

Manual för bedömning av risk för bias i exponeringsstudier

SBU:s exponeringsmall, bearbetad och anpassad till Cochranes ROBINS-E tool och Cochranes ROBINS-I tool

UPPDATERAD 2025-05-15

Innehållsförteckning

Bakgrund	3
Inledande arbete	3
Några rekommendationer	4
Steg i granskningen	4
Inledande granskning med screeningsfrågor	4
Bedöm risken för varje domän	4
Bedöm den övergripande risken för bias	5
Detaljerad vägledning för bedömning av respektive domänerna	6
Domän 1. Risk för bias på grund av confounding.....	6
Domän 2. Risk för bias på grund av mätfel eller felklassificering av exponering.....	7
Domän 3. Risk för bias på grund av selektion in i studien eller analysen	9
Domän 4. Risk för bias på grund av interventioner som ges under uppföljning efter exponering.....	10
Domän 5. Risk för bias på grund av bortfall	10
Domän 6. Risk för bias på grund av hur utfallet har mätts	12
Domän 7. Risk för bias på grund av selektiv rapportering av resultat	13
Domän 8. Risk för bias på grund av intressekonflikter	13
Frågor om respektive domän	14
SBU:s modifieringar	14
Referenser	14

Bakgrund

SBU:s granskningsmallar är ett stöd i bedömningen av risken för bias, det vill säga risken för att effekten är över- eller underskattad som följd av brister i genomförande och rapportering av studierna. Ett viktigt syfte med mallarna är att underlätta en konsekvent bedömning av samtliga studier.

Granskningsmallen för exponeringsstudier är framtagen internt på SBU, utifrån erfarenheter från flera olika projekt med exponeringsdata. Den är ursprungligen en översättning och anpassning av Cochranes ROBINS-I mall, så att den fungerar bättre för studier med exponeringsdata. I den uppdaterade versionen (25-05-15) har vi även anpassat mallen så att den täcker in samtliga domäner som finns upptagna i Cochranes ROBINS-E-mall. Mallen är uppbyggd på samma sätt som SBU:s övriga mallar, det vill säga den bygger på domäner med underliggande stödfrågor.

Risken för bias bedöms separat för varje utfall som ska ingå i den systematiska översikten. 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.

Denna granskningsmall är specifikt framtagen för exponeringsstudier. Eftersom studiedesignen för exponeringsstudier kan variera bör granskningsmallen ses som en grundmall som kan justeras för att passa frågeställningarna i det aktuella projektet.

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 hur en tänkt idealstudie eller målstudie ("target trial") för frågeställningen skulle se ut. T.ex. en RCT-studie med hög intern validitet, eller en studie 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. 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 confounders¹ 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, samt vilka som absolut måste beaktas om en studie inte ska bedömas ha en oacceptabelt hög risk för bias vad gäller confounding.
- Diskutera om ojusterade data är acceptabla. I projekt som undersöker samband, men inte kausalitet, är confounders av mindre betydelse än i projekt där man undersöker effektmått, alternativt kausala samband.
- Definiera vilka kriterier som gäller för den övergripande bedömningen av bias.

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

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 om så att ämnet för översikten nämns i frågan, vilket gör det tydligare och lättare att använda bedömningsmallen. Dokumentera de anpassningar som görs.

Varje studie ska noga granskas var 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 exponeringen, utan påverkan av andra faktorer. Det är *inte* att hitta fel för att bestraffa studien.

Steg i granskningen

Formuläret består av en inledande screening, följt av åtta huvudfrågor (domäner) som täcker olika aspekter av risk för bias i exponeringsstudier.

Inledande granskning med screeningsfrågor

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 kontrollerat för confounders? Alternativt, är risken för confounding ej relevant för frågeställningen så att ojusterade resultat kan användas?
2. Mättes utfall och exponering på korrekt sätt, med valida och reliabla metoder?
3. 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 nej på någon av screeningfrågorna 1 och 2, eller ja på screeningfråga 3 tas studien bort från vidare granskning då den bedöms ha en oacceptabel risk för bias.

Bedöm risken för varje domän

Till hjälp för bedömningen finns signalfrågor, 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 i fråga. 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:

- Låg risk = jämförbar med en välgjord målstudie 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.

Om studien har så allvarliga problem i en domän att bedömningen är oacceptabelt hög risk så tas studien bort från fortsatt granskning och analys.

Observera att mallens signalfrågor kan vara 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.

Den sista frågan för varje domän gäller riktning och storlek på en eventuell bias. Ibland går det att uppskatta om en systematisk snedvridning leder till att man över- eller underskattar den effekt som undersöks. Frågan bör bara besvaras om man kan göra en välgrundad bedömning. Annars lämnas den obesvarad.

Bedöm den övergripande risken för bias

I ett sista steg bedöms risken för bias totalt sett för det utfall som utvärderas. Svartalternativen är desamma som för de enskilda domänerna. I Cochranes mallar 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 tillämpa när det gäller exponeringsstudier, och undantag kan behöva göras för till exempel bortfallsdomänen (se vidare avsnittet om domän 5).

Utgå från följande vägledning för den övergripande bedömningen:

- 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.

Om man behöver undanta bortfallsdomänen från bedömningen av den övergripande risken för bias, kan osäkerheter var gäller bortfallet i stället hanteras vid till exempel bedömningen av resultatens tillförlitlighet med GRADE eller något liknande system.

Detaljerad vägledning för bedömning av respektive domänerna

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.

- Confounding kan uppstå till följd av skillnader mellan deltagarna vid baslinjen.
- Confounding kan uppstå under uppföljningen (så kallad tidsvarierande confounding).
- Det är bara möjligt att justera för kända confounders, men det kan också finnas confounders som författarna av en studie inte har känt till, men som ändå påverkar resultatet.

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 risken för att confounding ska ha påverkat utfallet av studien.

- **Kommentar:** Om man besvara denna fråga med "nej" eller "troligen nej" innebär det att de övriga frågorna (1.2 till 1.4) i denna domän också är "nej" eller "troligen nej", och inte behöver besvaras ytterligare. Om man däremot besvarat 1.1 med "ja" eller "troligen ja" 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 confounding är.

1.2. Ibland kan exponering variera över tid. Vanligen gäller bedömningen om exponeringen bara finns vid baslinjen, varierar över tid eller bådadera. Om exponeringen 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. Vid en trolig tidsvariation behöver man ta ställning till om denna kan påverka faktorer som är prognostiska för utfallet, vilket i så fall kan leda till confounding. 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 (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 etcetera.

1.3. Lämpliga metoder för att kontrollera för uppmätta confounders är till exempel stratifiering, regression, matchning, standardisering och invers probabilitetsviktning. Lämpligt sätt att hantera

eventuell tidsvarierande exponering, är metoder baserade på inverse probability weighting. Vanliga regressionsmodeller kan vara problematiska om det finns confounders som varierar över tid och som påverkas av tidigare exponering. Det underliggande antagandet för att fråga 1.3 ska besvaras med "ja" är att det inte finns någon kvarstående känd (hanterad i modellen) eller icke mätt confounding.

1.4. Den fjärde 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.

1.5. Kontroll av variabler som uppmätts efter att exponeringen startat och som därmed kan vara påverkade av exponeringen, leder till överjustering och ökar risken för bias i analyserna.

1.6. Icke-kontrollerad confounding är viktiga confounders som inte har blivit uppmätta, som inte kan hanteras eftersom det saknas tillräcklig information, eller som har uppmätts men som inte har inkluderats i analyserna. Icke-kontrollerade confounders kan undersökas med hjälp av negativa kontroller. Om man t.ex använder en alternativ exponering, där den undersökta effekten inte borde uppstå, men man ändå får samma resultat som för den exponering man är intresserad av kan det tyda på icke-kontrollerad confounding.

- **Kommentar 1:** Om studien inte har använt negativa kontroller och inget annat direkt tyder på icke-kontrollerad confounding så kan frågan besvaras med "Nej"/"Troligen nej".

Klassificering av övergripande risk för bias

Grad av risk	Motivering
Låg	Bedöms som tillräckligt likvärdig med optimal studie. Confounding har hanterats väl och anses ej påverka effektskattningen. (Viss risk för icke-kontrollerad confounding kan dock aldrig uteslutas för icke-randomiserade studier).
Måttlig	Viss confounding kan kvarstå, men inte på ett sådant sätt att det förväntas ha en stor betydelse för tolkningen av resultaten. Ej tecken på stor icke-kontrollerad confounding. 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. Eller Icke-kontrollerad confounding har stor inverkan på utfallet.

Domän 2. Risk för bias på grund av mätfel eller felklassificering av exponering

En förutsättning för att kunna jämföra olika exponering eller för att kunna studera hur olika exponeringsnivåer påverkar utfall är att exponeringen är korrekt uppmätt (kontinuerliga variabler), eller väl definierad och beskriven (kategoriska variabler). 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 att exponeringen har blivit felaktigt uppmätt (kontinuerliga variabler) eller att exponeringsgrupperna har felklassificerats (kategoriska variabler). 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. Denna situation skulle t ex kunna uppstå i registerstudier,

- **Kommentar:** Ibland kan gruppindelningen vara otydlig och det kan finnas risk för att individer som exponeras för samma dos av något 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, t ex i registerstudier eller fall-kontrollstudier.

- **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? Har exponeringen varierat över tid?

- **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 tillämplig 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 (när individer har olika förmåga att minnas och rapportera information beroende på deras exponerings- eller utfallsstatus). 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 på grund av till exempel ovanligt stark recall bias. Eller Mätmetoderna saknar tillräcklig reliabilitet och validitet för den aktuella frågeställningen.

Domän 3. Risk för bias på grund av selektion in i studien eller analysen

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. Bias på grund av selektion kan uppstå om deltagarna inte följs direkt från exponeringens start. Utfall som kommer tidigt efter påbörjad exponering kommer i så fall att missas. Hur allvarligt detta är beror på latensperioden (tiden efter exponering och fram till dess att symtom kan observeras) för det utfall som studeras. Om latensperioden är lång så blir risken mindre om uppföljningen påbörjats senare, än vid en kort latensperiod. Tex är latensperioden för ett utfall som cancer längre än för utfall som astma. Det har också betydelse ifall effekten av exponeringen kan variera över tid. Antalet inkluderade händelser kommer då att variera beroende på om man undersöker hela exponeringsperioden eller endast delar av den.

Frågor

3.1. Den första frågan bedömer om man kan ha missat att inkludera utfallshändelser eftersom uppföljningen har påbörjats sent, så kallad immortal time bias. Så länge uppföljningen har påbörjats inom utfallets latensperiod är risken låg.

3.2. Om effekten av en exponering inte är konstant över tid så kommer valet av uppföljningsperiod påverka resultatet av analysen. Till exempel om exponeringen ökar, men man väljer att endast analysera resultat från perioden innan ökningen skett

3.3 Här bedöms om deltagarna kan ha valts ut på grund av egenskaper som observerats efter att exponeringen påbörjats. Tex kan deltagare anmäla sig för att delta i en studie på grund av att de är medvetna om att de har exponerats, eller på grund av att de upplever symtom. Det finns risk för selektionsbias om inklusionen av deltagare har koppling till exponeringen och det i sin tur får betydelse för utfallet.

- **Kommentar:** Den här typen av bias kan motverkas genom att författarna statistiskt kontrollerar för deltagaregenskaper, på motsvarande sätt som vid confounding.

3.4 och 3.5 Om valet av deltagare kan relateras till effekten/orsaken till effekten och/eller till utfallet/orsaken till utfallet, kan det uppstå selektionsbias.

3.6 Har författarna korrigerat för selektionsbias i analyserna? Till exempel genom känslighetsanalyser, genom att modellera pseudopopulationer där effekten av selektionsbias har tagits bort, eller genom att undersöka fördelningen av uppföljningstider, utfall och exkluderade deltagare.

- **Kommentar:** Den här frågan kommer oftast att besvaras med ett nej.

Klassificering av övergripande risk för bias

Grad av risk	Motivering
Låg	Uppföljning påbörjas i samband med exponeringsstart. Ingen effektvariation över tid. Eller Urvalet av deltagare har inte påverkats av deltagaregenskaper som observerades efter att exponeringen påbörjats. Ingen effektvariation över tid. Bedöms som tillräckligt likvärdig med optimal studie.
Måttlig	Uppföljning påbörjas efter exponeringsstart, men urvalet av deltagare har troligen inte påverkats av deltagaregenskaper som observerades efter att exponeringen påbörjats. Ingen effektvariation över tid. Eller

	Uppföljningen påbörjades efter exponeringsstart och urvalet av deltagare kan ha påverkats av deltagaregenskaper som observerades efter att exponeringen påbörjats. Dock har författarna korrigerat för selektionsbias i analyserna. Ingen effektvariation över tid. Eller Information saknas.
Hög	Uppföljning påbörjas i samband med exponeringsstart, men exponeringen är inte konstant över tid. Eller Uppföljning påbörjas efter exponeringsstart och urvalet av deltagare har troligen påverkats av deltagaregenskaper som observerades efter att exponeringen påbörjats. Selektionsvariabler kan påverka exponering och/eller utfall.
Oacceptabelt hög	Hög risk för selektionsbias, som varken korrigerade analyser eller känslighetsanalyser kan väga upp.

Domän 4. Risk för bias på grund av interventioner som ges under uppföljning efter exponering
Om inga interventioner ges under uppföljning efter exponering (till exempel för att minska effekten av exponeringen) så behöver man inte besvara denna domän.

Frågor

4.1. Den här frågan handlar om situationer när en exponering leder till någon form av intervention som kan påverka utfallet och därmed försvåra bedömningen av exponeringens effekt på utfallet.

- **Kommentar:** Till exempel individer som exponerats för höga halter av asbest skulle troligen ha en större sannolikhet att få genomgå en CT-undersökning för att screena för lungcancer än individer med låg exponering, och därmed kan utfallet mortalitet påverkas (bias så att höga asbesthalter tycks ha en lägre mortalitet).

4.2. Har författarna korrigerat för interventioner som ges under uppföljning efter exponeringen i sina analyser? Detta kan tex göras genom att man endast mäter fram till interventionen ges och därefter korregerar för uppföljningsbortfallet i analyserna (inverse-probability-of-censoring weights).

- **Kommentar:** Detta kräver att man kan modellera de faktorer som leder till att interventioner ges under uppföljningsperioden.

Klassificering av övergripande risk för bias

Grad av risk	Motivering
Låg	Interventioner under uppföljning efter exponering gavs inte/troligen inte.
Måttlig	Det är möjligt att interventioner under uppföljning efter exponering gavs, men information saknas. Eller Interventioner under uppföljning efter exponering gavs, och man korregerade för detta i analysen.
Hög	Interventioner under uppföljning efter exponering gavs, och man korregerade inte för detta i analysen.
Oacceptabelt hög	Ej tillämpligt för denna domän.

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.

Bortfallsdomänen är ofta svårbedömd i exponeringsstudier. Ibland kan till exempel studiepopulationen vara definierad på ett sådant sätt att inget bortfall finns, t.ex genom att endast individer där det finns värden för exponering och utfall ingår i populationen. Detta kan tex vara fallet med vissa registerstudier. Ett annat exempel är när studiepopulationen består av subgrupper med exponeringsdata som hämtats från en större kohortstudie, där bortfall endast finns rapporterat för den ursprungliga kohorten.

Det kan vara svårt att på ett rättvist sätt jämföra och bedöma bortfall i olika exponeringsstudier. Har tex en registerstudie som definierat sin studiepopulation så att inget bortfall finns, en högre eller lägre risk för bias än en prospektiv studie som rapporterar bortfall under uppföljningstiden? En annan fråga är om otydligheten vad gäller bortfall gör att resultaten blir svåra att generalisera. Om det finns problem med att bedöma risk för bias på grund av bortfall, kan en möjlighet vara att hantera bortfall genom avdrag i GRADE på grund av brister i överförbarhet, i stället för att hantera det inom risk för bias-bedömningen.

Frågor

5.1. Den första frågan är en övergripande bedömning om storleken på ett eventuellt bortfall är acceptabelt.

- **Kommentar:** *Frågan besvaras med "Ja" om bortfallet bedöms vara så försumbart att det inte har någon viktig påverkan på utfallet. Ett stort bortfall skulle kunna vara acceptabelt om det tex är jämnt fördelat mellan grupperna och studien har gjort olika typer av analyser för att undersöka bortfallets påverkan. Om det saknas information om bortfall bedöms det oftast vara en hög risk för bias.*

5.2 och 5.3. Beror bortfallet på att individer har exkluderats eftersom det saknats information?

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

- **Kommentar 1:** *Ett exempel kan vara om framför allt äldre faller bort i den exponerade gruppen pga att de blir svårt sjuka, medan främst yngre faller bort i kontrollgruppen, eftersom de inte tycker sig ha tid att komma på uppföljningar. Vi kan då få en situation där många äldre dör i kontrollgruppen, medan nästan inga äldre dör bland de exponerade (för där finns inga kvar). Detta kan snedvrider resultaten.*
- **Kommentar 2:** *Denna fråga är inte relevant för studier som saknar kontrollgrupp.*

5.5. Den sista 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. (Imputerade värden räknas dock ofta som bortfall i den här domänen).*

Klassificering av övergripande risk för bias

Grad av risk	Motivering
Låg	Bortfallet är acceptabelt (obetydligt eller bedöms inte påverka utfallet) eller har hanterats korrekt i vald analysmodell. Och Bortfallet får inte ha något samband med exponeringen.
Måttlig	Bortfallet är måttligt och orsakerna till bortfall av deltagare kan skilja sig något mellan grupperna. Och Analysen har sannolikt inte helt 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.
Oacceptabelt hög	Hög risk, samt det är sannolikt att resultatet är snedvridet.

Domän 6. Risk för bias på grund av hur utfallet 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, t.ex genom att de som mätte utfallet hade kännedom om vilken intervention som deltagarna fått (detta gäller särskilt vid subjektiv skattning av utfallet), att olika mät- eller observationsmetoder använts eller om mätfel har ett samband med grupptillhörighet. Blindning av dem som utför mätningen och användande av standardiserade mätinstrument och procedurer minskar risken för bias i utfallsmätningen

Frågor

6.1. Den första 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.

6.2. Var bedömarna blindade?

6.3. Om brister noterats i någon av ovanstående frågor, har det någon faktisk påverkan på resultatet?

Klassificering av övergripande risk för bias

Grad av risk	Motivering
Låg	Likvärdig med optimal studie. Metoder för mätning av utfallet var jämförbara över exponeringsgrupperna/ kontrollgrupperna samt mellan olika mätningar. De som bedömde utfallet var inte medvetna om vilken exponering som deltagarna fått.
Måttlig	Det uppmätta utfallet kan skilja sig från det sanna utfallet (exempelvis på grund av subjektiv skattning). Eller Metoder för mätning av utfallet var troligen jämförbara över exponeringsgrupperna/ kontrollgrupperna samt mellan olika mätningar. Det uppmätta utfallet kan ha påverkats marginellt av att de som bedömde utfallet var medvetna om vilken exponering som deltagarna fått. Eller Information saknas.
Hög	De metoder som användes för att mäta utfallet var inte jämförbara över exponeringsgrupperna/ mellan olika mätningar. Eller Oklart om mätning av utfallet var jämförbart över exponeringsgrupperna. Det uppmätta utfallet har påverkats av att de som bedömde utfallet troligen var medvetna om vilken exponering som deltagarna fått.

Oacceptabelt hög	Ej tillämpligt för denna domän.
------------------	---------------------------------

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.

- **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:** I vissa fall kan man lita på resultaten även om protokoll och analysplan saknas, 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.

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.
Måttlig	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.
Oacceptabelt hög	Hög risk, samt tydlig selektiv rapportering.

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.

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

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, eller kan ojusterade resultat användas?
2. Har författarna hanterat eventuella problem med klassificering av exponeringar på ett tillfredsställande sätt?
3. Har författarna hanterat eventuell selektionsbias på ett tillfredsställande sätt?
4. Har författarna hanterat eventuella risker för bias på grund av interventioner som ges under uppföljning efter exponering 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

SBU: exponeringsmall är en översättning, bearbetning och anpassning av ROBINS-I och ROBINS-E. Vi har strävat efter att ha en kort och koncis mall som täcker in alla domäner i originalmallarna. Vi har under bearbetningen bland annat anpassat screeningfrågorna (fråga 1 motsvarar ROBINS-E fråga B1-B2, fråga 2 motsvarar ROBINS-E fråga B3-B4. Fråga 3 har lagts till av SBU. SBU även lagt till en domän om intressekonflikter (domän 8).

Referenser

ROBINS-E Development Group (Higgins J, Morgan R, Rooney A, Taylor K, Thayer K, Silva R, Lemeris C, Akl A, Arroyave W, Bateson T, Berkman N, Demers P, Forastiere F, Glenn B, Hróbjartsson A, Kirrane E, LaKind J, Luben T, Lunn R, McAleenan A, McGuinness L, Meerpohl J, Mehta S, Nachman R, Obbagy J, O'Connor A, Radke E, Savović J, Schubauer-Berigan M, Schwingl P, Schunemann H, Shea B, Steenland K, Stewart T, Straif K, Tilling K, Verbeek V, Vermeulen R, Viswanathan M, Zahm S, Sterne J). Risk Of Bias In Non-randomized Studies - of Exposure (ROBINS-E). Launch version, 20 June 2023.

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]