriga kriterier
Ej acceptabel kvalitet	Adekvat frågeställning, design, redovisning av alternativ, samt uppfyller mindre än 50 procent av övriga kriterier

Granskningsmall

First author:

Title:

Journal:

Year:

Volume:

Issue:

First page:

Last Page:

1. Type of study

- RCT → Section A
- Controlled trial without randomization → Section B
- Observational cohort study → Section B
- Case-control study → Section C
- Cross-sectional study (exposure and outcome measured simultaneously) → Section C
- Case series
- Case report
- Ecological study
- Other:

2. Type of report

- Full paper in peer reviewed journal
- Full paper in book or other type of report
- Abbreviated paper in meeting proceedings or similar publication
- Abstract only
- Other:

3. Language

- English
- Scandinavian
- German
- French
- Other:

Section A (randomized clinical trial)

External validity

Short form answer:

- Clear external validity (0)
- Probable external validity (1)
- Uncertain external validity (3)
- External validity cannot be assessed (5)

**If uncertain, answer questions under Item 1.
Otherwise go to Internal validity (after Item 1)**

1. Accrual of study subjects

- a. Eligibility/inclusion criteria clearly stated (eg, if trial of treatment of a specified disease, is the definition acceptable)?
 - Yes = 0
 - No = 2
- b. Consecutive eligible subjects?
 - Yes = 0
 - No = 1
 - Not stated = 1
- c. Numbers and reasons for non-participation given?
 - Yes = 0
 - No = 2
- d. Exclusion criteria clearly stated and acceptable?
 - Yes = 0
 - No = 2
- e. Are numbers of excluded persons given by reason (as prescribed in the CONSORT statement)?
 - Yes = 0
 - No = 2

Total sum of section 1

0 = Clear external validity

1 = Probable external validity

2–3 = Uncertain external validity

≥4 = External validity cannot be assessed

Internal validity

Short form answer:

- Excellent internal validity (0)
- Good internal validity (1)
- Acceptable internal validity (2)
- Uncertain internal validity (4)
- Uninformative due to flawed internal validity (10)

**If uncertain, answer questions under Items 2–9.
Otherwise go to Precision (after Item 9)**

2. Treatment/exposure assignment

- a. Were details about randomization procedure given?
 - Yes = 0
 - No = 1
- b. Could the randomization be manipulated?
 - Yes (eg, tossing of coin or throwing of dice) = 1
 - No (eg, opaque envelopes, computer-generated list kept by others than investigators) = 0
- c. Did randomization lead to unpredictable treatment assignment?
 - Yes = 0
 - No, treatment could potentially be deduced in some or all = 2
- d. Were there exclusions/withdrawals after randomization?
 - Yes = 2
 - No = 0

3. Comparability of groups

- a. Was there an account of the comparability of groups with regard to all conceivable factors that might affect the outcome?
 - Yes = 0
 - No = 1
- b. Were there any important differences?
 - Yes = 2
 - No = 0
 - No data given = 0 (already scored under 3a)

- c. Were any attempts in the analysis phase to adjust for imbalances between treatment arms with regard to important determinants for the outcome (eg, through multi-variate modelling)?
- Not needed (no important imbalances) = 0
 - Yes = -1 (subtract 1 if you scored 2 under 3b)
 - No, despite a need = 1

4. Blinding

- a. Were there any attempts to blind the patients/investigators to treatment allocation?
- No (open study) = 2
 - Only study subjects were blinded (single-blind) = 1
 - Blinding only of investigators who evaluated the outcome ("blind observer") = 0
 - Double-blind = 0
 - Triple-blind (breaking of the code first after completion of all analyses) = 0
- b. Was there any reason to believe that the blinding had failed (eg, due to characteristic side-effects of active treatment or dissimilarities of active and reference tablets)?
- Yes = 1
 - No = 0
- c. Was the blinding tested (eg, through asking the subjects at the end of the study what they believed they had received)?
- Yes = 0
 - No = 0

5. Compliance

- a. Was there any account of the completeness of treatment/compliance?
- Yes = 0
 - No = 2
- b. Was the completeness acceptable (>80% of the subjects receiving >80% of the prescribed treatment)?
- Yes = 0
 - No = 3
 - Completeness/compliance data not given = 0 (scored under 5a)

6. Drop-outs/losses to follow-up

- a. Was there an account of the numbers of subjects who dropped out (and the reasons for dropping out)?
- Yes = 0
 - No = 3
- b. What was the drop-out rate?
- <10% = 0
 - 10–19% = 2
 - 20–29% = 3
 - ≥30% → study is deemed uninformative, excluded
 - Drop-out rate not stated = 0 (scored under 6a)

7. Evaluation of outcome

- a. Was there an acceptable definition of the outcome?
- Yes = 0
 - No = 3
- b. Was the outcome clinically relevant?
- Yes = 0
 - Of questionable relevance = 2
 - Irrelevant → study is deemed uninformative, excluded
- c. Was the reporter of the outcome (eg, the investigator, the study subject) unaware of the treatment given?
- Yes = 0
 - No = 2
- d. Are there reasons to believe that there might have been misclassification of the outcome (eg, due to retrospective reporting over too long periods)?
- Yes = 1
 - No = 0

8. Evaluation of side-effects

- a. Was there acceptable reporting of side effects?
- Yes, with open-ended questions = 0
 - Yes, with fixed response alternatives = 0
 - Yes, response alternatives not stated = 0
 - No = 3

9. Analysis

- a. Was the main outcome variable defined in advance and was the conclusion of the study based on the analysis of this variable?
 - Yes = 0
 - No (or not mentioned in the report) = 2
- b. Was there a prior hypothesis?
 - Yes = 0
 - No (or not mentioned in the report) = 1
- c. Were the secondary variables defined in advance?
 - Yes = 0
 - No (or not mentioned in the report) = 1
 - Not applicable, there was no secondary outcome variable = 0
- d. Were all randomized subjects included in the analysis and retained in the treatment arm to which they were initially allocated (“intention-to-treat analysis”)?
 - Yes = 0
 - No = 4

Total sum of Items 2–9 (internal validity)

0–1 = Excellent internal validity

2–4 = Good internal validity

5–7 = Acceptable internal validity

8–10 = Uncertain internal validity

≥10 = Uninformative due to flawed internal validity

Precision

Short form answer:

- Premeditated and sufficient study size (0)
- Sample size of uncertain adequacy (2)
- Probably underpowered study (4)

If uncertain, answer questions under Items 10–11

10. Smallest clinically relevant effect

- a. Was the smallest clinically relevant effect defined?
 - Yes = 0
 - No = 1

- b. Was the stated smallest clinically relevant effect reasonable?
- Yes = 0
 - No = 1
 - Not defined = 0 (scored under 10a)

11. Study power

- a. Were the deliberations behind the sample size decision clearly described?
- Yes = 0
 - No = 2
- b. What was the power to detect a reasonably-sized smallest clinically relevant effect?
- Not stated because there was a strong and statistically significant effect = 0
 - $\geq 90\%$ = 0
 - 80–89% = 1
 - 70–79% = 2
 - $< 70\%$ = 3
 - Not stated despite a non-significant finding = 4

Total sum of Items 10–11 (precision)

0–1 = Premeditated and sufficient study size

2–3 = Sample size of uncertain adequacy

≥ 4 = Probably underpowered study

Section B (observational cohort study or controlled clinical trial without randomisation)

External validity

Short form answer:

- Clear external validity (0)
- Probable external validity (1)
- Uncertain external validity (3)
- External validity cannot be assessed (5)

**If uncertain, answer questions under Item 1.
Otherwise go to Internal validity (after Item 1)**

1. Accrual/selection of study subjects

- a. Was the studied exposure well defined (eg, if follow-up of a specified disease, is the definition of the disease acceptable)?
 - Yes = 0
 - No = 2
- b. Eligibility/inclusion criteria clearly stated?
 - Yes = 0
 - No = 1
- c. Consecutive eligible subjects included?
 - Yes = 0
 - No = 1
 - Not stated = 1
- d. Numbers and reasons for non-participation given?
 - Yes = 0
 - No = 1
- e. Exclusion criteria clearly stated and acceptable?
 - Yes = 0
 - No = 1
- f. Are numbers of excluded persons given by reason (as prescribed in the CONSORT statement)?
 - Yes = 0
 - No = 1

Total sum of section 1

0 = Clear external validity

1 = Probable external validity

2–3 = Uncertain external validity

≥4 = External validity cannot be assessed

Internal validity

Short form answer:

- Excellent internal validity (0)
- Good internal validity (1)
- Acceptable internal validity (2)
- Uncertain internal validity (4)
- Uninformative due to flawed internal validity (10)

**If uncertain, answer questions under Items 2–6.
Otherwise go to Precision (after Item 6)**

2. Exposure assessment

- a. Was the studied exposure satisfactorily measured/recorded?
- Yes = 0
 - Yes, with minor criticism = 1
 - No = 3
- b. Were all in the exposed group really exposed?
- Yes = 0
 - Yes, probably = 1
 - No, probably not = 2
 - No = 2
- c. Were all in the reference category really unexposed?
- Yes = 0
 - Yes, probably = 1
 - No, probably not = 2
 - No = 2

3. Comparability of groups/selection bias/confounding

- a. Was there an account of the comparability of groups with regard to factors that might conceivably affect the outcome (potential confounding factors)? (If only one cohort was studied and compared with the background population or historical controls – was there data to support the comparability with the reference category).
- Yes = 0
 - No = 3
- b. Did the investigators consider all important potential confounding factors (potential confounding factors = factors that are independent causes of/risk factors for/protective factors against the outcome, AND not a link in the causal chain between the studied exposure and the outcome)?
- Yes = 0
 - Probably = 1
 - No = 3
 - No data given = 0 (already scored under 3a)
- c. Were the relevant confounding factors satisfactorily measured/recorded?
- Yes = 0
 - Yes, with minor criticism = 1
 - No = 3
- d. Were the potential confounding factors unevenly distributed among exposed and /non-exposed/ reference group (confounding arises if factors described under 3b are unevenly distributed among exposed and unexposed [ie, linked to the exposure])?
- Yes = 2
 - No = 0
 - No data given = 0 (already scored under 3a)
- e. Were attempts in the analysis to adjust for imbalances between exposure groups with regard to potential confounding factors (eg, through restriction, stratified analyses, or multivariate modelling)?
- Not needed (no important imbalances) = 0
 - Yes = -2 (subtract 2 if you scored 2 under 3d)
 - No, despite a need = 2

4. Evaluation of outcome, ascertainment/detection bias

- a. Was there an acceptable definition of the outcome?
- Yes = 0
 - No = 3

- b. Was the outcome clinically relevant?
 - Yes = 0
 - Of questionable relevance = 2
 - Irrelevant → study is deemed uninformative, excluded
- c. Were the evaluators of the outcome aware of exposure status of the cohort members?
 - Yes = 1
 - Probably = 1
 - No = 0
- d. Was there any reason to believe that there was important ascertainment/detection bias (eg, exposure linked to smoking, and smoking, in turn, linked to higher frequency of health care visits, and thus a more intense surveillance)?
 - Yes = 2
 - No = 0

5. Losses to follow-up

- a. Was there an account of the numbers of subjects who were lost to follow-up?
 - Yes = 0
 - No = 3
- b. What proportion was lost to follow-up?
 - <10% = 0
 - 10–19% = 1
 - 20–29% = 2
 - 30–39 = 3
 - ≥40% → study is deemed uninformative, excluded
 - Proportion not stated = 0 (scored under 5a)

6. Analysis

- a. Was the main outcome variable defined in advance and was the conclusion of the study based on the analysis of this variable?
 - Yes = 0
 - No (or not mentioned in the report) = 1
- b. Was there a prior hypothesis?
 - Yes = 0
 - No (or not mentioned in the report) = 1
- c. Was the statistical method adequate?
 - Yes = 0
 - No = 3

Total sum of Items 2–6 (internal validity)

0–1 = Excellent internal validity

2–3 = Good internal validity

4–6 = Acceptable internal validity

7–9 = Uncertain internal validity

≥10 = Uninformative due to flawed internal validity

Precision

Short form answer:

- Premeditated and sufficient study size (0)
- Sample size of uncertain adequacy (2)
- Probably underpowered study (4)

If uncertain, answer questions under Items 7–8

7. Smallest clinically relevant effect

- a. Was the smallest clinically relevant effect defined?
 - Yes = 0
 - No = 1
- b. Was the stated smallest clinically relevant effect reasonable?
 - Yes = 0
 - No = 1
 - Not defined = 0 (scored under 10a)

8. Study power

- a. Were the deliberations behind the sample size decision clearly described?
 - Yes = 0
 - No = 2
- b. What was the power to detect a reasonably-sized smallest clinically relevant effect?
 - Not stated because there was a strong and statistically significant effect = 0
 - ≥90% = 0
 - 80–89% = 1
 - 70–79% = 2
 - <70% = 3
 - Not stated despite a non-significant finding = 4

Total sum of Items 7–8 (precision)

0–1 = Premeditated and sufficient study size

2–3 = Sample size of uncertain adequacy

≥4 = Probably underpowered study

Section C (case-control or cross-sectional studies)

External validity

Short form answer:

- Clear external validity (0)
- Probable external validity (1)
- Uncertain external validity (3)
- External validity cannot be assessed (5)

**If uncertain, answer questions under Item 1.
Otherwise go to Internal validity (after Item 1)**

1. Type of cases studied

- a. Was there an acceptable definition of the outcome (that rendered subjects case/control status)?
 - Yes = 0
 - No = 2

- b. Did the studied cases correspond to cases in the population to which the investigators wished to generalise their findings?
 - Yes = 0
 - Yes, probably = 1
 - No, probably not = 2
 - No, definitely not = 3

Total sum of section 1

0 = Clear external validity

1 = Probable external validity

2–3 = Uncertain external validity

≥4 = External validity cannot be assessed

Internal validity

Short form answer:

- Excellent internal validity (0)
- Good internal validity (1)
- Acceptable internal validity (2)
- Uncertain internal validity (4)
- Uninformative due to flawed internal validity (10)

**If uncertain, answer questions under Items 2–6.
Otherwise go to Precision (after Item 6)**

2. Study base (NOTE, not relevant to cross-sectional studies; if so, skip 2–3)

The study base is defined as the group of people (the “virtual cohort”) who – if they developed the outcome condition – would necessarily have become cases in the study.

- a. Was the study base (the “virtual cohort” [a defined source population followed for a defined time period] *that generated the cases*) well defined (geographically, age-wise, gender, other characteristics)?
- Yes, quite clear (eg, an already established cohort, or definition through an existing, well-functioning population register) = 0
 - Yes, reasonably (eg, hospital-based study with strict catchment areas and no important selections of cases or controls) = 1
 - Yes, probably (eg, hospital-based study without clear catchment areas, and/or inability to rule out some less important selection among cases and/or controls; control selection via random digit dialing or through neighbourhood controls whereupon some minor mismatch [for instance socioeconomic] between cases and controls might have occurred) = 2
 - No, it is impossible to tell if the cases and controls come from the same study base and if there are important selection mechanisms for either of these categories = 4
- b. Are the cases representative of all cases in the study base?
- Yes, they represent all or virtually all new (incident) cases of the outcome that occurred in the study base = 0
 - Yes, although it is difficult to tell if they represent all cases, there is no reason to suspect that they are unrepresentative of all cases in the study base = 1
 - Yes, they represent prevalent cases in the study base, but there is no reason to suspect that they are unrepresentative = 1
 - No, there are reasons to suspect that they are unrepresentative of all cases in the study base = 3
 - No, definitely unrepresentative → study is deemed uninformative, excluded

- c. Do the control subjects come from the very same study base as the cases?
- Yes, definitely = 0
 - Yes, probably = 1
 - Uncertain = 3
 - Probably not = 4
 - No, definitely not → study is deemed uninformative, excluded
- d. Were the control subjects representative of the entire study base?
- Yes, they were selected randomly from a defined sampling frame (note that stratified random sampling in order to achieve frequency matching is acceptable) = 0
 - Yes, probably, but they were selected in some other way = 1
 - Uncertain = 3
 - Probably not = 4
 - No, the probability of being selected as control is linked to the subjects' exposure status → study is deemed uninformative, excluded

3. Non-participation

- a. Were all eligible cases occurring in the study base identified and enumerated?
- Yes = 0
 - Yes, probably = 1
 - No = 3
- b. What was the participation rate among all eligible cases?
- $\geq 90\%$ = 0
 - 80–89% = 1
 - 70–79% = 2
 - 60–69% = 3
 - 50–59% = 4
 - $< 50\%$ → study is deemed uninformative, excluded
 - Proportion not stated → study is deemed uninformative, excluded
- c. Was anything done to insure that major selection bias was not introduced through non-participation among cases?
- Not needed because participation among cases was $> 80\%$ = 0
 - Participation $\leq 80\%$, but authors provide data about non-participants that seem to rule out important selection bias = -1 (subtract from sum)
 - Participation $\leq 80\%$, and no data is given about non-participants = 0
- d. What was the participation rate among all selected controls?
- $\geq 90\%$ = 0
 - 80–89% = 1
 - 70–79% = 2
 - 60–69% = 3
 - 50–59% = 4
 - $< 50\%$ → study is deemed uninformative, excluded
 - Proportion not stated → study is deemed uninformative, excluded

- e. Was anything done to insure that major selection bias was not introduced through non-participation among controls?
- Not needed because participation among controls was $>80\% = 0$
 - Participation $\leq 80\%$, but authors provide data about non-participants that seem to rule out important selection bias = -1 (subtract from sum)
 - Participation $\leq 80\%$, and no data is given about non-participants = 0

4. Participation in cross-sectional study (skip if regular case-control study)

- $\geq 90\% = 0$
- $80-89\% = 1$
- $70-79\% = 2$
- $60-69\% = 3$
- $50-59\% = 4$
- $<50\% \rightarrow$ study is deemed uninformative, excluded
- Proportion not stated \rightarrow study is deemed uninformative, excluded

5. Exposure assessment

- a. How was exposure information collected?
- From existing databases with data obtained before cases developed outcome = 0
 - Face-to-face or telephone interviews with interviewers blinded to case/control status = 0
 - Face-to-face or telephone interviews where interviewers were aware of case/control status = 1
 - Postal questionnaire = 2
 - Other ways or not stated = 3
- b. Use of substitute responders?
- No = 0
 - $\leq 20\% = 1$
 - $>20\% = 3$
- c. Are there good reasons to suspect biased recall (ie, cases remember/report exposures systematically different compared to controls)?
- No = 0
 - No, probably not = 1
 - Uncertain = 2
 - Yes, recall bias likely = 4
 - Yes, high probability of recall bias \rightarrow study is deemed uninformative, excluded

6. Confounding

- a. Did the investigators consider all important potential confounding factors (potential confounding factors = factors that are independent causes of/risk factors for/protective factors against the outcome, AND not a link in the causal chain between the studied exposure and the outcome)?
- Yes = 0
 - Probably = 1
 - No = 3
 - No data given = 4
- b. Were the relevant confounding factors satisfactorily measured/recorded?
- Yes = 0
 - Yes, with minor criticism = 1
 - No = 3
- c. Were attempts in the study design or analysis to identify and handle confounding factors (eg. through matching, restriction, stratified analyses, or multivariate modelling)?
- Yes, adequately = 0
 - Yes, but not sufficiently = 2
 - No → study is deemed uninformative, excluded

7. Ascertainment/detection bias

- a. Was there any reason to believe that there was important ascertainment/detection bias (eg. exposure linked to smoking, and smoking, in turn, linked to higher frequency of health care visits, and thus a more intense surveillance)?
- Yes = 2
 - No = 0

8. Rare disease assumption

- a. Was the rare disease assumption fulfilled (the outcome affected less than 10% of the population in the study base)?
- Yes = 0
 - Unknown = 1
 - No or probably not = 3 (effects are likely exaggerated!)

9. Analysis

- a. Was there a prior hypothesis?
- Yes = 0
 - No (or not mentioned in the report) = 1

b. Was the statistical method adequate?

- Yes = 0
- No = 3

Total sum of Items 2–9 (internal validity) – CASE-CONTROL STUDY

0–2 = Excellent internal validity

3–4 = Good internal validity

5–7 = Acceptable internal validity

8–10 = Uncertain internal validity

≥11 = Uninformative due to flawed internal validity

Total sum of Items 2–9 (internal validity) – CROSS-SECTIONAL STUDY

0–1 = Excellent internal validity

2–3 = Good internal validity

4–5 = Acceptable internal validity

6–8 = Uncertain internal validity

≥9 = Uninformative due to flawed internal validity

Precision

Short form answer:

- Premediated and sufficient study size (0)
- Sample size of uncertain adequacy (2)
- Probably underpowered study (4)

If uncertain, answer questions under Items 10–11

10. Smallest clinically relevant effect

a. Was the smallest clinically relevant effect defined?

- Yes = 0
- No = 1

b. Was the stated smallest clinically relevant effect reasonable?

- Yes = 0
- No = 1
- Not defined = 0 (scored under 10a)

11. Study power

- a. Were the deliberations behind the sample size decision clearly described?
- Yes = 0
 - No = 2
- b. What was the power to detect a reasonably-sized smallest clinically relevant effect?
- Not stated because there was a strong and statistically significant effect = 0
 - $\geq 90\%$ = 0
 - 80–89% = 1
 - 70–79% = 2
 - $< 70\%$ = 3
 - Not stated despite a non-significant finding = 4

Total sum of Items 10–11 (precision)

0–1 = Premeditated and sufficient study size

2–3 = Sample size of uncertain adequacy

≥ 4 = Probably underpowered study

Section D (systematic reviews)

Topic/external validity

Is it an overview of the topic that you are interested in?

- Yes, completely = 0
- Yes, partly = 1
- Only to a small extent = 3
- No = 6

Is the research question clearly stated?

- Yes = 0
- Uncertain = 2
- No = 4

Internal validity

1. Literature search

Is the search strategy clearly stated?

a. Types of publications?

- Yes = 0
- No = 1

b. Years?

- Yes = 0
- No = 1

c. Languages?

- Yes = 0
- No = 1

d. Procedures?

- Yes = 0
- No = 1

Was the reproducibility of search efforts tested and reported?

- Yes = 0
- No = 1

In your opinion, did the authors succeed in capturing all of the targeted literature?

- Yes, definitely = 0
- Yes, probably = 2
- Probably not = 4
- Definitely not = 5

2. Evaluation of captured literature

Was there a defined scheme for validity assessment of captured literature?

- Yes, shown or published previously = 0
- Probably, but not shown = 1
- Probably not = 3
- Definitely not = 4

Were the criteria for accepting/rejecting papers clearly defined?

- Yes = 0
- Probably = 1
- Probably not = 3
- Definitely not = 4

Were rejected papers listed with reasons for rejection?

- Yes = 0
- No = 2

Was there any attempt to document the reproducibility of the validity assessment (eg inter- and/or intra-observer variation)?

- Yes, with acceptable reproducibility = 0
- Yes, with poor reproducibility = 2
- No = 2

3. Summary of findings

Were there any attempts to pool data or to perform a formal meta-analysis?

- Yes = 0
- No = 3

Was the choice of statistical method appropriate?

- Yes, definitely = 0
- Yes, probably = 0
- Uncertain = 1
- Probably not = 2
- Definitely not = 2
- Not applicable (no formal statistical testing) = 0

Was lack of consistency between studies evaluated (eg, tests of heterogeneity) and explained?

- Yes, satisfactorily = 0
- Yes, but poorly explained = 2
- No = 3

Were there any attempts to estimate possible publication bias (eg, through funnel plots)?

- Yes = 0
- No = 2

Total sum of internal validity

0–1 = Excellent validity

2–3 = Good validity

4–5 = Acceptable validity

6–8 = Uncertain validity

≥9 = Uninformative due to flawed validity

Checklista för bedömning av hälsoekonomiska studiers kvalitet/bevisvärde

Baserad på Drummonds checklista¹ (fråga 1–10) med komplettering för modellstudier (fråga 11) samt en generell fråga om jäv (fråga 12)

Svarsalternativ: ”Ja”, ”Nej”, ”Ej tillämpbar” (det sistnämnda för att inte utesluta i övrigt bra studier men med ett visat begränsat perspektiv, t ex enbart sjukvårdshuvudmannens, enbart patientens). Observera att ”ej tillämpbar” aldrig kan avse punkterna 1a–b och något av 3a–c.

1. Föreligger en relevant frågeställning som också kan besvaras?	Ja	Nej	Ej tillämpbar
a) Studeras både kostnader och effekter? (JA är obligatoriskt; vid NEJ = exkluderas)			
b) Studeras alternativ(a) behandling(ar), inklusive placebo? (JA är obligatoriskt; vid NEJ = exkluderas)			
c) Anges det med vilket perspektiv som studien har genomförts?			
2. Föreligger en utförlig beskrivning av behandlingsalternativ?	Ja	Nej	Ej tillämpbar
a) Har alla viktiga alternativ tagits med?			
b) Har nollalternativet beaktats?			
3. Hur har behandlingsalternativens effekter dokumenterats? (JA för ett alternativ är obligatoriskt, annars exkluderas)	Ja	Nej	Ej tillämpbar
a) RCT?			
b) CCT?			
c) Observationsstudie, med redovisad diskussion om eventuell bias?			

Checklistan fortsätter på nästa sida

¹ Drummond MF, O'Brien B, Stoddart GL, Torrance GW. Methods for the economic evaluation of health care programmes. Second edition. Oxford Medical Publications. Oxford; 1997.

*Checklista för bedömning av hälsoekonomiska studiers kvalitet/
bevisvärde, fortsättning*

4. Har alla väsentliga och relevanta kostnader och effekter för samtliga alternativ identifierats?	Ja	Nej	Ej tillämpbar
a) Har alla relevanta perspektiv beaktats?			
b) Har såväl rörliga som fasta kostnader beaktats?			
5. Har kostnader och effekter kvantifierats på ett relevant sätt i rimliga fysiska enheter?			
6. Har kostnader och effekter värderats på ett trovärdigt sätt?			
7. Diskontering? (om tillämpligt dvs >1 års uppföljning)	Ja	Nej	Ej tillämpbar
a) Har kostnader diskonterats?			
b) Har effekter diskonterats?			
c) Är diskonteringsräntan rimlig?			
8. Har en marginell ("inkrementell") analys gjorts av kostnader och effekter?			
9. Har känslighetsanalys gjorts?	Ja	Nej	Ej tillämpbar
a) Har lämpliga statistiska analyser utförts, med visad/ej visad statistisk skillnad?			
b) Är spridningen för variabelvärdena rimlig?			
c) Är det visat om studiens resultat är känsliga för varierande variabelvärden?			
d) Har patientföljsamhet (compliance) ingått i känslighetsanalysen?			

Checklistan fortsätter på nästa sida

Checklista för bedömning av hälsoekonomiska studiers kvalitet/
bevisvärde, fortsättning

10. Har presentationen och diskussionen av studiens resultat inkluderat alla väsentliga aspekter för beslutsfattarna?	Ja	Nej	Ej tillämpbar
a) Tydligt uttryckta slutsatser?			
b) Jämförs resultaten med andra studiers resultat?			
c) Diskuteras om resultaten är generaliserbara?			
d) Har studien beaktat även andra väsentliga förhållanden med avseende på beslutssituationen (ex etiska frågeställningar)?			
e) Diskuteras möjligheter till praktiskt genomförande (t ex i form av en konsekvensanalys)?			
f) Förs i studien resonemang om alternativkostnader?			
11. Modellstudie: Om modellstudien använder tidscykler (t ex Markov-modeller):	Ja	Nej	Ej tillämpbar
a) Är dessa cykler tydligt beskrivna?			
b) Är de motiverade?			
12. Jävsproblem? Är författarna oberoende av finansiärer eller andra intressenter?			

Anmärkningar:

Den hälsoekonomiska analysen baseras på medicinska data. Den samlade bedömningen av den hälsoekonomiska studien och den medicinska studie som den ekonomiska studien bygger på, kan aldrig tillmätas högre kvalitet än vad den medicinska motiverar. För modellstudier gäller dessutom att uppföljningstiden enligt modellen måste vara rimlig i förhållande till föreliggande klinisk studie (jämför 6 månaders klinisk uppföljningstid tillämpad för en modellstudie över 10 år).

I övrigt gäller följande:

- Absoluta krav: För frågorna 1a–b samt ett av alternativen 3a–c är ett ”JA” obligatoriskt för godkännande, annars exkluderas studien.
- En studie kan anses ha högre bevisvärde ju fler av övriga frågor (utöver 1a–b och ett av alternativen 3a–c) som kan besvaras med ”JA”. Bedömningen av en ekonomisk studies bevisvärde kan inte anges med matematisk exakthet, men följande förslag kan anses vara en rimlig indelning för att uttrycka studiens kvalitet:
 - a) Minst 80 procent av tillämpliga frågor besvaras med ”ja” = **hög kvalitet**
 - b) 50–80 procent av tillämpliga frågor besvaras med ”ja” = **acceptabel kvalitet**
 - c) Mindre än 50 procent av tillämpliga frågor besvaras med ”ja” = **ej acceptabel kvalitet, exkluderas**.
- Den ekonomiska studien ska ha acceptabel eller hög kvalitet för att inkluderas. Endast den medicinska originalstudien graderas enligt bevisvärde, dvs med lågt, medelhögt respektive högt bevisvärde. En ekonomisk studie med bedömd acceptabel kvalitet får då samma bevisvärde som den medicinska originalstudien vid en totalbedömning.

Slutsatser om evidens för det ekonomiska resultatet kan då baseras på samma kriterier som de kliniska studierna dvs två RCT av högt bevis-

värde med tillagd ekonomisk analys av bedömd tillräcklig kvalitet =
Starkt vetenskapligt stöd; Evidensstyrka 1.

En RCT av högt bevisvärde + flera av medelhögt bevisvärde =
Måttligt starkt vetenskapligt stöd; Evidensstyrka 2.

Ett flertal studier av medelhögt bevisvärde = Begränsat vetenskapligt
stöd; Evidensstyrka 3.

Studier av lägre bevisvärde än enligt ovan = Otillräckligt vetenskapligt
stöd.

- För modellstudier gäller följande vid evidensgradering: En RCT med högt bevisvärde och inkluderad ekonomisk analys, samt en eller flera modellstudier av bedömd hög kvalitet med samma resultat som RCT:n = Begränsat vetenskapligt stöd; Evidensstyrka 3. En eller flera modellstudier med hög kvalitet kan således utgöra komplement vid evidensgraderingen om endast en klinisk studie av högt bevisvärde föreligger (endast en RCT av högt bevisvärde räcker inte för Evidensstyrka 3). Enbart modellstudier, oavsett bedömd kvalitet, utgör inte tillräcklig grund för att ange vetenskaplig styrka; således ingen evidens.
- Vid sammanställning av ekonomiska analyser redovisas de på kliniska studier baserade analyserna i en tabell, de på modellstudier i en annan tabell.

Granskningsmall och dataextraktion för studier av medicinsk behandling/prevention

Författare: Tidskrift:
 Titel: År:
 Volym:
 Sidor:

Sammanfattning av kvalitetsvärdering enligt O Nyrén			
Typ av studie	<input type="checkbox"/> RCT <input type="checkbox"/> Kontrollerad studie utan randomisering <input type="checkbox"/> Kohortstudie <input type="checkbox"/> Fall-kontrollundersökning <input type="checkbox"/> Tvärsnittsundersökning		
Extern validitet	<input type="checkbox"/> God <input type="checkbox"/> Acceptabel <input type="checkbox"/> Osäker <input type="checkbox"/> Kan ej bedömas		
Intern validitet	<input type="checkbox"/> Mycket god <input type="checkbox"/> God <input type="checkbox"/> Acceptabel <input type="checkbox"/> Osäker <input type="checkbox"/> Kan ej bedömas		
Precision	<input type="checkbox"/> Tillräcklig storlek på studiegruppen <input type="checkbox"/> Oklart om studiegrupp är tillräckligt stor <input type="checkbox"/> Sannolikt för liten studiegrupp		
Dataextraktion			
Patient-karakteristika	Ålder Diabetes (%) Rökare (%) Kvinnor (%) Annat	<i>Interventionsgrupp</i>	<i>Kontrollgrupp</i>
Inklusionskriterier	<input type="checkbox"/> Claudicatio intermittens <input type="checkbox"/> Kritisk ischemi <input type="checkbox"/> Kärllrekonstruktion/PTA <input type="checkbox"/> Annat		

Granskningsmallen fortsätter på nästa sida

Granskningsmall och dataextraktion för studier
av medicinsk behandling/prevention, fortsättning

Exklusionskriterier		
Intervention(er)	Interventionsgrupp	Kontrollgrupp <input type="checkbox"/> Placebo <input type="checkbox"/> Aktiv kontroll
Antal randomiserade/ inkluderade	Interventionsgrupp	Kontrollgrupp
Effektmått	<input type="checkbox"/> Amputation, minor/major <input type="checkbox"/> Graftfunktion <input type="checkbox"/> Sår läkning <input type="checkbox"/> Gångsträcka <input type="checkbox"/> Mortalitet <input type="checkbox"/> Stroke <input type="checkbox"/> Hjärtinfarkt <input type="checkbox"/> Reintervention <input type="checkbox"/> Vilosmärta <input type="checkbox"/> QoL (Quality of Life) <input type="checkbox"/> Annat	
Adverse events (%)	Interventionsgrupp	Kontrollgrupp
Bortfall	Interventionsgrupp	Kontrollgrupp
Primära effektmått, uppföljningstid		
Hälsoekonomisk analys finns		

Resultat

	Resultat		Utfall	Övrigt
	Positivt	Negativt		
Behandlade	a =	b =	(Y=a/a+b)	
Kontrollgrupp	c =	d =	(X=c/c+d)	

Granskningsmallen fortsätter på nästa sida

Granskningsmall och dataextraktion för studier av medicinsk behandling/prevention, fortsättning

	Värde	Konfidensintervall	Övrigt
Relativ risk (RR=Y/X)			
Relativ risk reduktion (1-RR=1-Y/X x 100%)			
Absolut riskreduktion (ARR=Y-X)			
Oddsquot (OR=a/b / c/d)			
NNT (1/ARR)			

Resultat mätvärden

Effektvariabel:			
Interventionsgruppen	Kontrollgruppen		
Före Efter Differens p	Före Efter Differens p		p för differens
Effektvariabel:			
Interventionsgruppen	Kontrollgruppen		
Före Efter Differens p	Före Efter Differens p		p för differens

Granskningsmallen fortsätter på nästa sida

Granskningsmall och dataextraktion för diagnostiska studier vid extremitetsischemi

Första författare: Titel:

..... Tidsskrift:

Årtal: Volym: Sidor:

Beskrivning av studien

Studerad diagnostisk metod:

Diagnostik av >50% stenosis Annan stenosgrad.....
 Ocklusion Aorta/iliacaartärer Femoralis/poplitea
 Grafter 1 underbens/fotartärer

Forskningsmetod Accuracy Retrospektiv Prospektiv
 Managementstudie 1 Multicenter; antal center:
 Metaanalys

Outcome-parametrar (Managementstudier) Interventionell handläggning Diagnostisk handläggning
 Överlevnad Limb salvage
 Kliniska parametrar (smärta, sårhäkning, QoL, gångsträcka.....)
 Ekonomi Annat:
 Randomisering

Sjukvårdsmiljö Universitetssjukhus Annan sjukvårdsenhet Oklart

Patientkaraktäristika Antal screenade:

Antal inkluderade:

M/K: Ålder (mean, range):

Claudicatiopatienter

Patienter med kritisk ischemi

Akut ischemi/trombosemboli

Tidigare intervenerade patienter

Adekvat demografisk beskrivning. Anm
.....

Granskningsmallen fortsätter på nästa sida

*Granskningsmall och dataextraktion för diagnostiska studier
vid extremitetsischemi, fortsättning*

Inklusionskriterier Inklusions- och exklusionskriterier Ja Nej
tillfredsställande beskrivna
 Konsekutiv inklusion Ej konsekutiv Oklart
.....
.....

Exklusionskriterier

Ankeltryck CW-doppler Strain gauge Fotopletysmografi
 Laser-doppler I vila Efter arbete
 Ej angivet

Tåtryck Strain gauge Fotopletysmografi
 Laser-doppler Ej angivet

Ultraljud Duplex (B-mode + pulsad Doppler) Färgdoppler
 Power Doppler Kontrast

MR-angiografi Kontrastmedel, mängd: Sekvenser, antal:
 Rekonstruktion, MPR, MIP

CT-angiografi Kontrastmängd: Collimation:
 Table feed Multislice Rekonstruktion MPR, MIP

Konventionell
angiografi Kontrastmängd: DSA

Intraarteriell
tryckmätning Gräns för signifikant gradient:
 Farmaka Tekniska aspekter
.....

Granskningsmallen fortsätter på nästa sida

Granskningsmall och dataextraktion för diagnostiska studier vid extremitetsischemi, fortsättning

Andra metoder

Referensstandard Intraarteriell tryckmätning Konventionell angiografi
 Annan:
 Tidsintervall mellan indexundersökning & referensstandard

Validitet

	Ja	Nej	Vet ej	Kommentar
Jämfördes metoden med en tillförlitlig standard?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Oberoende jämförelse?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Var beslutet att genomföra referensmetoden opåverkad av utfallet av den utvärderade metoden?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Genomfördes undersökningen med den utvärderade metoden oberoende av annan klinisk info?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Rimligt patientspektrum, motsvarande klinisk vardag?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Sjukvårdsmiljö jämförbar med svensk sjukvård?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
"Filtrering" med annan diagnostik före inklusion?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Adekvat metodbeskrivning, möjliggör upprepning?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Cut-off, tröskelvärden?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Antal exkluderade pga svårigheter att genomföra/ utvärdera metoden?				

Granskningsmallen fortsätter på nästa sida

*Granskningsmall och dataextraktion för diagnostiska studier
vid extremitetsischemi, fortsättning*

Ovanstående exkluderade från beräkningar?

Reproducerbarhet – variabilitet mellan/inom observatörer?

Resultat

Komplikationer/biverkningar: Redovisat Ej redovisat

Anmärkning:
.....

Utvärderad metod: Referensmetod:

Anmärkning:
.....

Utvärderad metod	Referensstandard		
	<.....% stenos	>.....% stenos	Summa
<.....% stenos			
>.....% stenos			
Summa			

Prevalens:%
Specificitet:%
Sensitivitet:%
Positivt prediktivt värde:%
Negativt prediktivt värde:%
Accuracy:%

Utvärderad metod: Referensmetod:

Anmärkning:
.....

Utvärderad metod	Referensstandard		
	<.....% stenos	>.....% stenos	Summa
<.....% stenos			
>.....% stenos			
Summa			

Prevalens:%
Specificitet:%
Sensitivitet:%
Positivt prediktivt värde:%
Negativt prediktivt värde:%
Accuracy:%

Utvärderad metod: Referensmetod:

Anmärkning:
.....

Utvärderad metod	Referensstandard		
	Ej ocklusion	Ocklusion	Summa
Ej ocklusion			
Ocklusion			
Summa			

Prevalens:%
Specificitet:%
Sensitivitet:%
Positivt prediktivt värde:%
Negativt prediktivt värde:%
Accuracy:%

Utvärderad metod: Referensmetod:

Anmärkning:
.....

Utvärderad metod	Referensstandard		
	Ej ocklusion	Ocklusion	Summa
Ej ocklusion			
Ocklusion			
Summa			

Prevalens:%

Specificitet:%

Sensitivitet:%

Positivt prediktivt värde:%

Negativt prediktivt värde:%

Accuracy:%

Resultat (outcome) från managmentstudie:

.....
.....

Sammanfattande kvalitetsvärdering:

.....
.....
.....
.....
.....

Studiens bevisvärde – metodologisk kvalitet

- Högt bevisvärde. Studie med oberoende (blind) utvärdering av test och referenstest, tillräckligt stor studie, lämplig studietyp, väl genomförd och analyserad (referensmetoden ska, om möjligt, ha använts till alla patienter, alternativt uppföljning i managementstudier). Patientpopulationen inkluderar ett rimligt spektrum av konsekutiva patienter. Data redovisade i fyrfältsform eller som sensitivitet och specificitet.
- Medelhögt bevisvärde. Studier med smärre brister men med oberoende (blind) utvärdering av test och referenstest. Ej konsekutiv inklusion. Ej tillfredställande storlek på studien.
- Lågt bevisvärde. Studier med brister i design, populationsstorlek, inklusion och patientspektrum. Alla studier i vilka utvärdering av test och referenstest ej gjorts oberoende (blint).

Granskare:

Datum: