

LUNCH & LEARN

Biasrisiko in Interventionsstudien bewerten

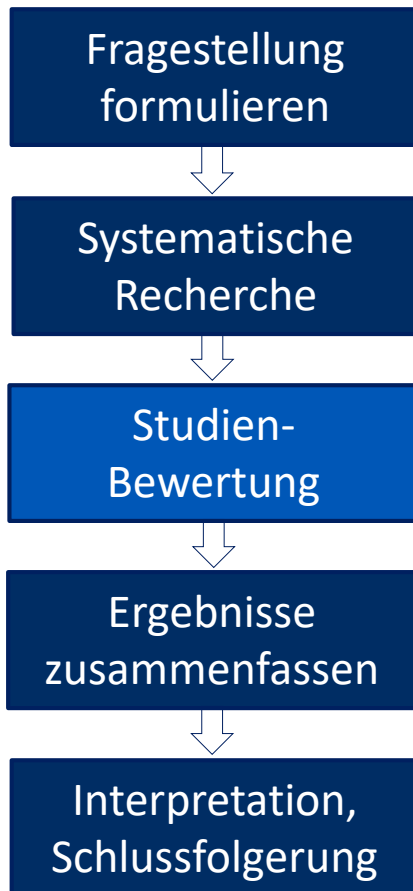


Referent*in: Philipp Kapp, MSc
Institut für Evidenz in der Medizin

Moderation/Host: Anja Dahten
(Cochrane Deutschland Stiftung)



SYSTEMATISCHE ÜBERSICHTSARBEITEN:



BIASBEWERTUNG eingeschlossener Studien:

- Das RoB 2 Tool
- Wichtige Bias-Formen
- Weitere Tools zur Bias-Bewertung

Interessenkonflikt

- Seit 2021 wissenschaftlicher Mitarbeiter am Institut für Evidenz in der Medizin (Uniklinik Freiburg)
- ...versichert, dass in Bezug auf den Inhalt des folgenden Vortrags in den letzten 3 Jahren keine Interessenskonflikte bestanden, die sich aus Beziehungen zu einem Unternehmen ergaben, z. B. einem Beschäftigungsverhältnis, einer Beratertätigkeit, finanziellen Zuwendungen für Forschungsvorhaben, Vorträge oder andere Tätigkeiten

Lernziele

- ▶ Grundlagen und Lehrmaterialien des Cochrane Risk of Bias Tools (RoB 2) kennen
- ▶ verschiedene Formen von Bias in randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) kennen und verstehen

Was ist Bias?

- ▶ Systematische Fehler, Verzerrung oder Abweichen von der Wahrheit
- ▶ Führt zu Über- oder Unterschätzung von Effekten
- ▶ Abhängig von Design, Durchführung und Auswertung einer Studie
- ▶ Ausmaß auf die Effekte nicht messbar



Cochrane Risk of Bias tool (RoB 2)

RoB 2 tool

A revised Cochrane risk of bias tool for randomized trials

A revised tool to assess risk of bias in randomized trials (RoB 2)

Welcome to the website for the RoB 2 tool.

The [current version](#) (22 August 2019), suitable for individually-randomized, parallel-group trials.

NEW! A test version for [cluster-randomized trials](#) is now available (10 November 2020, revised 18 March 2021).

NEW! A test version for [crossover trials](#) is now available (8 December 2020, revised 18 March 2021).

We are also maintaining an archive of the previous version, which had variants for three different trial designs (see below).

Citing the tool

The revised tool may be cited as:

Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, Cates CJ, Cheng H-Y, Corbett MS, Eldridge SM, Hernán MA, Hopewell S, Hróbjartsson A, Junqueira DR, Jüni P, Kirkham JJ, Lasserson T, Li T, McAleenan A, Reeves BC, Shepperd S, Shrier I, Stewart LA, Tilling K, White IR, Whiting PF, Higgins JPT. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2019; **366**: l4898.

MRC

Hubs for Trials
Methodology Research

This work was supported by the MRC Network of Hubs for Trials Methodology Research (MR/L004933/1- N61). Infrastructure support was provided by the Medical Research Council ConDuCT-II Hub (Collaboration and innovation for Difficult and Complex randomized controlled Trials In Invasive procedures - MR/K025643/1).

riskofbias.info

Cochrane Risk of Bias tool (RoB 2)

Current version

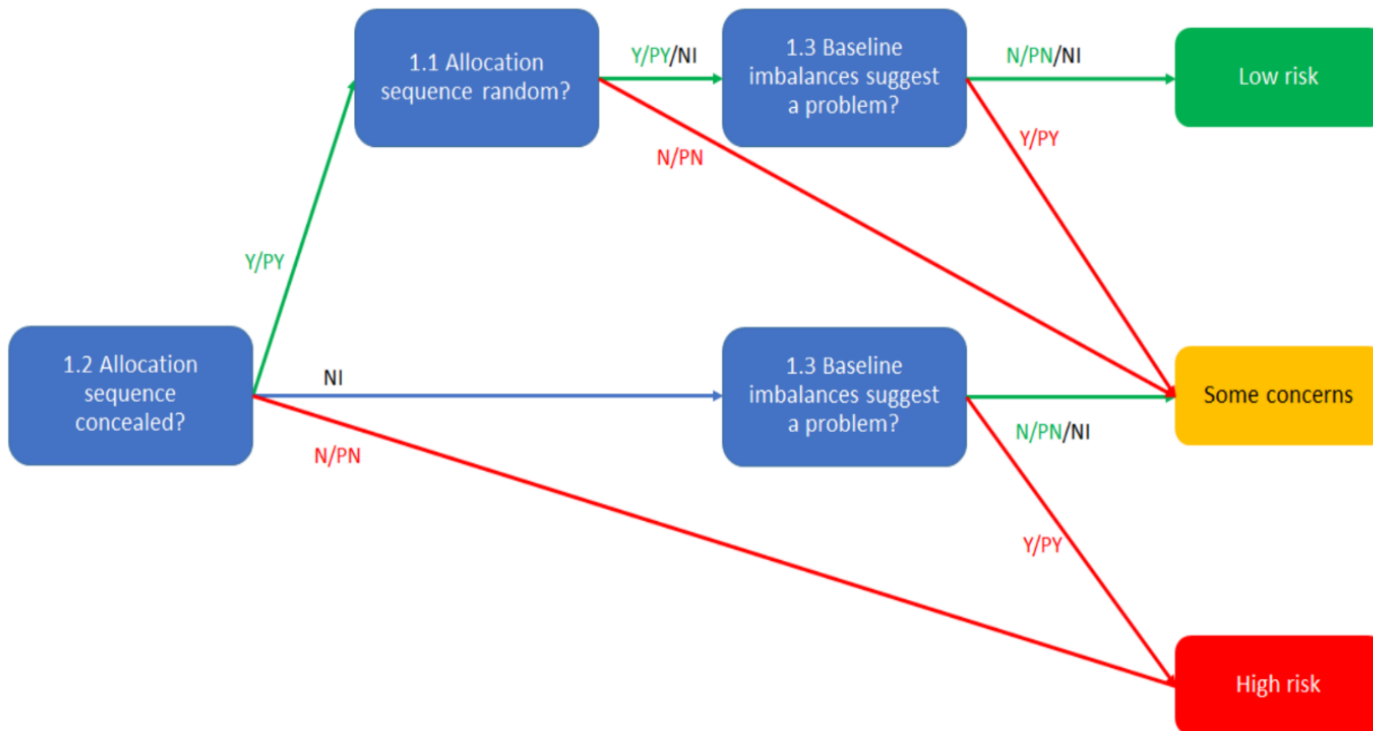
Download the 22 August 2019 version:

- The [full guidance document](#).
- The [cribsheet summarizing the tool](#).
- A [template for completing the assessment](#).
- An [Excel tool to implement RoB 2](#) (contains macros; download to your computer before using; some text is slightly out of date).

We have also made available a version of [RoB 2 for cluster-randomized trials](#), and a version of [RoB 2 for crossover trials](#).



Cochrane Risk of Bias tool (RoB 2)



Algorithm for suggested judgement of risk of bias arising from the randomization process

Cochrane Risk of Bias tool (RoB 2)



UNI FREIBURG

FreiDok *plus*
Universitätsbibliothek Freiburg

Suchen Neuer Eintrag Forschungsberichte Über Mein FreiDok [de](#) | [en](#)

Verschiedenartige Texte

Manual Bewertung des Biasrisikos in Interventionsstudien . Version 2.0 vom 10.05.2021

[Braun, Cordula](#)^{1,2} [Schmucker, Christine](#)¹ [Nothacker, Monika](#)³ [Nitschke, Kai](#)² [Schaefer, Corinna](#)⁴
[Bollig, Claudia](#)^{1,2} [Muche-Borowski, Cathleen](#)³ [Kopp, Ina](#)³ [Meerpohl, Jörg J.](#)^{1,2}

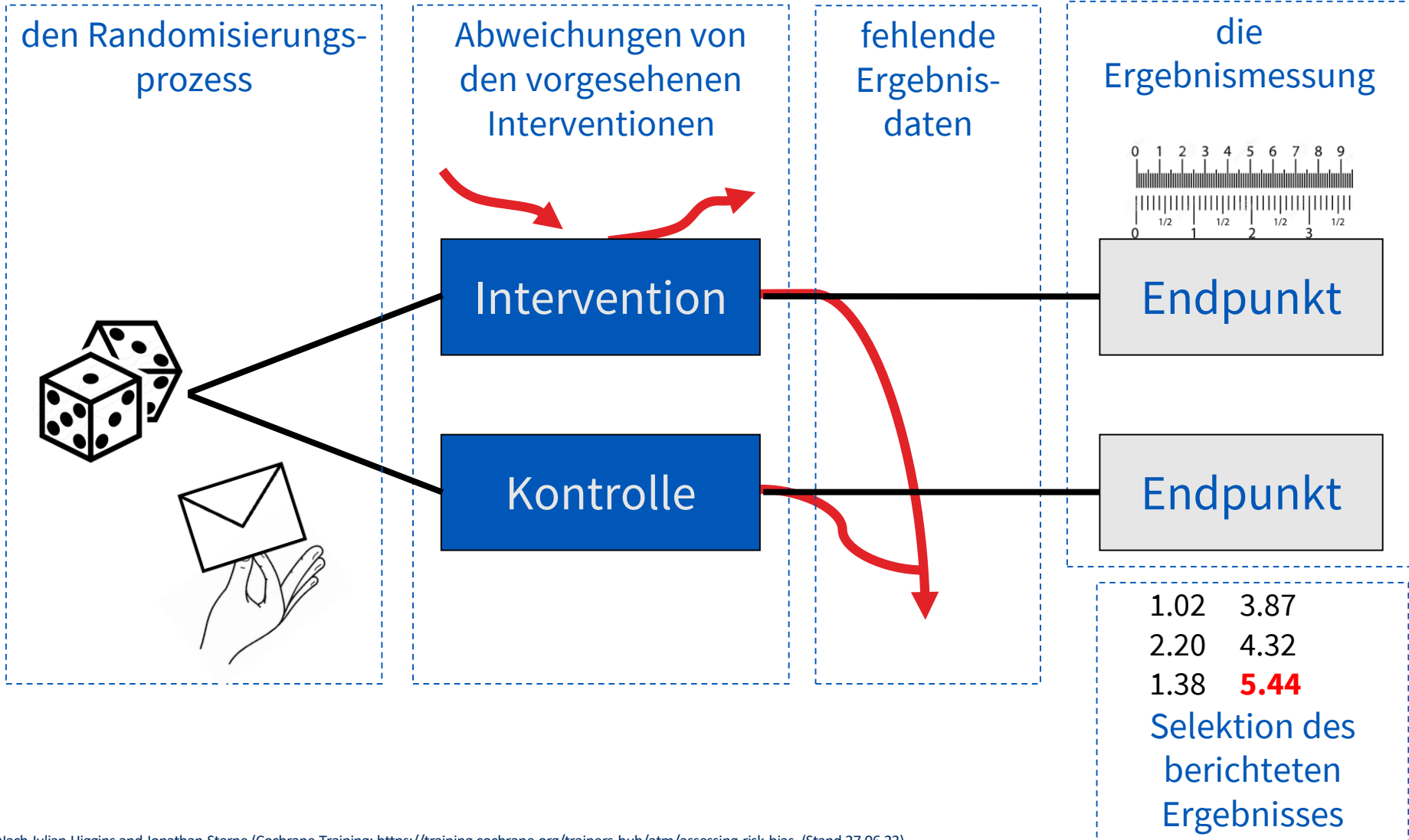
Personen-Informationen ausblenden 

- 1 Institut für Evidenz in der Medizin
- 2 Cochrane Deutschland
- 3 Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften : Institut für Medizinisches Wissensmanagement (AWMF-IMWi)
- 4 Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin

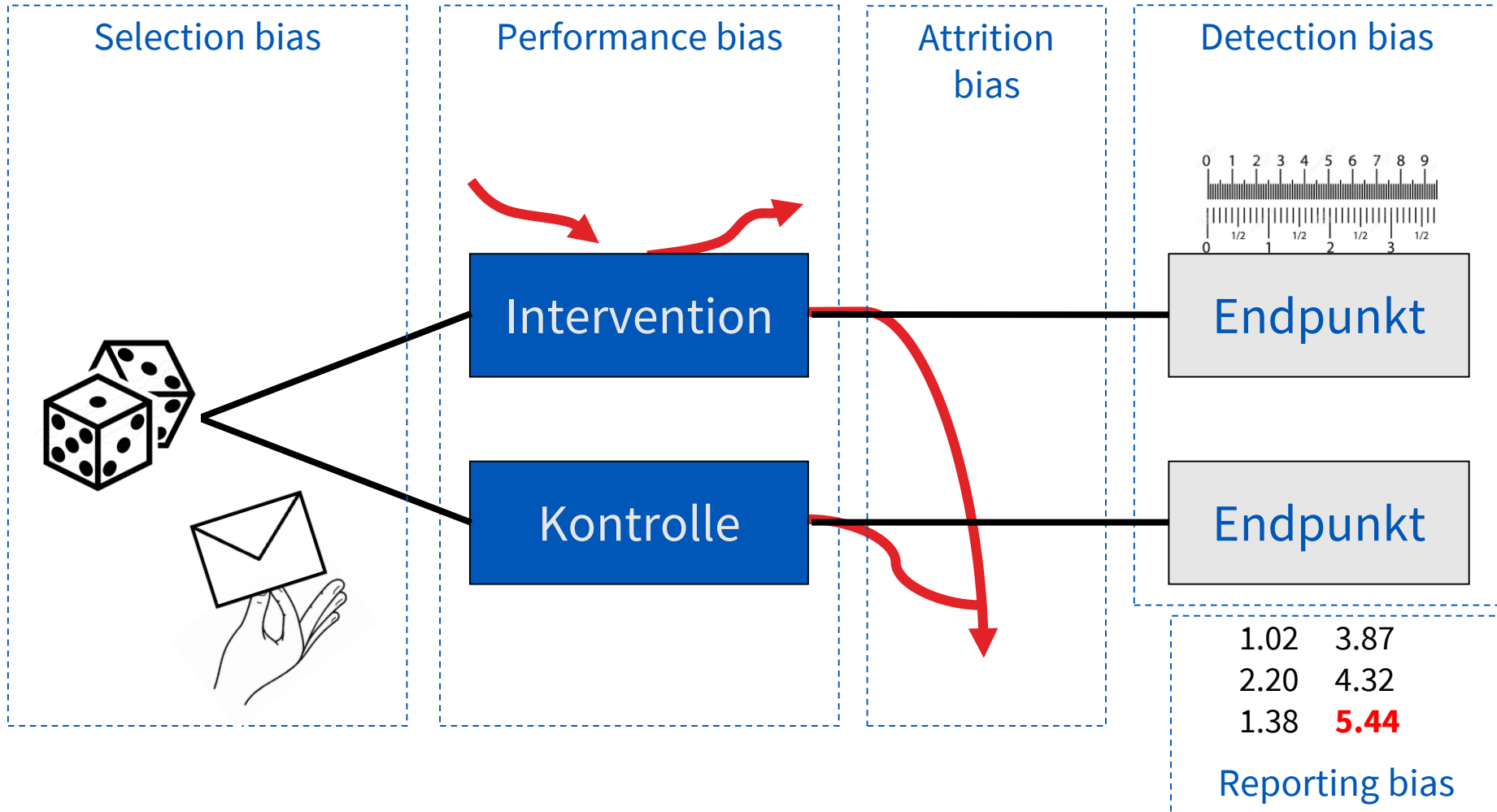




Bias durch...



Auch bekannt als...

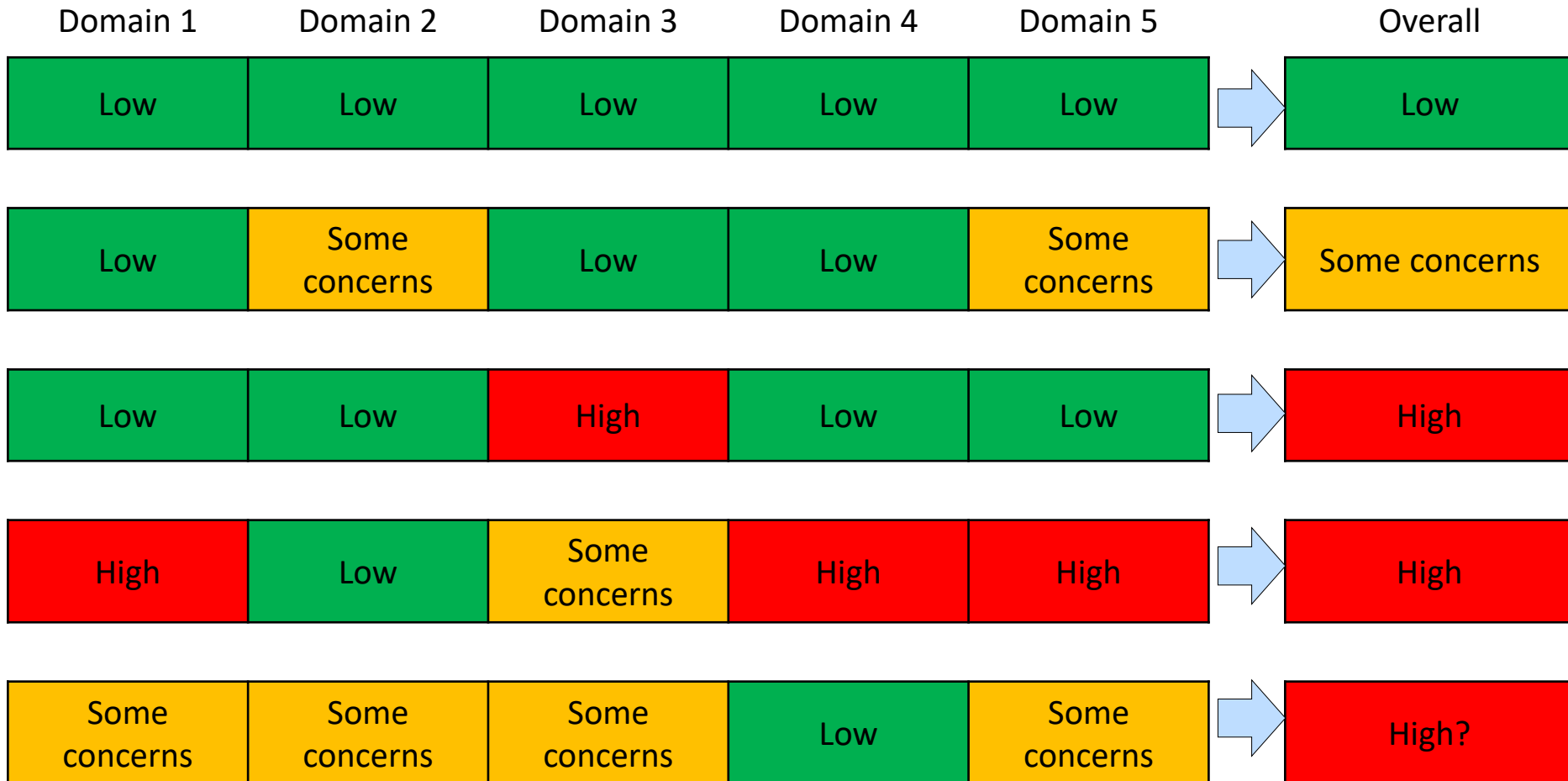


Cochrane Risk of Bias tool (RoB 2)

- ▶ Bewertung von RCTs
- ▶ Fünf Domänen für die Bewertung **einzelner Endpunkte**
- ▶ Eine Gesamtbewertung
 - Low risk of bias
 - Some concerns
 - High risk of bias

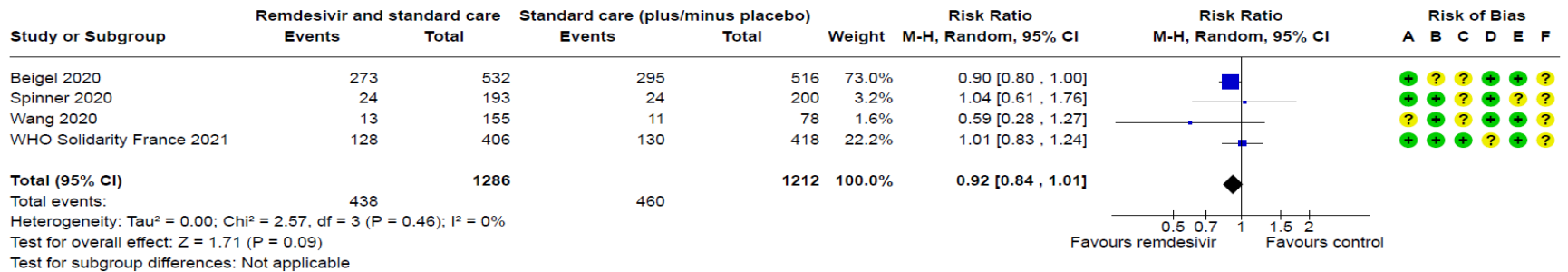


Cochrane Risk of Bias tool (RoB 2)



Cochrane Risk of Bias tool (RoB 2)

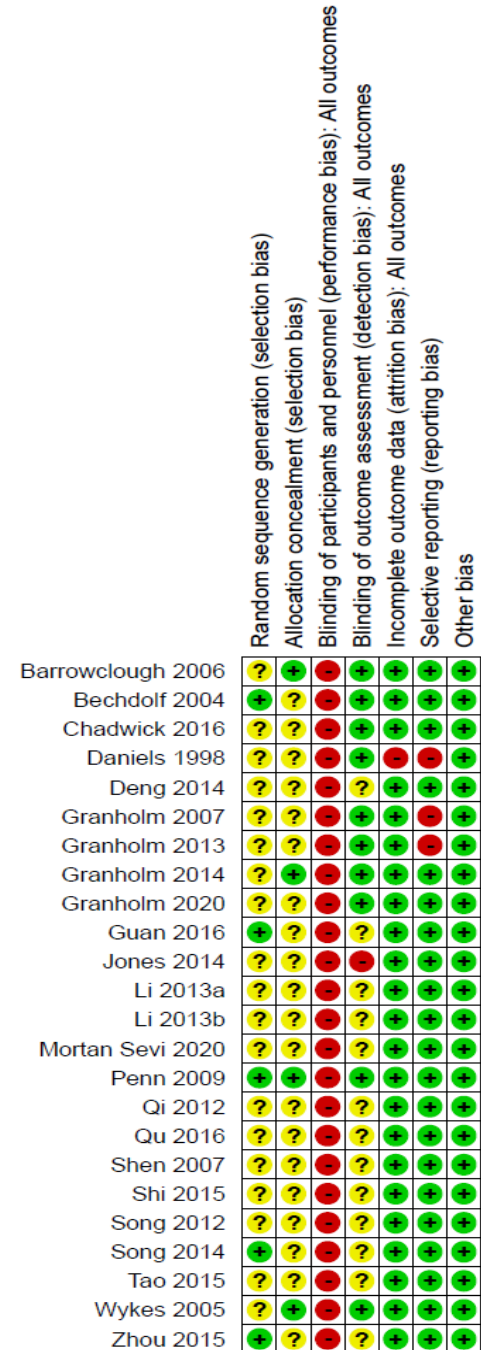
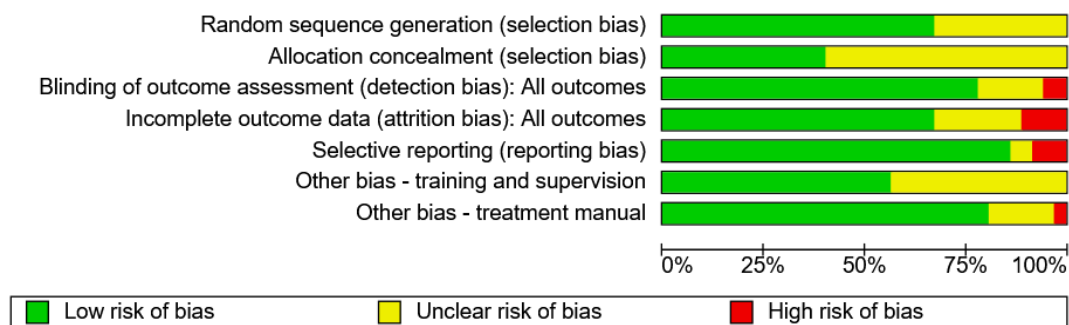
Endpunkt: „Clinical improvement“



Risk of bias legend

- (A) Bias arising from the randomization process
- (B) Bias due to deviations from intended interventions
- (C) Bias due to missing outcome data
- (D) Bias in measurement of the outcome
- (E) Bias in selection of the reported result
- (F) Overall bias

Ehemalige Darstellung Risk of Bias



Beispiel: Biasbewertung mit RoB 2

Open Access Original
Article

DOI: 10.7759/cureus.16332

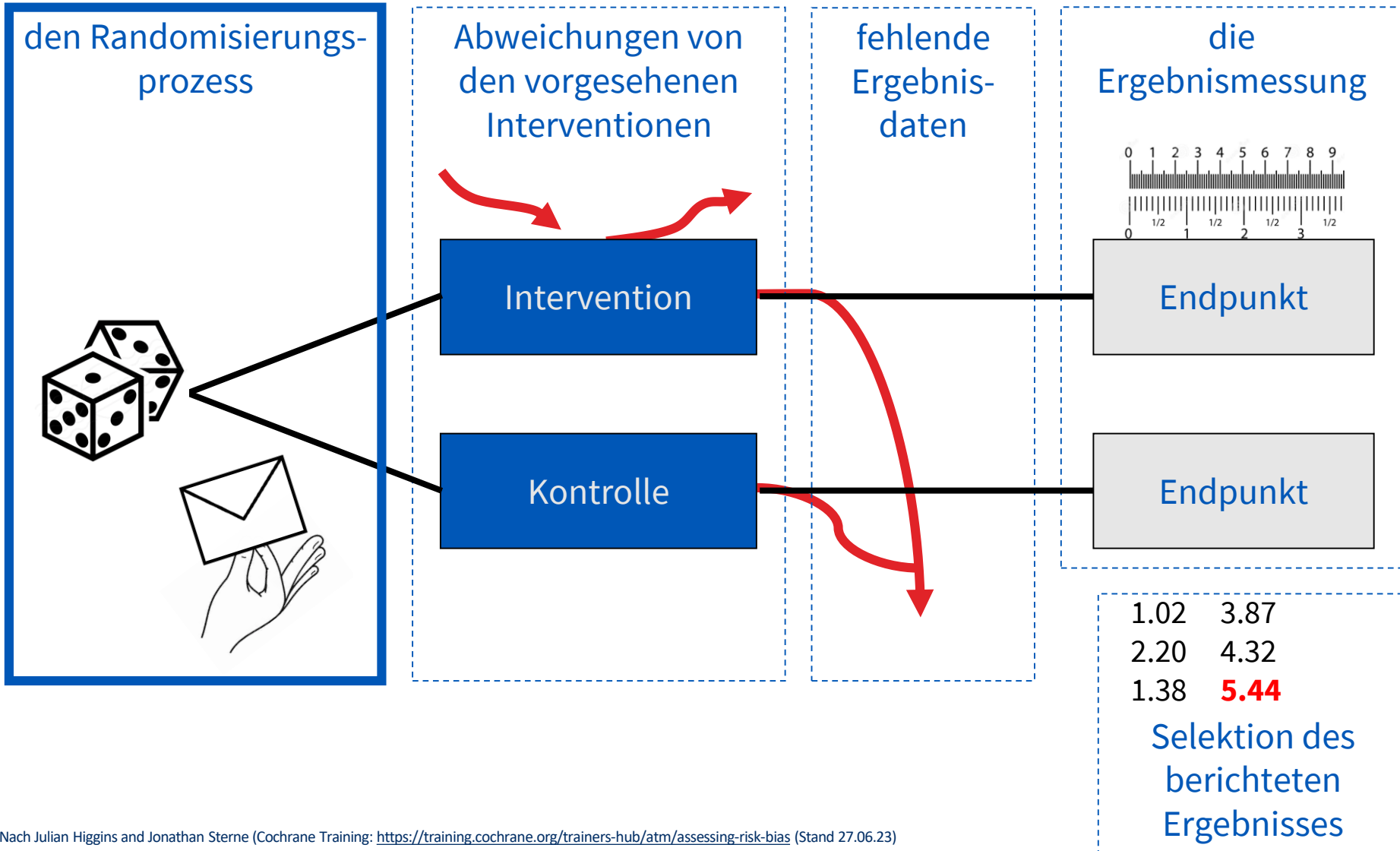
Comparison of Sacubitril/Valsartan Versus Enalapril in the Management of Heart Failure

Shehar Bano¹, Pooja Bai², Sameet Kumar³, Nomesch Kumar⁴, Ahmed Ali⁵, FNU Pariya⁶, FNU Versha², Dua Khalid⁶, Haya Khalid⁶, Amber Rizwan⁷

- P Patienten mit Herzinsuffizienz
- I Sacubitril/Valsartan
- C Enalapril
- O Kardiovaskuläre Mortalität



Bias durch...



Bias durch den Randomisierungsprozess

a) Generierung der Zuteilungssequenz

b) Verdeckte Zuteilung

Ziel: Möglichst große Ähnlichkeit der Behandlungsgruppen

Materials And Methods

After enrollment, the participants were randomized into two groups as per 1:1 ratio using an online research randomizer software (<https://www.randomizer.org>). Group A received 24/26 or 49/51 mg sacubitril/valsartan twice daily for HF. Group B received 2.5 or 5 mg enalapril twice daily. The decision on dosing was made based on the severity of the symptoms.

Bias durch den Randomisierungsprozess Bedenken? Ein Blick in die Studiencharakteristika

Characteristics	Sacubitril/valsartan group (n=181)	Enalapril group (n=183)	P-value
Age in years (mean \pm SD)	53 \pm 12	55 \pm 12	0.12
Male, n (%)	88 (48.62%)	90 (49.18%)	0.91
Hypertension, n (%)	165 (91.16%)	170 (92.90%)	0.54
Smoking, n (%)	52 (28.73%)	55 (30.05%)	0.78
Diabetes, n (%)	68 (37.57%)	65 (35.53%)	0.68
Hypercholesterolemia, n (%)	100 (55.25%)	106 (57.92%)	0.60
BMI greater than 25 kg/m ² , n (%)	56 (30.94%)	50 (27.32%)	0.44
Ejection fraction, %, (mean \pm SD)	31.21 \pm 4.12	31.82 \pm 4.02	0.10
NT-proBNP (pg/mL), (mean \pm SD)			
Age below 50 years	542.12 \pm 50.12	551.22 \pm 48.52	0.07
Age 50 years and above	1201.23 \pm 101.34	1211.61 \pm 99.98	0.32

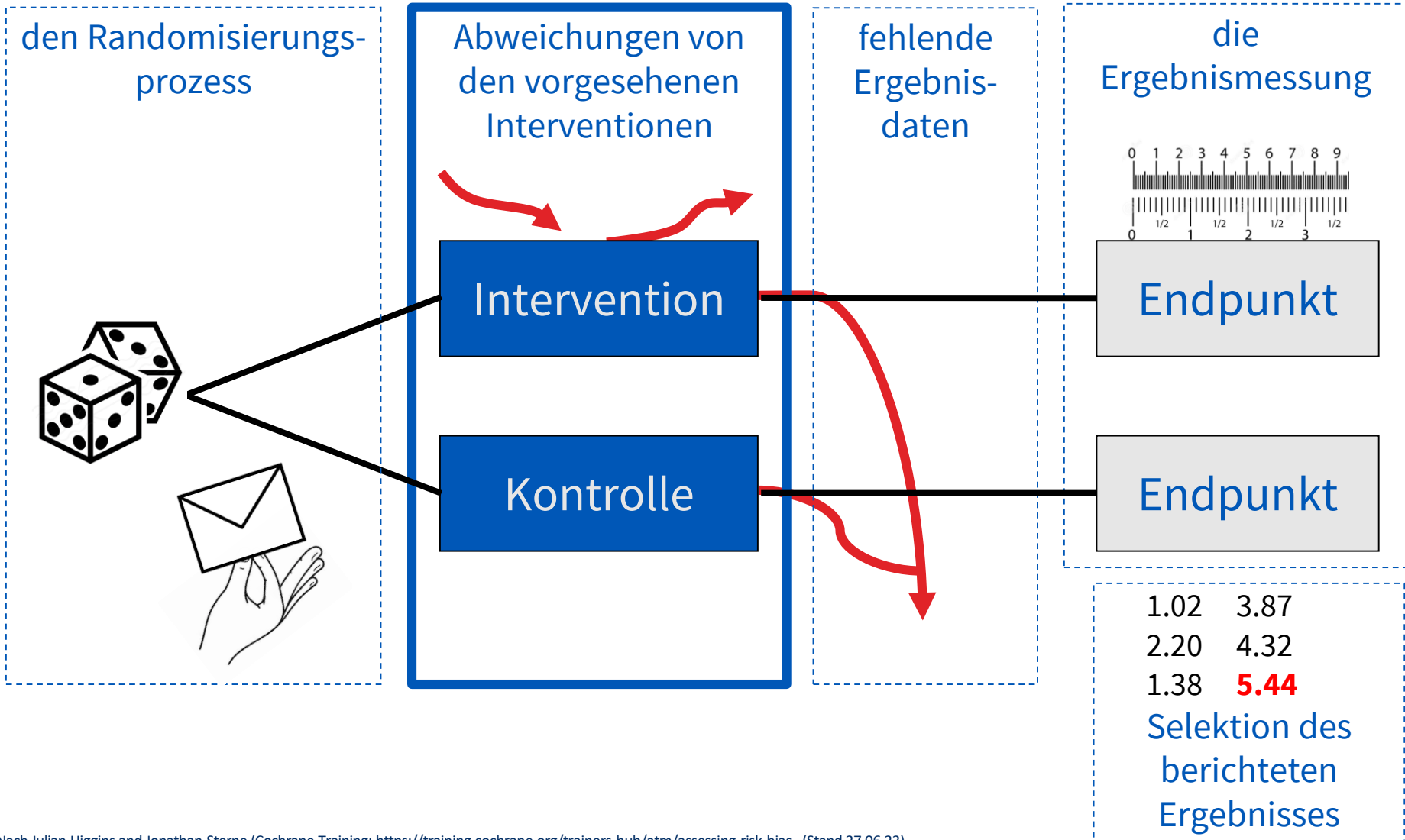
Bias durch den Randomisierungsprozess

Domain 1	Domain 2	Domain 3	Domain 4	Domain 5
Some concerns				

Begründung: unklar, ob Zuteilungssequenz verdeckt



Bias durch...



Bias durch Abweichungen von den vorgesehenen Interventionen

Ziel: Behandlung wird umgesetzt wie geplant

Materials And Methods

Results

Verblindung?

Keine Informationen!



Foto von [Ante Hamersmit](#) auf [Unsplash](#)

Bias durch Abweichungen von den vorgesehenen Interventionen

Materials And Methods

Results

After obtaining informed consent, 400 treatment-naïve patients with HF

After enrollment, the participants were randomized into two groups as per 1:1 ratio using an online research randomizer software (<https://www.randomizer.org>). Group A received 24/26 or 49/51 mg sacubitril/valsartan twice daily for HF. Group B received 2.5 or 5 mg enalapril twice daily. The decision on dosing was made based on the severity of the symptoms.

The number of participants lost to follow-up in the sacubitril/valsartan and enalapril group was 19 and 17, respectively. The final analysis included only those participants who completed the study. Statistical analysis

Bias durch Abweichungen von den vorgesehenen Interventionen

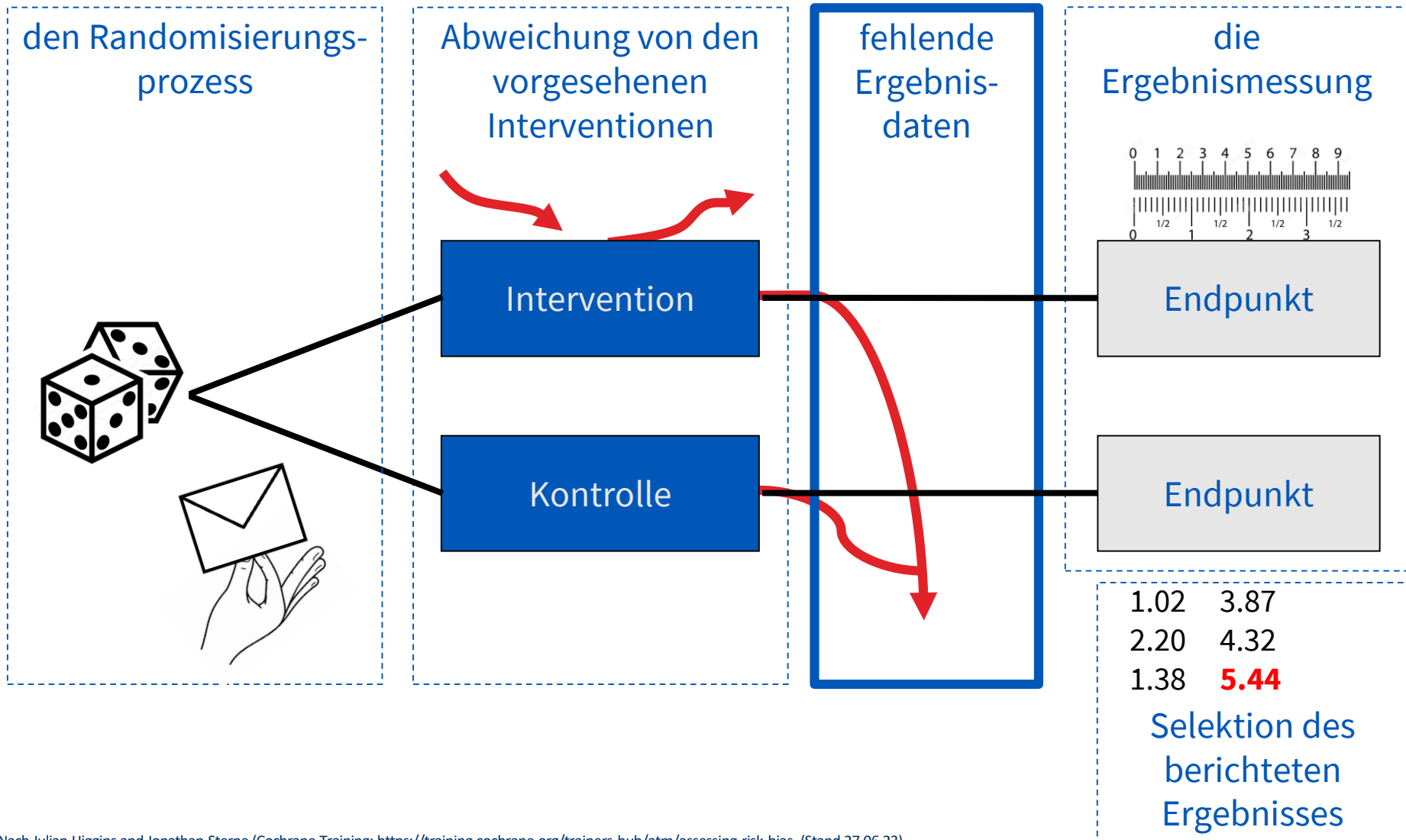
Domain 1	Domain 2	Domain 3	Domain 4	Domain 5
Some concerns	High			

Begründung:

- Keine Informationen bzgl. Abweichungen von den vorgesehenen Interventionen
- Unzureichende Informationen zur Analysemethode



Bias durch...



Bias durch fehlende Ergebnisdaten

Ziel: Möglichst alle Ergebnisdaten berichten, um Ähnlichkeit der Behandlungsgruppen zu gewährleisten

Materials And Methods

Results

The number of participants lost to follow-up in the sacubitril/valsartan and enalapril group was 19 and 17, respectively. The final analysis included only those participants who completed the study. Statistical analysis

Events	Sacubitril/valsartan group, n (%), (n=181)	Enalapril group, n (%), (n=183)	RR (95% CI)	RRR (%)	Number needed to treat	P-value
HF-related hospitalization	25 (13.8%)	41 (22.4%)	0.61 (0.39-0.97)	38.3%	11.63	0.03
HF-related death	7 (3.8%)	15 (8.1%)	0.47 (0.19-1.12)	52%	23.1	0.09

Bias durch fehlende Ergebnisdaten

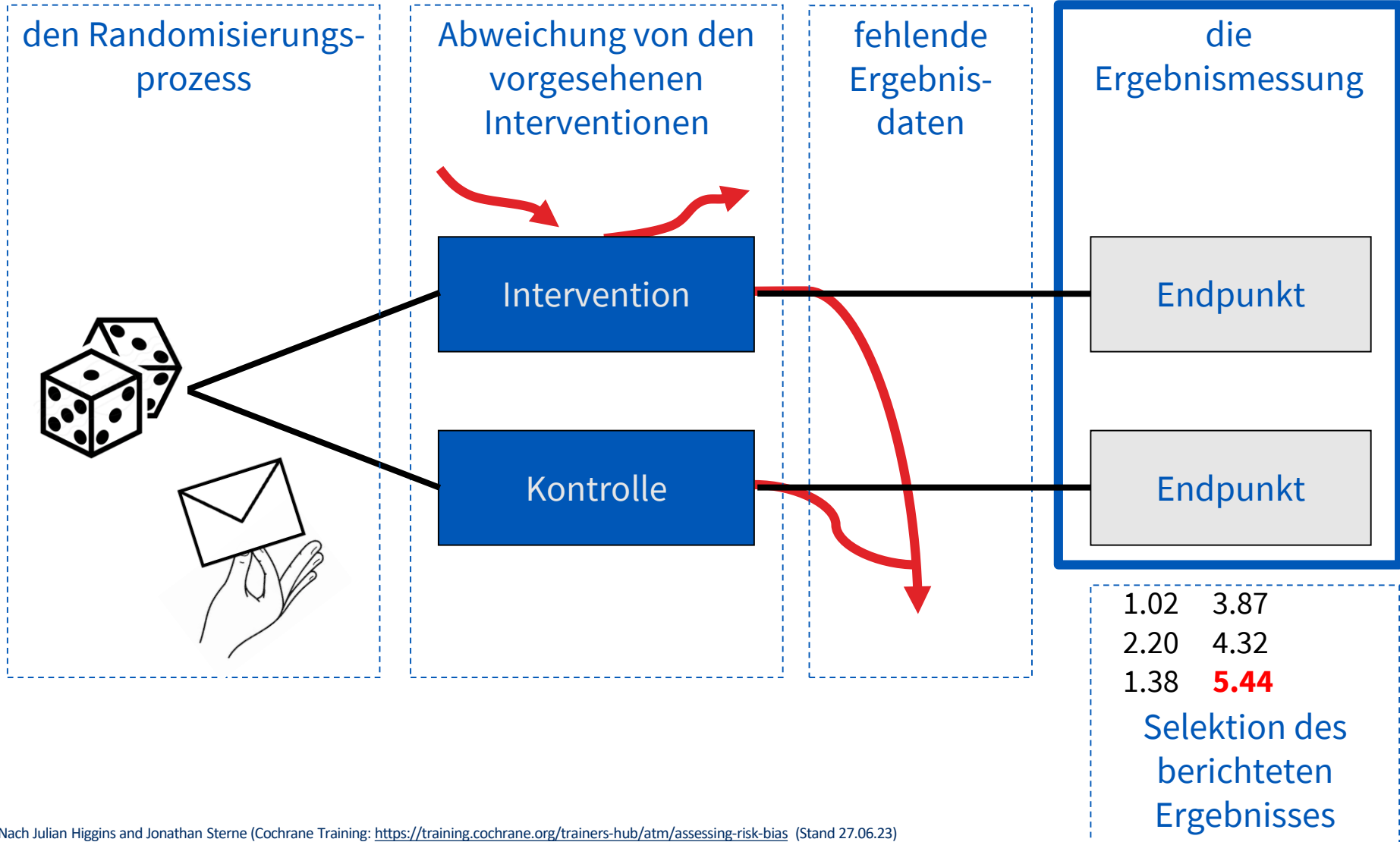
Domain 1	Domain 2	Domain 3	Domain 4	Domain 5
Some concerns	High	Some concerns		

Begründung:

- Für knapp 10 % der Teilnehmenden fehlen Ergebnisdaten
- Keine Informationen, wie mit fehlenden Ergebnisdaten umgegangen wurde



Cochrane Deutschland Bias durch...



Bias durch die Ergebnismessung

Ziel: Objektive Beurteilung des Endpunkts

Materials And Methods

Patients were followed up for 12 months or till the development of an event. The event was defined as hospitalization or death related to HF.



Bias durch die Ergebnismessung

Materials And Methods Results

Verblindung?

Keine Informationen!



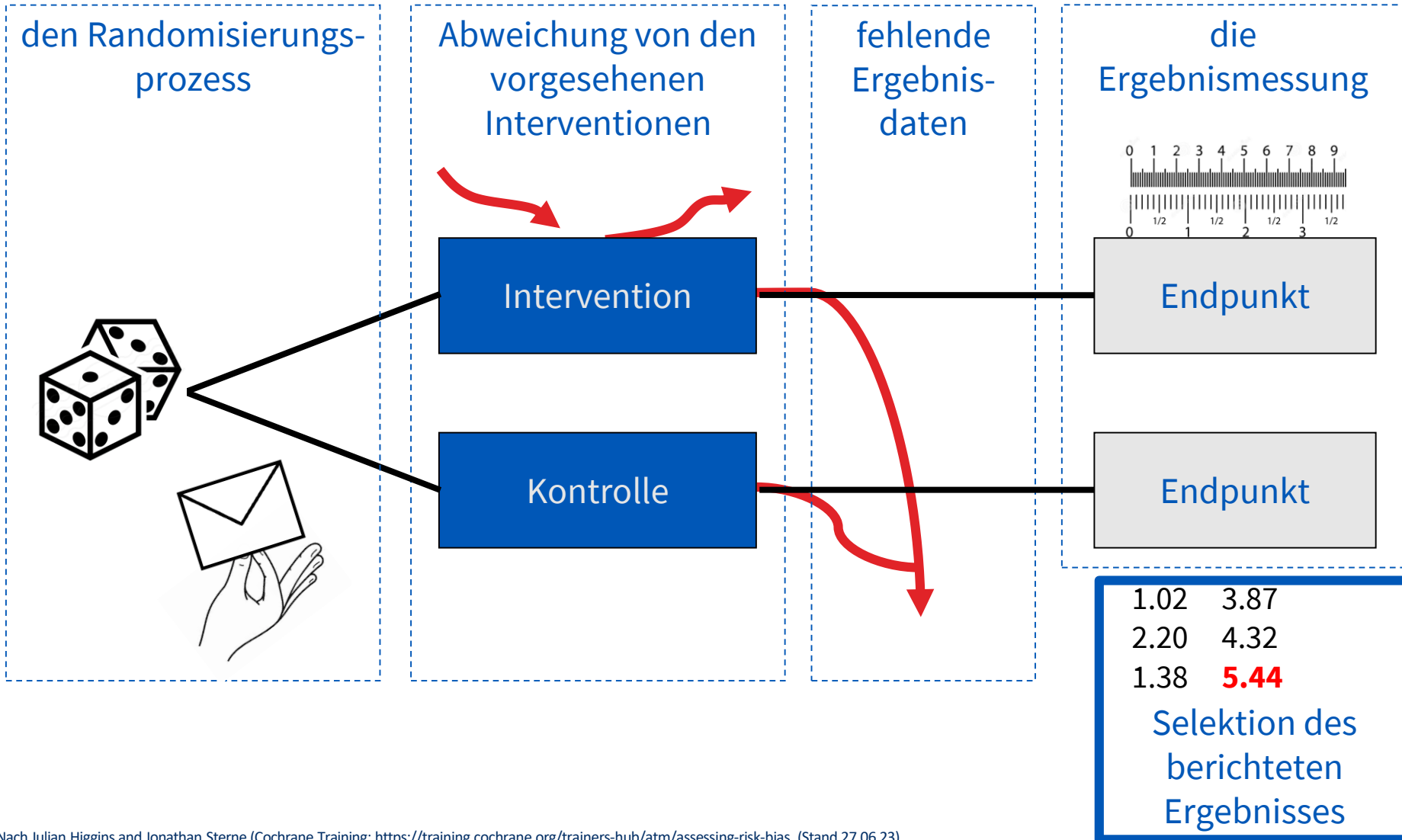
Foto von [Ante Hamersmit](#) auf [Unsplash](#)

Bias durch fehlende Ergebnisdaten

Domain 1	Domain 2	Domain 3	Domain 4	Domain 5
Some concerns	High	Some concerns	Some concerns	

Begründung:

- Messung der kardiovaskulären Mortalität möglicherweise beeinflussbar (fehlende Verblindung)



Bias durch Selektion des berichteten Ergebnisses

Ziel: Ergebnisse wie geplant und unabhängig des Messergebnisses berichten

- Studienprotokoll oder publiziertes Protokoll nicht verfügbar

 U.S. National Library of Medicine

ClinicalTrials.gov

<https://clinicaltrials.gov/>



<https://www.who.int/clinical-trials-registry-platform>

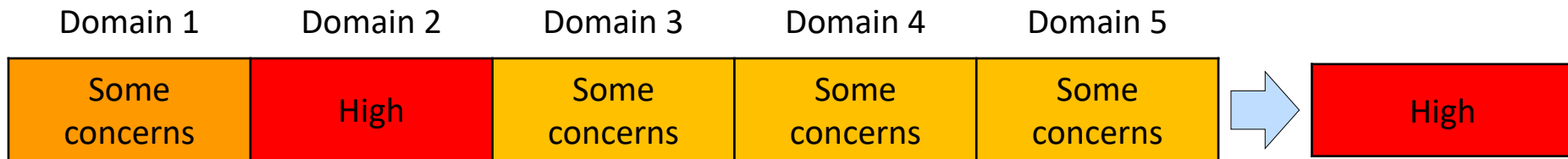
Bias durch Selektion des berichteten Ergebnisses

Domain 1	Domain 2	Domain 3	Domain 4	Domain 5
Some concerns	High	Some concerns	Some concerns	Some concerns

Begründung:

- Kein Studienprotokoll oder Registereintrag verfügbar

Gesamtbewertung



Tools für verschiedene Studientypen

Studientyp	Tool (Beispiele)
Systematische reviews	<u>ROBIS</u>
Nicht randomisierte Interventionsstudien	<u>ROBINS-I</u>
Prognosestudien	<u>QUIPS</u> , <u>PROBAST</u>
Diagnosestudie	<u>QUADAS-2</u>

Fazit

- Unterliegt ein Studienergebnis einem Biasrisiko, kann dies zu einer Über- oder Unterschätzung des Studienergebnisses führen
- Für die Bewertung des Biasrisikos ist die Erstellung eines internen Regelwerks hilfreich
- Erläuterungen sind hilfreich, um Biasbewertungen nachzuvollziehen zu können und eine transparente Berichterstattung zu gewährleisten
- Die Bewertung des Biasrisikos ist von der Berichterstattung der jeweiligen Studie abhängig

Literaturverzeichnis

- Cochrane Deutschland, Institut für Medizinische Biometrie und Statistik, Freiburg, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften-Institut für Medizinisches Wissensmanagement, Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin. „Manual zur Bewertung des Biasrisikos in Interventionsstudien“. 2. Auflage, 2021. Verfügbar bei: Cochrane Deutschland: <https://www.cochrane.de/de/literaturbewertung>
- Sterne J A C, Savović J, Page M J, Elbers R G, Blencowe N S, Boutron I et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials BMJ 2019; 366 :l4898 doi:10.1136/bmj.l4898
- Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.2 (updated February 2022). Cochrane, 2021. Available from www.training.cochrane.org/handbook



Weiterführende Ressourcen


Online Learning

Cochrane
Interactive
Learning:
Conducting an
intervention review



Online course

Module 5: Introduction to risk of bias

 90-120 min

What bias is, how to assess the risk of bias
in randomized trials in different sources.
Read more

Good practice
resources for
Cochrane authors



Collection

Cochrane Learning
Live: webinar
programme



Webinar

Knowledge
Translation



Collection

 **Cochrane
Training**

Trusted evidence.
Informed decisions.
Better health.



Weiterführende Ressourcen

Webinare



Methods Support Unit web clinic

Risk of Bias 2: Good practice and common errors [February 2023]
Rachel Richardson, Methods Support Unit Manager, Cochrane
[\[click here for recording\]](#)



Trusted evidence.
Informed decisions.
Better health.



Weiterführende Cochrane Workshops 2023

Systematische Übersichtsarbeiten erstellen

Von der klinischen Studie zum systematischen Review

21.-22.09.2023 (Freiburg i. Br.)



Kritische Bewertung medizinischer Studien

26.-27.09.2023, Universität für Weiterbildung Krems



Kritische Bewertung von randomisiert kontrollierten Studien - Onlinekurs

09.10.2023



Wir informieren Sie gern über neue Termine

Einfach online anmelden auf unserer
Interessant*innen-Liste für Veranstaltungen

Oder einfach [hier](#) klicken und anmelden



Lunch & Learn

Weitere Termine: 2023

- Nicht-randomisierte Studien (23.08.23)
- Netzwerk-Metaanalysen (25.10.23)

Übersetzungen



Social Media



Workshops & Events

Newsletter

Unser Blog

Ressourcen




 **WISSEN WAS WIRKT**



Vielen Dank für Ihre
Aufmerksamkeit!

philipp.kapp@uniklinik-freiburg.de

workshops@cochrane.de

Ihr Feedback 

Teilen Sie uns gern Ihre **Themenwünsche**
zu **Lunch & Learn** mit.

