

Manual till mallarna för randomiserade och icke randomiserade interventionstudier

UPPDATERAD 2022-05-11

Innehåll

Beskrivning	2
Randomisering domän 1	3
Avvikelse från planerade interventioner domän 2	4
Bortfall domän 3	4
Mätning av utfallet domän 4	5
Rapportering domän 5	5
Jäv	5
Confounding domän A1	6
Selektionsbias domän B1	7
Klassificeringsbias domän C1	8
Frågan om riktning på bias:	8
Sammanvägd risk för bias i ett enskilt utfall	8

Beskrivning

Det här stöddokumentet är till för den som vill ha information om vad de enskilda stödfrågorna i SBU-mallarna för randomiserade (RCT) och icke randomiserade studier (NRSI) syftar på.

SBU:s granskningsmall för randomiserade studier bygger på RoB 2 (Risk of Bias tool 2). RoB 2 finns i flera versioner. SBU har enbart översatt mallen för individuell randomisering och parallella grupper. Samtliga RoB 2-mallar och utförligare anvisningar kring RoB 2 finns här: <https://www.riskofbias.info/welcome/rob-2-0-tool/current-version-of-rob-2>

Granskningsmallen för icke-randomiserade studier bygger på ROBINS-I (Risk of bias in non-randomised studies of interventions). Utförligare anvisningar kring ROBINS-I finns här: <https://www.riskofbias.info/welcome/home/current-version-of-robins-i>. Granskningsmallen kan användas för såväl prospektiva som retrospektiva studier, inklusive registerstudier.

I de översatta mallarna har SBU lagt till en domän som handlar om jäv och intressekonflikter.

Mallarna är uppdelade i så kallade domäner (eller riskområden) som var och en rör vanliga orsaker till att utfall i studien kan vara över- eller underskattade, risk för bias. För varje domän finns stödfrågor som kan hjälpa bedömare att få en tydligt motiverad bedömning av domänen. De båda mallarna skiljer sig framför allt i domän 1, men även lite i domän 2.

Hur man arbetar med stödfrågorna kan variera beroende på studien och bedömarens erfarenhet. Kom ihåg att bedömningen gäller risken för bias i studien, inte om det faktiskt finns bias (vi kan bara veta vad författarna själva uppgett). Det är viktigt att överväga vad svaren på stödfrågorna innebär för den aktuella studien/utfallet, samma svar kan vara av olika vikt för olika studier.

Vi rekommenderar att två medarbetare bedömer studierna var för sig och sedan och sedan samordnar sina bedömningar. Om målet med granskningen inte är att studien ska ingå i en metaanalys bör man även granska studiens analys av utfallet.

Randomisering domän 1

Fråga Vägledning

- 1.1 För en randomiserad gruppindelning av studiedeltagarna behöver man en sekvens som genereras slumpmässigt, exempelvis med ett dataprogram eller en slumpstalstabell.
- Om man använder manuella metoder som att kasta tärning måste processen för randomiseringen beskrivas så att det går att avgöra om den är lämplig.
- Om det görs korrekt kan man acceptera begränsningar i processen, exempelvis för att storleken på grupperna ska motsvara varandra, (till exempel 1:1) eller för en jämnare könsfördelning.
- Metoder som baseras på födelsedatum, veckodatum eller datum för besök hos läkare kallas ibland förkvasi-randomiserade, de är varken randomiserade eller lämpliga.
- SVARA JA OM:**
Randomiseringen var genomförd så att inget annat än slumpen kunde påverka vilken deltagare som hamnade i grupperna
- 1.2 Om medarbetarna i studien känner till principen bakom randomiseringen uppstår risk för att de kan påverka vilka individer som hamnar i vilka grupper. Risken för bias minimeras om man döljer randomiseringen och tilldelningen av grupptillhörighet tills den är klar (eng: concealed allocation). Det effektivaste sättet att göra detta är central randomisering av en tredje part. Det vill säga att randomiseringen och gruppindelningen sköts utanför forskargruppen så att grupptillhörigheten inte är känd förrän interventionen startar.
- 1.3 Tecken på att randomiseringen inte har gått rätt till är:
- ovanligt stora skillnader i gruppstorlek
 - stora obalanser i deltagaregenskaper
 - överdriven likhet i deltagaregenskaper
 - frånvaro av en eller flera deltagaregenskaper som borde vara viktiga i den aktuella studien eller för det aktuella utfallsmåttet.

Avvikelser från planerade interventioner domän 2

Fråga	Vägledning
2.1 (RCT-mall)	<p>Avvikelser kan uppstå som följd av att den planerade interventionen utförs i en studie. Kännedom om grupptillhörighet kan exempelvis leda till avvikelser i form av förändrade hälsobeteenden från deltagarna.</p> <p>SVARA JA OM: Det inte gick att hindra att deltagarna fick kännedom om grupptillhörighet. Eller om metoden man använde för att dölja grupptillhörighet var otillräcklig. Eller om beskrivningen av hur man åstadkommit dold grupptillhörighet var otillräcklig.</p>
2.2 (RCT-mall)	<p>Med "behandlarna" menas de som ger interventionen. I vissa fall finns det även andra behandlare, exempelvis personal på sjukhus där deltagarna är inlagda. Då ska även de vara ovetande om vilken grupptillhörighet deltagaren har.</p> <p>SVARA JA OM: Det inte gick att hindra att behandlarna fick kännedom om grupptillhörighet/metoden man använde för att dölja grupptillhörighet var otillräcklig. Eller om beskrivningen av hur man åstadkommit dold grupptillhörighet var otillräcklig.</p>
2.3–2.6 (RCT-mall) 2.1–2.3 (NRSI-mall)	<p>Kännedom om grupptillhörighet kan leda till förändringar i interventionen av deltagare i någon av grupperna. En grupp kan exempelvis få ökad tillgång till någon samtidig intervention eller följas upp noggrannare än den andra gruppen.</p> <p>Det kan förekomma avvikelser från den planerade interventionen på grund av händelser och rutiner i vården. Om avvikelserna finns i både interventionsgrupper och kontrollgrupper lika hög grad, leder de inte till risk för bias.</p> <p>Lämpliga analysmetoder är Intention to treat eller modified intention to treat där modifieringen innebär att de deltagare för vilka man saknar data exkluderas.</p> <p>Om man analyserar deltagare i en annan grupp än den de tilldelats eller utesluter vissa deltagare ur studien eller det aktuella utfallsmåttet kan effekten av att randomisera eller dela in grupperna noggrant gå förlorad: Ofta kan en andel på mer än 5 % räknas som stor.</p> <p>Om avvikelserna från studieplanen beror på att man befinner sig i en obalanserad studie kan den vara ojämnt fördelad mellan grupperna. (Ett exempel är om en vanlig deltagaregenskap försvårar genomförande av den intervention man studerar, så man ger extra behandling till deltagare i interventionsgruppen i form av en extra intervention).</p> <p>Om avvikelserna är typiska för vården av den aktuella patientgruppen kan den vara jämnt fördelad mellan grupperna. (Det kan exempelvis finnas rutiner i vården för den patientgrupp man studerar som man missat att ha med i studieplanen).</p>

Bortfall domän 3

Fråga	Vägledning
3.1	<p>Bortfall ska vara litet och jämnt fördelat mellan grupperna i både storlek och orsak. Hur stort bortfall som är acceptabelt varierar med population, tillstånd och längd på uppföljningen.</p> <p>Även typen av utfall kan påverka vad som är ett acceptabelt bortfall. För kontinuerliga utfall kan ett bortfall på 5 % sällan orsaka bias.</p> <p>För dikotoma utfallsmått kopplas bortfall till risken för händelsen (hur ovanligt utfallet är). Även med en så liten andel bortfall som 10 % kan en studie ha stor risk för bias.</p>
3.2	<p>Om studien innehåller känslighetsanalyser kan dessa visa om estimatet har påverkats av bortfallet. (Om det inte finns i studien kan man vid behov göra egna)</p>
3.3	<p>Om bortfall i uppföljning eller avhopp från studien har med deltagarnas hälsotillstånd att göra, är det möjligt att bortfallet är relaterat till utfallsmåttet. Bortfallet är då en del av den totala effekten. I det fallet kan bortfallet bero på omständigheterna i studien, exempelvis i studier på långa interventioner för patientgrupper där högre grad av ohälsa leder till att man inte orkar vara med hela studien).</p> <p>Biverkningar är också vanlig orsak till skevt bortfall.</p>
3.4	<p>Bortfallet behöver inte leda till bias om det finns likande andel bortfall i grupperna. Och om man anger samma orsak till bortfallet i båda grupperna.</p> <p>Om bortfallet är en del av resultatet så skiljer det sig vanligen åt mellan grupperna. Då kan även rapporterade orsaker till bortfallet skilja sig åt mellan grupperna.</p>

Mätning av utfallet domän 4

fråga Vägledning

- 4.1 Exempel på hur datainsamling kan skilja sig åt mellan grupperna är: tidpunkt i förhållande till interventionen, process för datainsamling, val av instrument och vilka som samlar in data i de olika grupperna.
- 4.2 För att minimera risken att den som sköter datainsamlingen ska känna till deltagarnas grupptillhörighet, kan en person som inte tidigare varit inblandad i studien sköta mätningen av utfallet.
- SVARA JA OM:**
- de som mätte utfallet kände till vilken interventionsgrupp deltagarna tillhörde
- 4.3 Kännedom om grupptillhörighet kan lättare påverka mätresultatet när utfallsmåttet innehåller ett bedömningsmoment, till exempel är självrapporterat. Risken för påverkan blir mindre när utfallsmått inte innehåller något bedömningsmoment, exempelvis utfallsmåttet "dödlighet". Risken att kännedom om grupptillhörighet påverkar mätresultatet ökar om det finns höga förväntningar på utfallet som stark tro eller jäv.

Rapportering domän 5

Fråga Vägledning

- 5.1 Domänen handlar om risken för att analyserna ska ha anpassats för ett visst sammanhang. Exempelvis för att bli publicerade. En riktigt säker bedömning av detta kan göras om det finns en studieplan att tillgå
- En tillförlitlig studieplan ska:
- innehålla uppgifter om vilka analyser man har tänkt göra.
 - vara klar innan forskarna får tillgång till utfallsdata och kännedom om deltagarnas grupptillhörighet.
 - tidpunkten för planens tillkomst ska kunna jämföras med ett datum för registrering eller arkivering.
 - eventuella ändringar i planen ska vara registrerade och motiverade.
- 5.2 **SVARA JA ELLER TROLIGEN JA OM:**
- det finns tydliga bevis (vanligen från protokoll eller plan) att utfallet har **mätts** med flera olika metoder.
 - Endast utfallsdata för vissa subgrupper av deltagare finns (och detta har inte har motiverats).
 - rapporteringen skiljer sig mellan olika rapporter av samma studie
- SVARA "NEJ" ELLER "TROLIGEN NEJ" OM:**
- det finns tydliga bevis från protokoll eller plan att utfallet har uppmätts enligt planen
 - det bara finns ett sätt att mäta det aktuella utfallet på
 - rapporteringen skiljer sig mellan olika rapporter av samma studie
- 5.3 **SVARA JA ELLER TROLIGEN JA OM:**
- det finns tydliga bevis (vanligen från protokoll eller plan, se 5.1) att utfallet har **analyserats** med flera olika metoder
 - det finns bara analyser för vissa subgrupper av deltagare (och detta inte har motiverats).
 - rapporteringen skiljer sig mellan olika rapporter av samma studie
- SVARA NEJ ELLER TROLIGEN NEJ OM:**
- det finns tydliga bevis från protokoll eller plan att utfallet har analyserats enligt planen
 - det bara finns ett sätt att analysera det aktuella utfallet på
 - rapporteringen skiljer sig mellan olika rapporter av samma studie men orsakerna till detta är beskriva och väl motiverade.

Jäv

- Jäv Förutom deklaration (eller ingen deklaration) från studieförfattarna kan det vara bra att ta in uppgifter från sakkunniga i denna fråga

Nedan ges vägledning till de frågor som handlar om gruppindelning i icke randomiserade interventionsstudier, vägledning till resten av frågorna (domän 2–5) är identiska med vägledning för randomiserade studier.

Innan granskningen av studier icke randomiserade interventionsstudier påbörjas behöver projektgruppen göra en sammanställning över viktiga confounders på det aktuella området (se SBU:s handbok för mer information).

I de domäner som gäller gruppindelning finns ett extra alternativ som kallas oacceptabelt högt. Tanken är att detta alternativ kan användas när risken för bias bedöms så hög att resultaten inte kan användas. Alternativet kan användas när studien omedelbart tas bort från vidare bedömning.

Confounding domän A1

Fråga	Vägledning
A1.1	Jämför med projektgruppens förslag på viktiga confounders, finns någon av dessa med? Om ingen av de viktiga confounders har hanterats i studien bör man överväga redan här om utfallsmåttet har oacceptabelt hög risk för bias. Information saknas, är inte ett svarsalternativ för denna fråga.
A1.2	Uppgifter om hur många och vilka som deltagit i de olika studiegrupperna under studiens gång kan exempelvis finnas i flödesscheman, baslinjedata eller uppföljningsdata.
A1.3	Alla confounders är inte synliga i baslinjen en del förtydligas under studiens gång. (Exempelvis högre grad samsjuklighet i någon av grupperna kan leda förändrade behov av vård). SVARA JA OM: <ul style="list-style-type: none">deltagarna bytte grupp eller deltog olika lång tid i interventionen av orsaker som påverkat utfallet (så att det har snedfördelats), kan risk för bias uppstå.
A1.4	Har man kontrollerat för effekten av de confounders som förekommer i studien eller för det aktuella utfallet, på ett tillförlitligt sätt? Exempelvis med stratifiering, regression, matchning, standardisering och invers probabilitetsviktning. I en del fall kan man använda "negativa kontroller" detta innebär att man mäter om effekten fanns i gruppen innan interventionen. Varje metod förutsätter att det inte finns några confounders som inte har blivit uppmätta. Det händer att studieförfattarna försökt kontrollera för confounders, men påverkan från confoundern dröjer fortfarande kvar i resultatet (residual confounding). I bedömningen av risk för bias ska en residual confounder räknas in som en icke-kontrollerad confounder. SVARA JA OM: man använt en lämplig metod och kontrollerat för de confounders som förekommer i studien
A1.5	Hade de confounders man kontrollerade för mätts med valida och reliabla metoder? För en närmare beskrivning: se Kontroll av confounders. Att fullt ut kontrollera för en confounder kräver data som är reliabla och valida nog att täcka in confoundern. En del confounders kan man hjälpligt kontrollera för genom att använda andra data över deltagargruppen. Ett exempel är att använda midja-höft kvot istället för BMI.
A1.6	För en bedömning av hur väl man kontrollerat för confounders i studien behöver man tillgängliga data, dessa kan finnas i studien, i bilagor eller i protokollet till studien.
A1.7	Alla variabler ska ha varit med från början av interventionen SVARA JA OM: Det finns variabler som saknar baslinjedata. SVARA JA ELLER TROLIGEN JA OM: <ul style="list-style-type: none">Det finns indikationer på att alla variabler inte varit med från början.

Selektionsbias domän B1

Fråga Vägledning

B1.1 Det finns flera typer av selektionsbias och de kan uppstå både i baslinjen och efter det att interventionen påbörjats.

SVARA JA OM:

- interventionen påbörjats och deltagare med en viss egenskap har valts bort eller placerats i en annan grupp

B1.2 Valet av deltagare kan vara påverkat av egenskaper som relaterar till interventionen.

Ett exempel 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 man då exkluderar data för alla deltagare som inte är helt friska i interventionsgruppen riskerar man stora selektionsbias. Detta för att interventionsgruppen förlorar data för de deltagare som har lägst möjlighet att ta till sig interventionen.

SVARA JA OM:

- Data för deltagare med egenskaper som kunde associeras med interventionen valdes bort efter att interventionen påbörjats.

B1.3 Valet av deltagare kan vara påverkat av egenskaper som relaterar till utfallet.

Ett exempel är en studie av balansträning för att förebygga fallolyckor bland äldre där det efter en tid framgår att de allra äldsta deltagarna har svårt att genomföra träningsprogrammet. Om man då exkluderar data för alla deltagare över en viss ålder riskerar man stora selektionsbias. Detta för att interventionsgruppen förlorar data för de deltagare som har störst risk för att balansen ska ha påverkats av ålder.

SVARA JA OM:

- Data för deltagare med egenskaper som kunde påverkas av utfallet eller av en orsak till utfallet valdes bort eller flyttades till en viss grupp.

B1.4 I prospektiva studier är det vanligare att tidpunkterna för baslinje och uppföljning sammanfaller än i retrospektiva registerstudier.

Många sjukdomar och tillstånd följer ett visst förlopp och de påverkar de personer som drabbats olika beroende på var i förloppet personen befinner sig. När det gäller tillstånd och sjukdomar där förloppet förväntas påverka utfallet bör båda grupperna ha sin baslinjemätning inom samma tidsintervall av förloppet.

Även uppföljningstiden bör vara densamma i båda grupperna, för en del sjukdomar och tillstånd är resultatet bättre ju längre tid som gått från att interventionen satts in. Och för en del sjukdomar och tillstånd är resultatet sämre ju längre tid som gått på grund av återfall. När det gäller tillstånd och sjukdomar där uppföljningstiden förväntas påverka utfallet bör båda grupperna ha samma tidsintervall för uppföljning.

SVARA JA OM:

- Det tydligt framgår att tidsintervallet för baslinjen och uppföljningen var densamma.

B1.5 Lämpliga metoder för att kontrollera för selektionsbias kan vara invers-probabilitetsviktning och regressionsanalys

SVARA JA OM:

- Det fanns tillräckligt väl uppmätta variabler för att korrigera för selektionsbias och en lämplig metod användes

Klassificeringsbias domän C1

Fråga	Vägledning
C1.1	<p>Interventionsgrupperna i studier där man delar in populationen efter tillstånd och/eller intervention, måste vara tydligt beskrivna och definierade för att förhindra felklassificering på grund av otydliga kriterier. Kriterier som kan behöva definieras är exempelvis: svårighetsgrad på deltagarens tillstånd, typ eller version av intervention, dos och längd på interventionen.</p> <p>SVARA JA OM:</p> <ul style="list-style-type: none">• det fanns tillräckligt tydliga definitioner för att klassificeringen skulle kunna utföras korrekt.
C1.2	<p>I retrospektiva registerstudier kan risken för bias i datainsamlingen uppstå på grund av att tillstånd, intervention och resultatet av interventionen kan finnas i samma register. Deltagare med ett visst utfall kan då (på grund av starka förväntningar på en viss intervention) bli tilldelade en viss grupp. För att datainsamlingen inte skall kunna ifrågasättas bör den vara blindad genom att data över interventioner och tillstånd definieras och kategoriseras avskilt från data över resultat.</p> <p>SVARA JA OM:</p> <ul style="list-style-type: none">• data över tilldelad intervention samlades in separat från resultatet av interventionen.

Frågan om riktning på bias:

Samtliga domäner	<p>Frågan är bara lämplig att besvara om man är säker på svaret.</p> <p>Om det finns risk för bias i domänen: Vilken av grupperna kan få "fördel" av risken för bias i domänen? Leder risken för bias till en större eller mindre effekt?</p>
------------------	---

Sammanvägd risk för bias i ett enskilt utfall

Bedömningen avslutas med en sammanvägning av risken för bias. Den grundar sig på överväganden om hur riskerna påverkar utfallet totalt sett. Som tumregel gäller följande för låg respektive hög risk för bias:

För att utfallet ska bedömas ha låg risk för bias totalt sett, ska risken ha bedömts som låg i samtliga riskområden.

För att utfallet ska bedömas ha hög risk för bias totalt sett ska risken vara hög i minst ett riskområde eller att studien har måttlig risk i flera riskområden.

NRSI-studier kan också ha en oacceptabelt hög risk, då minst en av de tre första riskområdena bedöms ha oacceptabelt hög risk för bias. Utfallet från sådana studier ska inte ingå i det fortsatta arbetet.