

Klinische Studien bewerten: Bias-Risiko (RoB 2 tool)

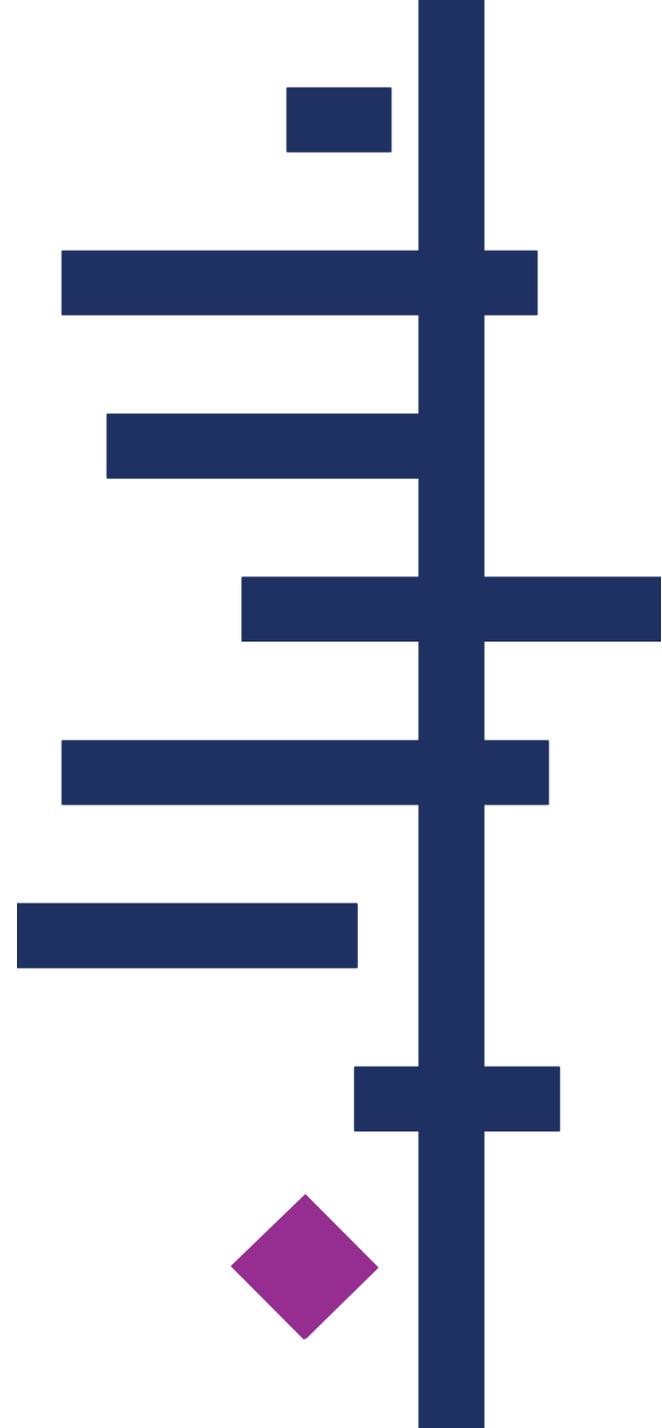
Claudia Breuer
Cochrane Deutschland Stiftung

Cochrane Reviews – Basiskurs für Autoren

29.04.2022

Session 3.2

**Trusted evidence.
Informed decisions.
Better health.**



Interessenkonflikt

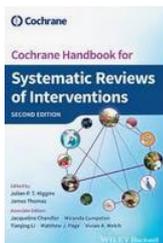
- Wissenschaftl. Mitarbeiterin am IfEM und CDS
- ...versichert, dass in Bezug auf den Inhalt des folgenden Vortrags in den letzten 3 Jahren keine Interessenkonflikte bestanden, die sich aus Beziehungen zu einem Unternehmen ergaben, z. B. einem Beschäftigungsverhältnis, einer Beratertätigkeit, finanziellen Zuwendungen für Forschungsvorhaben, Vorträge oder andere Tätigkeiten.

Schritte eines Cochrane Reviews

1. Fragestellung festlegen
2. Auswahlkriterien definieren
3. Methoden definieren
4. Studien suchen
5. Auswahlkriterien anwenden
6. Daten extrahieren
7. **Biasrisiko der Studien bewerten**
8. Ergebnisse analysieren und darstellen
9. Ergebnisse interpretieren und Schlussfolgerungen ziehen
10. Review optimieren und aktualisieren



- **Risiko für Bias in systematischen Reviews**
- Bewertung von Ursachen für Bias : das RoB 2 Tool
- Praktische Umsetzung
- Einbindung des Biasrisikos in den Review



Siehe Kapitel 8 & 23

Systematischer Fehler oder Abweichung von der Wahrheit

- Bias kann zu Über- oder Unterschätzung von Behandlungseffekten führen
 - Über einen Zufallsfehler hinaus (Stichprobenvariation)
- Unser Fokus liegt auf der **internen Validität**
 - Ob das Ergebnis dem entspricht, was die Studie abschätzen will
 - Zu unterscheiden von der **externen Validität** (Generalisierbarkeit):
Übertragbarkeit der Studie auf andere Situationen

- Bewerten des **Risikos für Bias** der wichtigsten Ergebnisse aus jeder eingeschlossenen Studie
 - Kann das Vorhandensein von Bias nicht messen
 - Identifizieren von Methoden, die das Bias-Risiko minimieren
 - ... und Hinweisen, dass die Studie erfolgreich durchgeführt wurde
- Biasrisiko ist eine Eigenschaft eines Ergebnisses
 - und nicht einer Studie oder eines Endpunkts
 - Wenn es kein Ergebnis aus einer Studie gibt, kann das Ergebnis der Synthese (Metaanalyse) wegen fehlender Evidenz (**Missing Evidence**) ein Biasrisiko haben
 - **Eigenes Tool (ROB ME Tool)**



RoB 1 vs RoB 2

RoB 1	RoB 2
Random sequence generation	Bias arising from the randomisation process
Allocation concealment	
Blinding of participants and personnel	Bias due to deviations from intended interventions
Incomplete outcome data	Bias due to missing outcome data
Blinding of outcome assessment	Bias in measurement of the outcome
Selective reporting	Bias in selection of the reported results
Other bias	-
-	Overall bias

→ keine Domäne hinzufügen/weglassen

Für jeden Endpunkt (die wichtigsten Synthesen im Review)

Für jede Studie

Bewertung des Biasrisikos für ein bestimmtes Ergebnis

1. Das zu bewertende Ergebnis auswählen

2. Interessierenden Effekt auswählen

3. Auflisten der Informationsquellen, die für Beurteilung verwendet wurden

4. Signalfragen beantworten

5. Beurteilen des Biasrisikos für jede Domäne

6. Beurteilen des Gesamt-Biasrisikos des Ergebnisses

Für die Synthese

Beurteilung(en) in die Ergebnisse und Schlussfolgerungen integrieren

z.B. Stratifizierung der Metaanalysen nach Gesamt-Biasrisiko

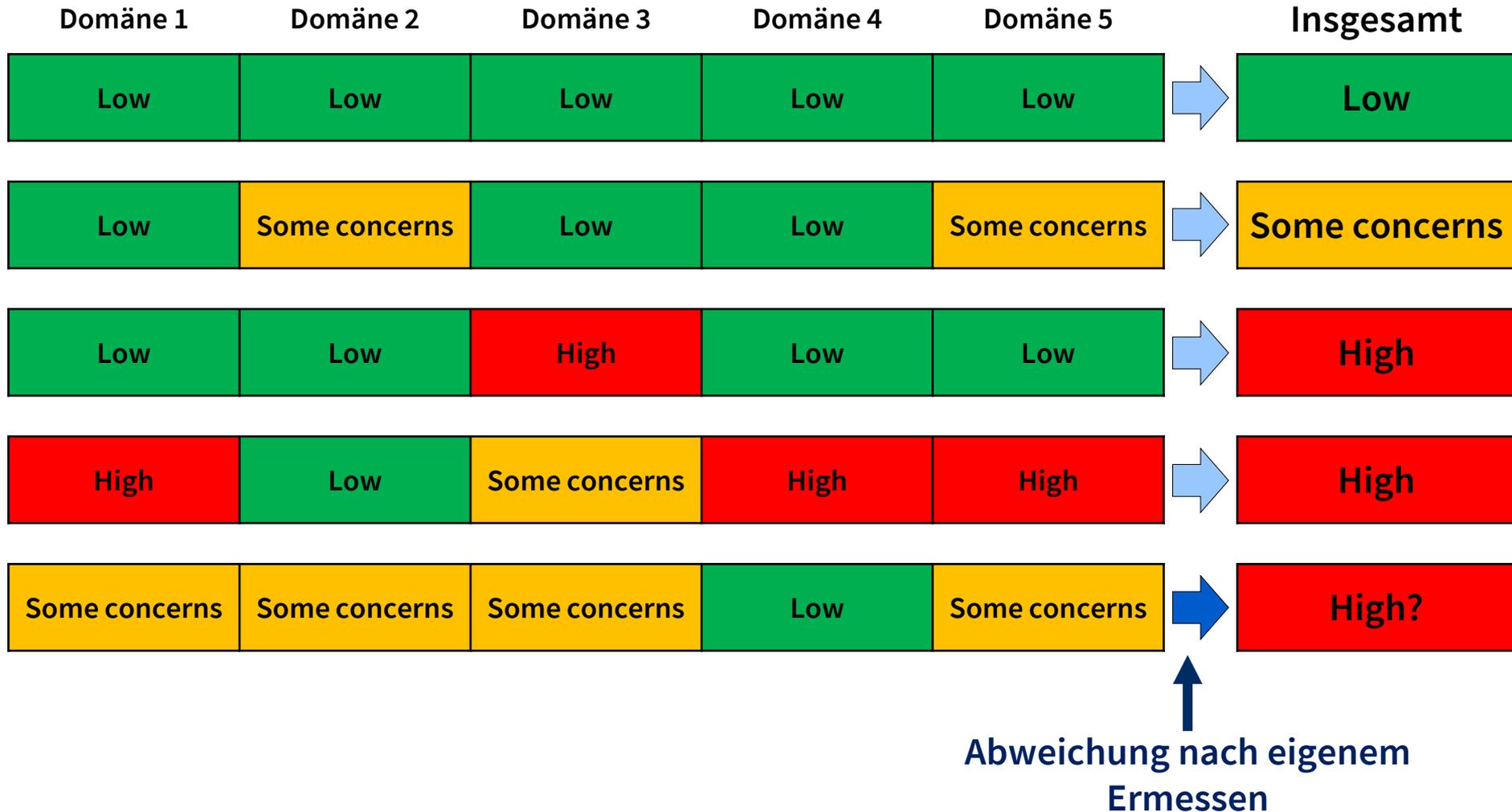
Signalfragen und Beurteilungen

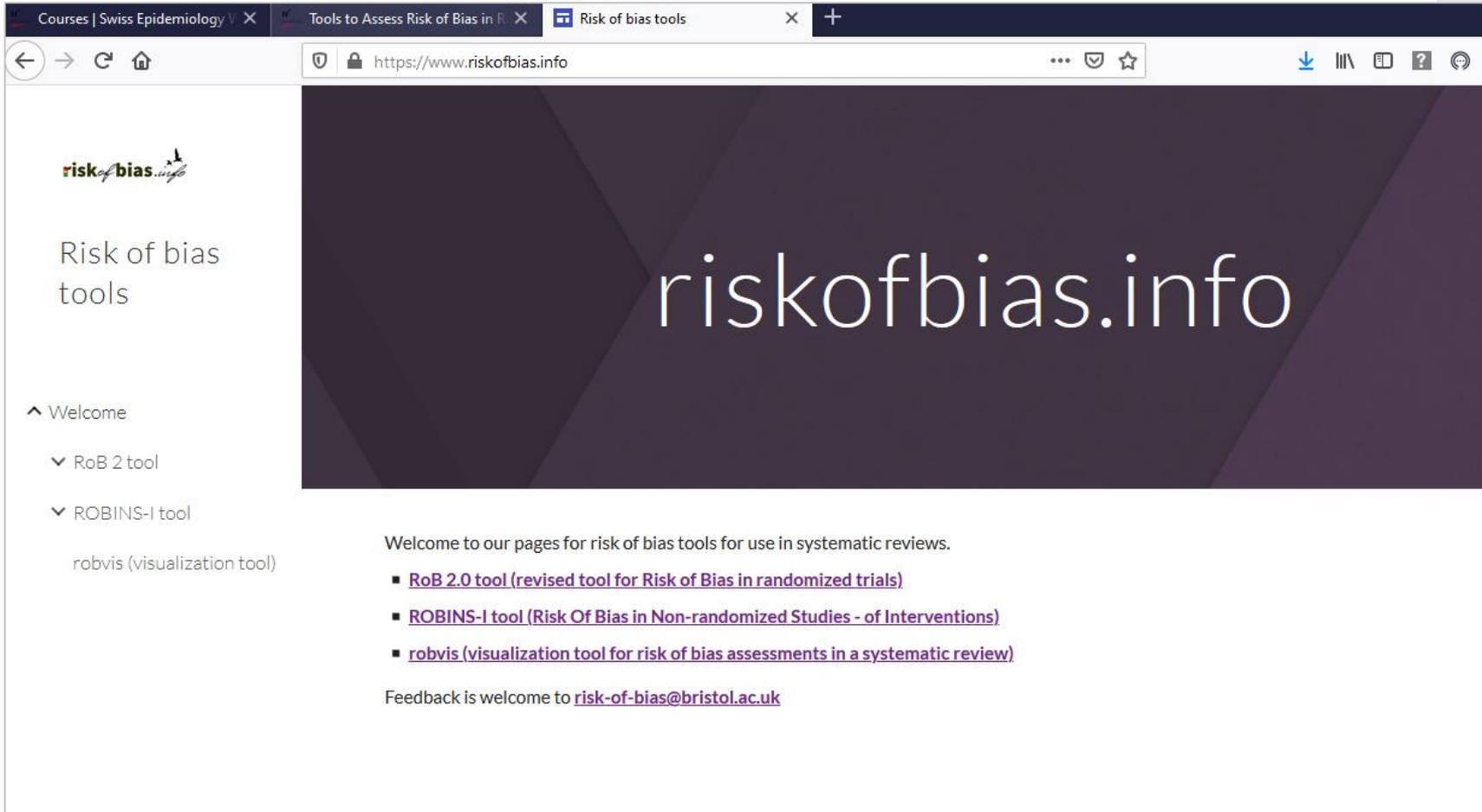
- **Signalfragen** erhöhen die Transparenz
 - „Yes“, „Probably yes“, „Probably no“, „No“, „No information“
 - Jede Entscheidung mit Hinweisen/Zitaten/Erläuterungen unterstützen
- Algorithmen verknüpfen Antworten auf Signalfragen mit einer Bewertung des **Biasrisiko**
 - „**Low risk of bias**“, „**Some concerns**“, „**High risk of bias**“
 - „Probably yes“ = „Yes“ und „Probably no“ = „No“
 - Es kann von Algorithmen abgewichen werden
- Eine „High risk of bias“- Beurteilung einer Domänen führt zu einem hohen Biasrisiko des Ergebnis
 - Siehe nächste Folie

Empfohlene Beurteilung des Gesamt-Biasrisikos

Domäne 1	Domäne 2	Domäne 3	Domäne 4	Domäne 5	Insgesamt
Low	Low	Low	Low	Low	?
Low	Some concerns	Low	Low	Some concerns	?
Low	Low	High	Low	Low	?
High	Low	Some concerns	High	High	?
Some concerns	Some concerns	Some concerns	Low	Some concerns	?

Empfohlene Beurteilung des Gesamt-Biasrisikos





The screenshot shows a web browser window with the following elements:

- Browser Tabs:** Courses | Swiss Epidemiology, Tools to Assess Risk of Bias in R, Risk of bias tools.
- Address Bar:** <https://www.riskofbias.info>
- Header:** riskofbias.info logo and "Risk of bias tools" text.
- Navigation Menu:**
 - ^ Welcome
 - ▼ RoB 2 tool
 - ▼ ROBINS-I tool
 - robvis (visualization tool)
- Main Content:**

Welcome to our pages for risk of bias tools for use in systematic reviews.

 - [RoB 2.0 tool \(revised tool for Risk of Bias in randomized trials\)](#)
 - [ROBINS-I tool \(Risk Of Bias in Non-randomized Studies - of Interventions\)](#)
 - [robvis \(visualization tool for risk of bias assessments in a systematic review\)](#)

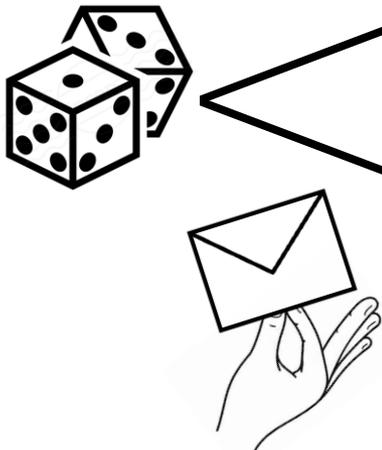
Feedback is welcome to risk-of-bias@bristol.ac.uk

- Risiko für Bias in systematischen Reviews
- **Bewertung von Ursachen für Bias : das RoB 2 Tool**
- Praktische Umsetzung
- Einbindung des Biasrisikos in den Review



Biasrisiko in randomisierten Studien

Bias arising from the randomization process



Bias due to deviations from intended intervention



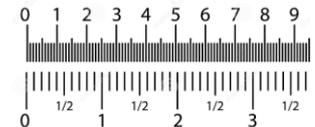
Intervention

Kontrolle

Bias due to missing outcome data



Bias in measurement of the outcome



Endpunkt

Endpunkt

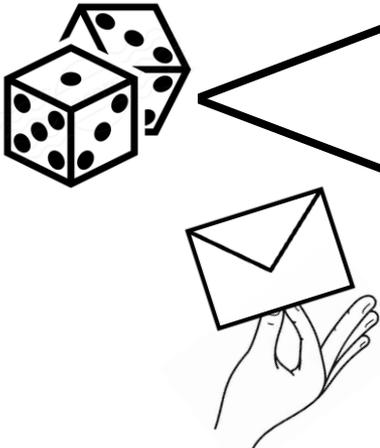
1.02 3.87
2.20 4.32
1.38 **5.44**



Bias in selection of the reported result

Biasrisiko in randomisierten Studien

Bias arising from the randomization process



Bias due to deviations from intended intervention



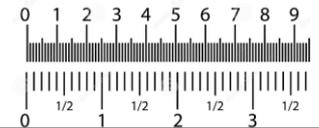
Intervention

Kontrolle

Bias due to missing outcome data



Bias in measurement of the outcome



Endpunkt

Endpunkt

1.02 3.87
2.20 4.32
1.38 **5.44**



Bias in selection of the reported result

Erstellen der Randomisierungssequenz

- Die Zuteilungen der Teilnehmer zu den Interventionen erfolgt zu Beginn der Studie
 - Basiert auf einer zufälligen Zuweisung der Teilnehmer in Interventions- oder Kontrollgruppe
 - Vermeidet systematische Unterschiede bei bekannten oder unbekanntem prognostischen Faktoren zwischen Gruppen



Erstellen der Randomisierungssequenz

Adäquat – nicht-vorhersehbare Sequenz

- Heute fast immer computergeneriert
- einfach – Münzwurf, Mischen von Karten oder Umschlägen, Würfeln, Auslosen, Zufallstabellen
- Minimierung

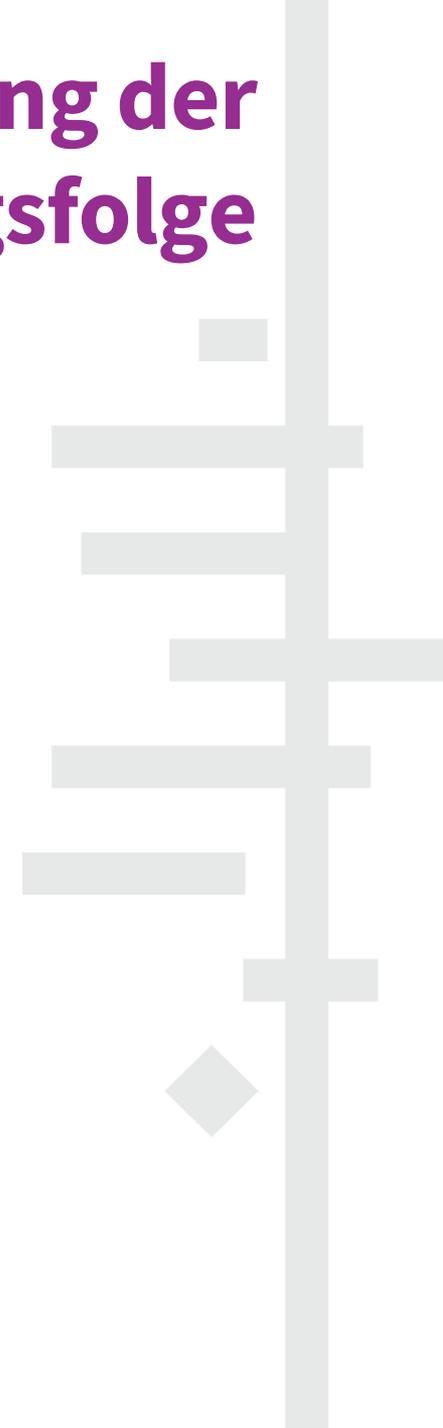
Inadäquat – vorhersehbare Sequenz

- „quasi-zufällig“: abwechselnde Zuordnung, Geburtsdatum, Tag des Besuchs, ID- oder Aktennummer
- Nicht zufällig: Wahl durch Arzt oder Teilnehmer, Testergebnisse, Verfügbarkeit



Geheimhaltung der Behandlungsfolge

- Zu Beginn der Studie bei der Zuteilung der Teilnehmer
 - Es ist wichtig, dass bei der Rekrutierung einer Person in die Studie niemand vorhersagen kann, welcher Gruppe sie zugeteilt wird
- Sichert die strenge Einhaltung der Randomisierungssequenz
 - Verhindert Änderung der Reihenfolge
 - Verhindert bewusste Auswahl der Teilnehmer



Geheimhaltung der Behandlungsfolge

Adäquat – nicht vorhersehbar

- Zentrale Zuteilung (Telefon, Internet, Apotheke)
- Fortlaufend nummerierte, versiegelte, undurchsichtige Umschläge
- Fortlaufende nummerierte, identische Medikamentenbehälter

Inadäquat – vorhersehbar

- Randomisierungssequenz ist dem Personal zuvor schon bekannt
- Umschläge oder Verpackungen ohne „Sicherheitsmaßnahmen“
- Vorhersagbarkeit der letzten Zuweisung(en) in Blöcken konstanter Größe
- Nicht zufällige, vorhersehbare Reihenfolge

Hinweise aus Baseline- Charakteristika

- Gelegentlich liefern die Baseline-Charakteristika Hinweise darauf, dass die Randomisierung nicht adäquat durchgeführt wurde
 - z.B. erhebliche Unterschiede zwischen den **Größen der Interventionsgruppen** (im Vergleich zum beabsichtigten Zuteilungsverhältnis)
 - z.B. **erhebliche Anzahl an statistisch signifikanten Unterschieden** in den Baseline-Charakteristika, die deutlich darüber hinausgehen, was durch Zufall zu erwarten wäre
 - Einige wenige Fälle von „ $P < 0,05$ “ werden nicht als erhebliche Anzahl angesehen

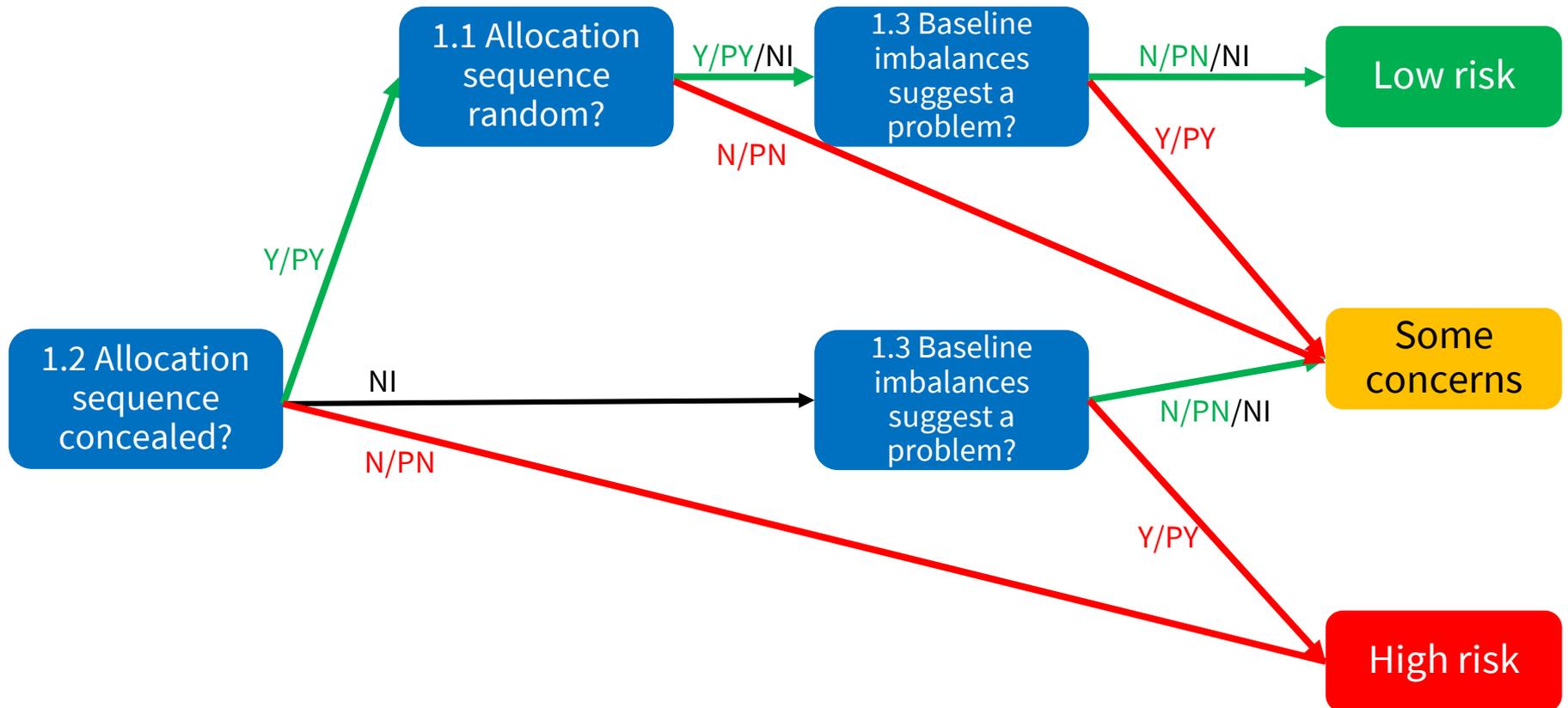
Unterschiede in Baseline-Charakteristika, die durch Zufall entstanden sind, führen nicht zu Bias

Signalfragen in Domäne 1

Bias arising from the randomization process

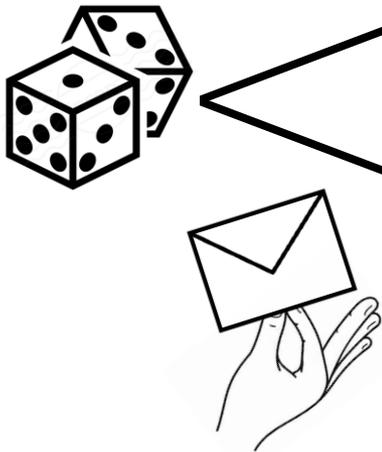
- 1.1 Was the allocation sequence random?
 - Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
- 1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?
 - Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
- 1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?
 - Yes / Probably yes / Probably no / No / No information

Algorithmus für Domäne 1



Biasrisiko in randomisierten Studien

Bias arising from the randomization process



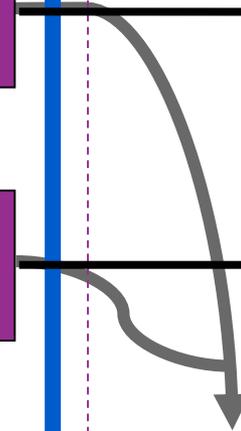
Bias due to deviations from intended intervention



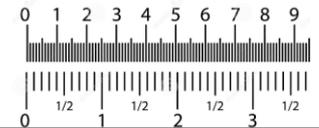
Intervention

Kontrolle

Bias due to missing outcome data



Bias in measurement of the outcome



Endpunkt

Endpunkt

1.02 3.87
2.20 4.32
1.38 **5.44**



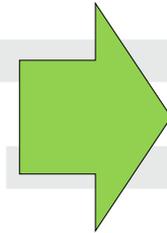
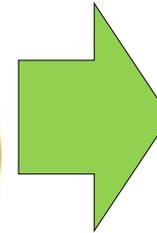
Bias in selection of the reported result



Was sind „Abweichungen von den vorgesehenen Interventionen“?

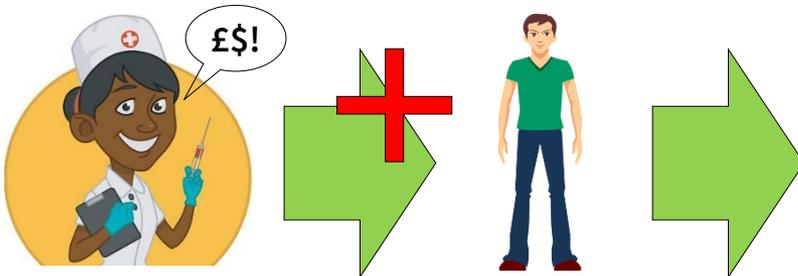
Studienpersonal

Teilnehmer

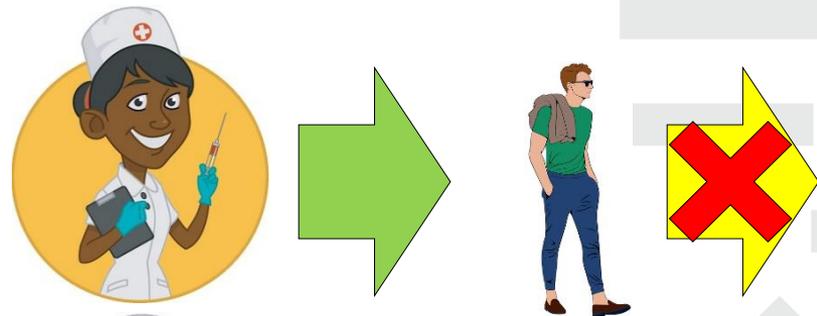


Vorgesehenes Studienprotokoll:

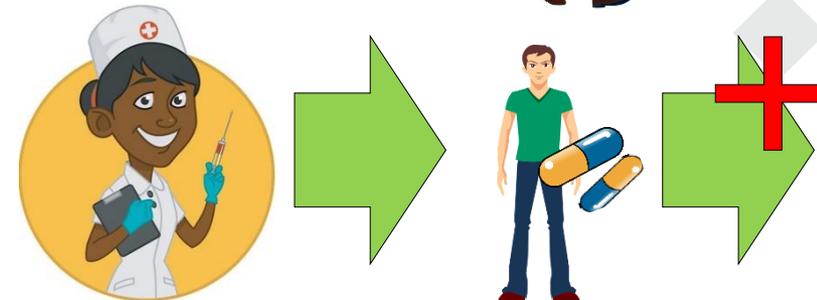
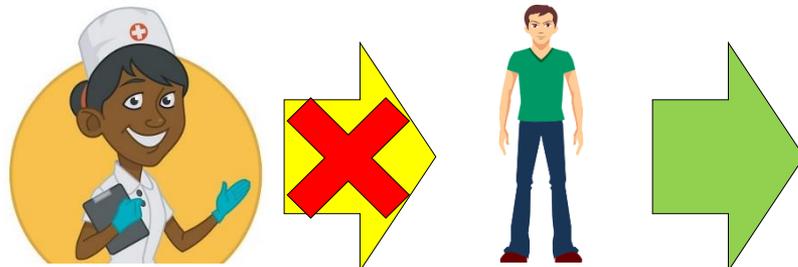
1. Zusätzlich gegebene Interventionen



3. Nicht-Einhaltung durch Teilnehmer



2. Nicht wie vorgesehen implementiert



Abweichungen von der vorgesehenen Intervention

1. Verabreichung von **zusätzlichen Interventionen** durch das Studienpersonal, die nicht mit dem Studienprotokoll übereinstimmen (*non-protocol interventions*)
 - Wenn möglich, potentielle „non-protocol interventions“ bereits im Protokoll des Reviews angeben
2. **Unvermögen** des Studienpersonals die Interventionen wie beabsichtigt zu implementieren
3. **Nicht-Einhaltung** der zugewiesenen Interventionen **durch Studienteilnehmer**

Achtung: Studienprotokolle geben möglicherweise nicht ausführlich genug an, wie die Interventionen vorgesehen sind

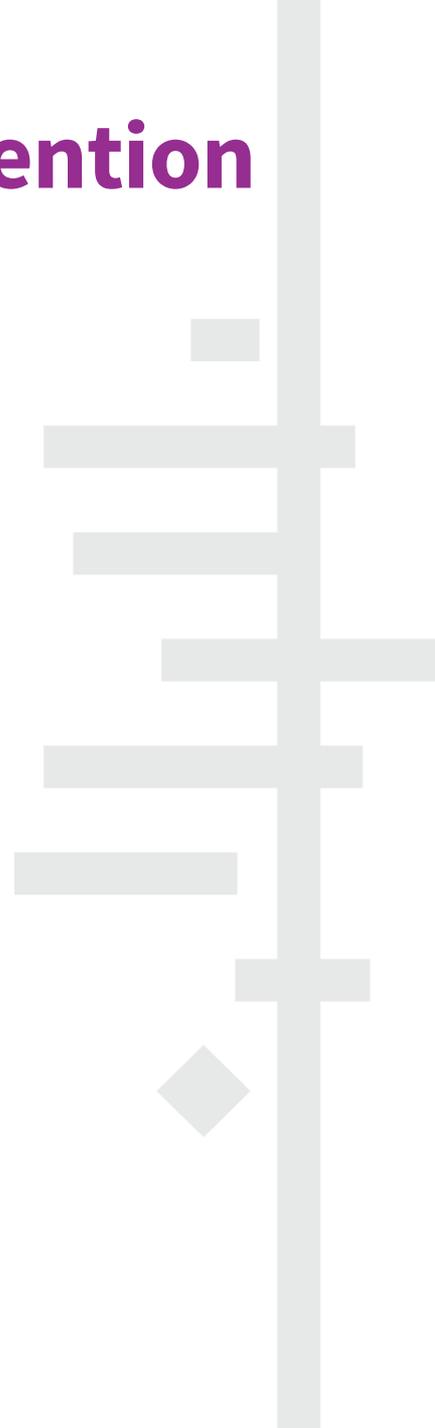
Geben Sie, wenn möglich, potenzielle „non-protocol interventions“ im Protokoll des Reviews an

Änderungen der Intervention

- Es ist oft beabsichtigt, dass sich die Intervention im Laufe der Zeit ändert
- Zum Beispiel können die Studienleiter beabsichtigen, dass:
 - Teilnehmer, bei denen schwere Nebenwirkungen auftreten, eine zusätzliche Behandlung erhalten und/oder auf eine alternative Therapie wechseln
 - Teilnehmer, deren Krankheit fortschreitet, auf eine Zweitlinientherapie umstellen

Solche Änderungen der Intervention

- **Stimmen mit dem Studienprotokoll überein**
- **Verursachen keinen Bias**
- **Sollten nicht als Abweichungen von der vorhergesehenen Intervention betrachtet werden**



Die Rolle der Verblindung

Die Verblindung der Teilnehmer und des Studienpersonals soll verhindern, dass die Kenntnis der Zuordnung folgende Abläufe beeinflusst:

- Kontamination (Anwendung einer der Interventionen bei Teilnehmern, die die andere Intervention erhalten sollten)
- Wechsel zu „non-protocol interventions“
- Nichteinhaltung durch Studienteilnehmer

Schätzung des „effect of assignment to intervention“

Cochrane Reviews bewerten in der Regel den „effect of assignment to intervention“ (den ITT-Effekt)

- Wir sollten eine „intention-to-treat“ (ITT) Analyse verwenden:
 - Teilnehmer in der Gruppe analysieren, in die sie zu Beginn randomisiert wurden, unabhängig von der Intervention, die sie erhalten haben
 - Alle randomisierten Teilnehmer in die Analyse einbeziehen
 - Endpunktdaten bei allen Teilnehmern messen
- Vorausgesetzt, die Analyse ist angemessen:
 - In verblindeten Studien ist das Risiko für Bias durch Abweichungen von der geplanten Intervention **gering**
 - Bei unverblindeten Studien ist das Risiko für Bias durch Abweichungen von der geplanten Intervention **meistens gering**

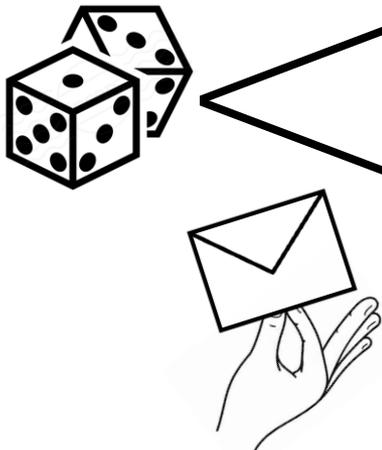
Bias due to deviations from intended intervention (“effect of assignment to intervention”)

Mit RoB 2 bewerten wir nur Abweichungen, die durch den Studienkontext entstanden sind:

- Ob der Prozess der **Rekrutierung und der Interaktion mit den Teilnehmern** deren Verhalten beeinflusst
 - z.B. Teilnehmer, die der Vergleichsgruppe zugewiesen wurden, sind damit möglicherweise nicht zufrieden und organisieren sich deshalb die Intervention
- Ob **das Studienpersonal den Studienvergleich beeinflusste**, indem es „non-protocol interventions“ einführte oder es nicht gelang, die Protokollinterventionen zu implementieren
 - Unbewusste Prozesse (z.B. Anwendung von „non-protocol interventions“ in einer Gruppe)
 - Bewusste Prozesse (z.B. die sich aus einem Interessenskonflikt ergeben)

Biasrisiko in randomisierten Studien

Bias arising from the randomization process



Bias due to deviations from intended intervention



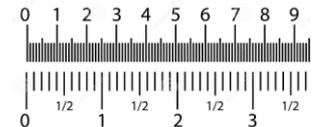
Intervention

Kontrolle

Bias due to missing outcome data



Bias in measurement of the outcome



Endpunkt

Endpunkt

1.02	3.87
2.20	4.32
1.38	5.44



Bias in selection of the reported result

Unvollständige Endpunktdaten

**Wenn nicht für alle Teilnehmer vollständige
Endpunktdaten vorhanden sind**

Mögliche Gründe:

- Teilnehmer brechen die Studie ab oder sind nicht auffindbar
- Teilnehmer erscheinen nicht zu dem Termin, an dem Endpunkte gemessen werden sollen
- Endpunktmessung nicht möglich (z.B. weil Teilnehmer verstorben)
- Ausschlüsse von der Analyse aus anderen Gründen als fehlende Daten werden in dieser Domäne nicht behandelt
 - Siehe Domäne 2 (deviations from intended intervention)

Ab wann fehlen zu viele Endpunktdaten?

Es gibt keine einfache Regel, die angibt, welcher Anteil an fehlenden Endpunktdaten „klein genug“ ist

- In Situationen, in denen fehlende Endpunktdaten zu Bias führen, wird das Ausmaß des Bias mit der Menge der fehlenden Endpunktdaten zunehmen
- Die potenzielle Auswirkung fehlender Daten auf die erwarteten Interventionseffekte ist abhängig von:
 - Der Anzahl der Teilnehmer mit fehlenden Daten
 - Der Art des Endpunkts
 - z.B. kontinuierlich, dichotom, time-to-event
 - (für dichotome Endpunkte) dem Risiko für ein Ereignis

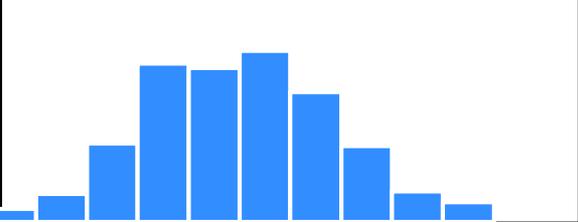
Wann führen fehlende Endpunktdaten zu Bias?

- Wir müssen den **wahren Wert des Endpunkts** bei Teilnehmern mit fehlenden Endpunktdaten betrachten
 - Dies ist der Wert des Endpunkts, der gemessen werden sollte, aber nicht gemessen wurde
- **Beispiel:** Studie zur kognitiven Verhaltenstherapie im Vergleich zur Standardversorgung bei Depressionen
 - Wenn Teilnehmer, die stärker depressiv sind (wahrer Wert des Endpunkts), weniger wahrscheinlich zur Nachuntersuchung erscheinen, dann hängt das Fehlen des Endpunkts Depression von seinem wahren Wert ab
 - Dies bedeutet, dass der gemessene Endpunkt Depression systematisch vom wahren Werten abweicht



Woher wissen wir, ob es Bias gibt?

- Leider ist es nicht möglich, direkt zu untersuchen, ob das Fehlen von Endpunktdaten direkt vom wahren Wert abhängt
- Aber wir können ableiten, dass das Fehlen vom wahren Wert abhängen könnte, wenn:

Interven- tionsgruppe	Teilnehmer mit Daten	
	Teilnehmer ohne Daten	?
Vergleichs- gruppe	Teilnehmer mit Daten	
	Teilnehmer ohne Daten	?

- Es Unterschiede zwischen den Interventionsgruppen in den Anteilen der fehlenden Endpunktdaten gab
- Die berichteten Gründe für fehlende Endpunktdaten Hinweise darauf liefern, dass das Fehlen von Endpunktdaten vom wahren Wert abhängt
- Die berichteten Gründe für fehlende Endpunktdaten sich zwischen den Interventionsgruppen unterscheiden

Betrachtung von Sensitivitätsanalysen

- Am wichtigsten: wurde in den Sensitivitätsanalysen ein **ausreichend großer Bereich plausibler Werte für die fehlenden Endpunktdaten** berücksichtigt?
 - Dies ist in der Regel wichtiger als die Frage welche Methoden verwendet wurden
- **Die multiple Imputation** wird häufig verwendet, um Bias und andere durch fehlende Daten verursachte Probleme zu beheben
 - Aber in Studien wird die multiple Imputation in der Regel nicht den Bias beseitigen oder reduzieren, wenn das Fehlen des Endpunkts von seinem wahren Wert abhängt
 - Siehe RoB 2 guidance

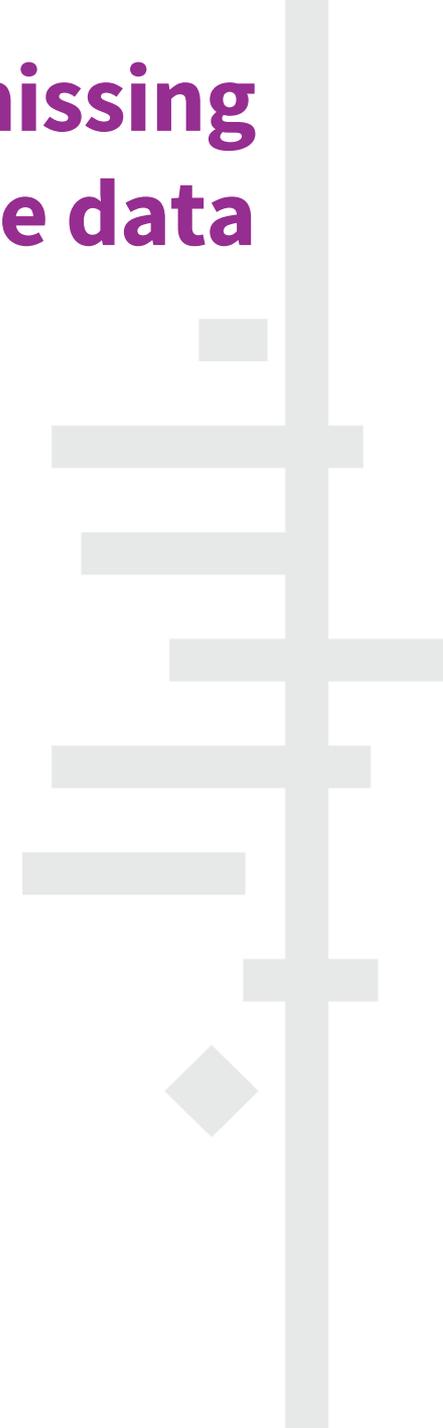
Bias due to missing outcome data

Low risk of bias

- Endpunktdaten sind für alle oder fast alle Teilnehmer verfügbar
- Es gibt Hinweise (z.B. aus Sensitivitätsanalysen), dass das Ergebnis nicht durch fehlende Endpunktdaten verzerrt ist
- Fehlen von Endpunktdaten hängt nicht vom wahren Wert ab

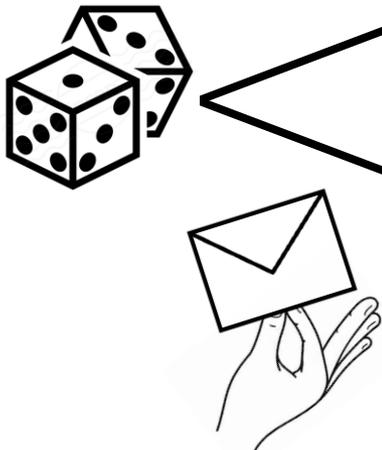
High risk of bias

- Es ist wahrscheinlich, dass das Fehlen von Endpunktdaten vom wahren Wert abhängt



Biasrisiko in randomisierten Studien

Bias arising from the randomization process



Bias due to deviations from intended intervention



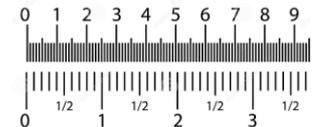
Intervention

Kontrolle

Bias due to missing outcome data



Bias in measurement of the outcome



Endpunkt

Endpunkt

1.02 3.87
2.20 4.32
1.38 **5.44**



Bias in selection of the reported result

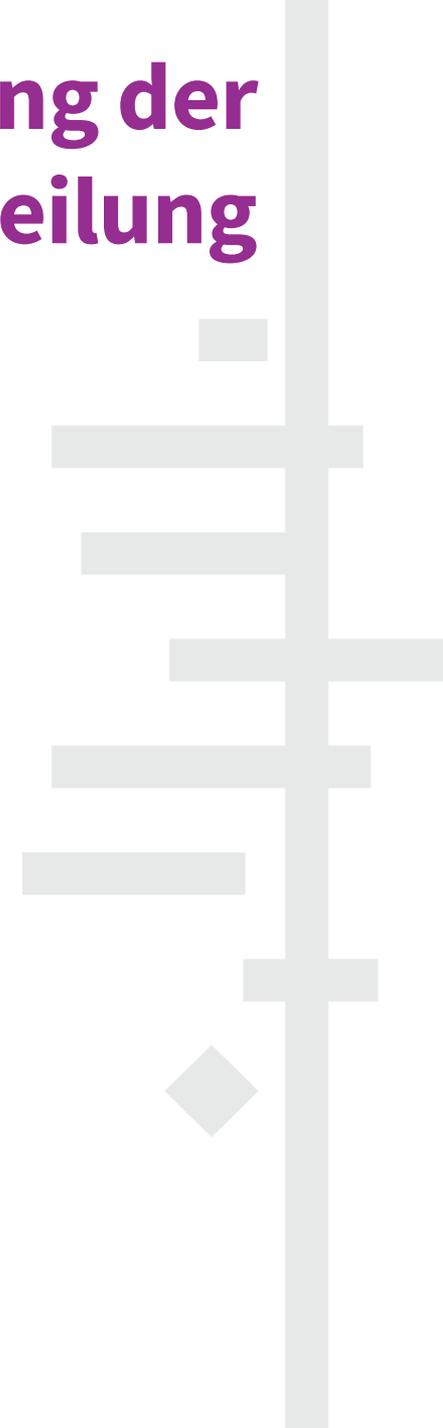
Bias in measurement of the outcome

Das ist zu beachten:

- Ob die Methode zur Messung des Endpunkts geeignet ist
- Ob sich die Messung oder Erfassung des Endpunkts zwischen den Interventionsgruppen unterscheidet
- Wer die Endpunkte beurteilt
- Ob der Beurteiler der Endpunkte gegenüber der Interventionszuweisung verblindet ist
- Ob die Beurteilung der Endpunkte durch die Kenntnis der Interventionszuweisung wahrscheinlich beeinflusst wird

Verblindung der Endpunktbeurteilung

- Verhindert, dass Beurteilung der Endpunkte durch Kenntnis über erhaltene Intervention beeinflusst wird
- Bewerten Sie sorgfältig
 - Gfs. durchführbar, auch wenn keine Verblindung von Teilnehmern und Personal möglich scheint
 - Bedenken Sie, dass Endpunkte eventuell auch durch Teilnehmer und/oder Personal beurteilt werden
 - Könnte die Verblindung durchbrochen worden sein?
 - Die Begriffe „einfachblind“ und „doppelblind“ sagen nicht aus, wer verblindet wurde



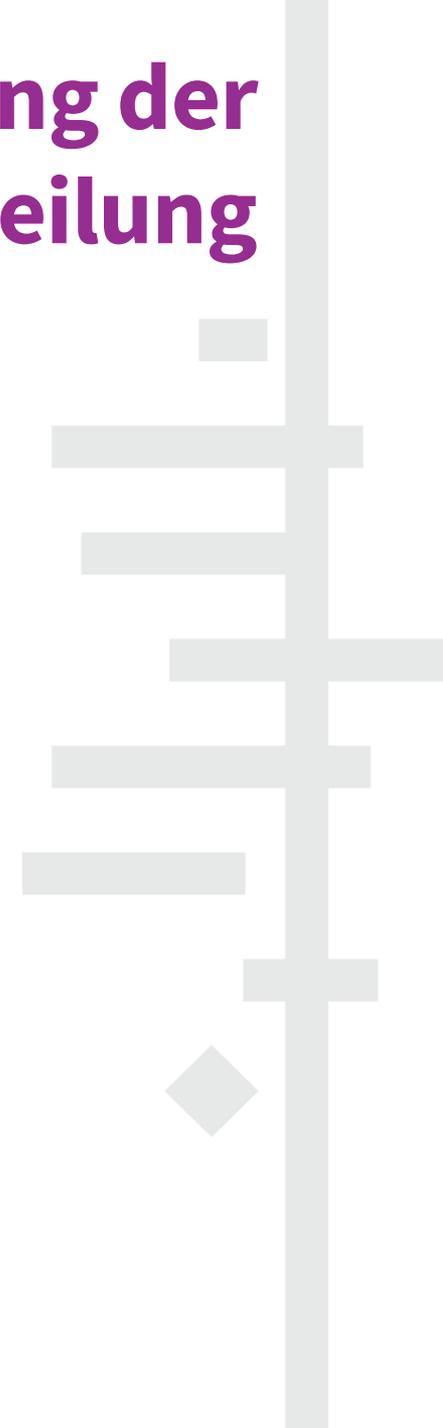
Verblindung der Endpunktbeurteilung

Low risk of bias

- Verblindung (wahrscheinlich keine Entblindung)
- Keine Verblindung, aber es ist unwahrscheinlich, dass die Messung durch die Kenntnis der Interventionszuweisung beeinflusst wurde

High risk of bias

- Keine oder durchbrochene Verblindung und Einfluss auf Endpunkt wahrscheinlich



Biasrisiko in randomisierten Studien

Bias arising from the randomization process

Bias due to deviations from intended intervention

Bias due to missing outcome data

Bias in measurement of the outcome

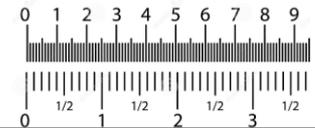


Intervention

Kontrolle

Endpunkt

Endpunkt



1.02	3.87
2.20	4.32
1.38	5.44



Bias in selection of the reported result

Bias in selection of the reported result

Kann entstehen, wenn Ergebnisse aufgrund ihrer Größe, Richtung oder ihres P-Wertes ausgewählt werden:

- Mehrere Endpunktmessungen für eine Endpunktdomäne, z.B.
 - Mehrere Skalen
 - Mehrere Definitionen/ Kriterien für ein Ereignis
 - Mehrere Zeitpunkte
- Mehrere Analysen der Endpunktmessung, z.B.
 - Unadjustierte vs. adjustierte Modelle
 - Verschiedene Gruppen von Kovariaten in adjustierten Modellen
 - Endwerte vs. Änderungen vom Ausgangswert vs. Kovarianzanalyse
 - Konvertierung einer kontinuierlichen Skala in kategoriale Daten mit verschiedenen Schwellenwerten



So erkennen Sie „bias in selection of the reported result“

- Idealerweise gibt es einen vorab spezifizierten Analyseplan
 - Ein Studienprotokoll (sogar ein Registereintrag) kann ausreichend sein
 - Erstellt bevor (unverblindeter) Datensatz verfügbar war
 - Endpunktmessung geändert? Analyse geändert?
- Was ist, wenn es keinen vorab spezifizierten Analyseplan gibt?
 - Vergleichen Sie Methoden und Resultate - suchen Sie nach:
 - Gemessenen (oder wahrscheinlich gemessenen), aber nicht berichteten Endpunkten
 - Angaben, die für einen Review nicht verwertbar sind (z.B. Ergebnis war nicht signifikant, ohne dass Zahlen genannt werden)

Bias in selection of the reported result

Low risk of bias

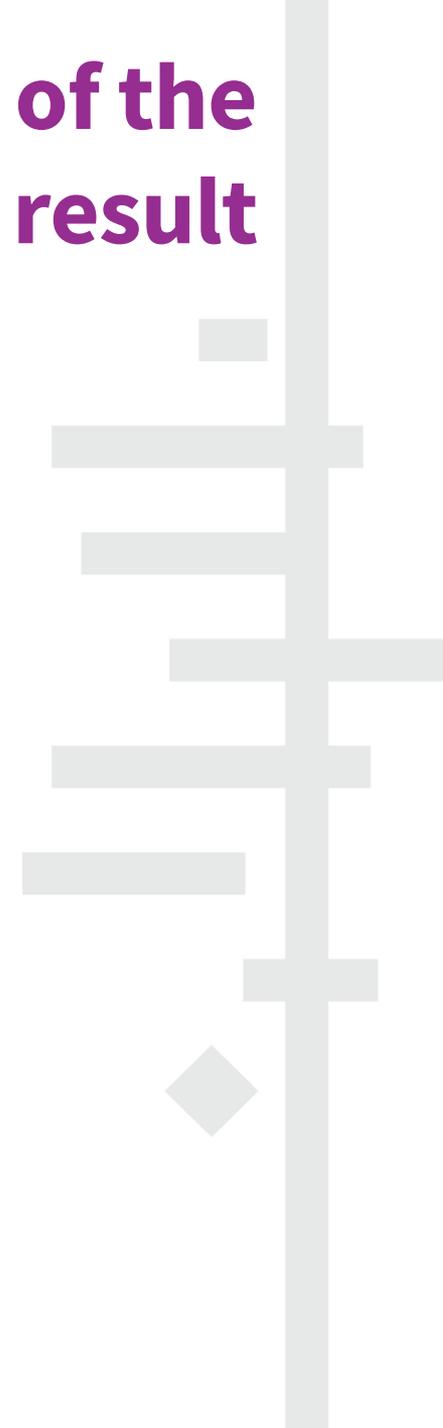
- Vorab spezifizierter Analyseplan ist verfügbar
- Die von den Review-Autoren bevorzugten Endpunktmessungen(und Analysen) werden gemäß dem Analyseplan berichtet, unabhängig von den Ergebnissen

Some concerns

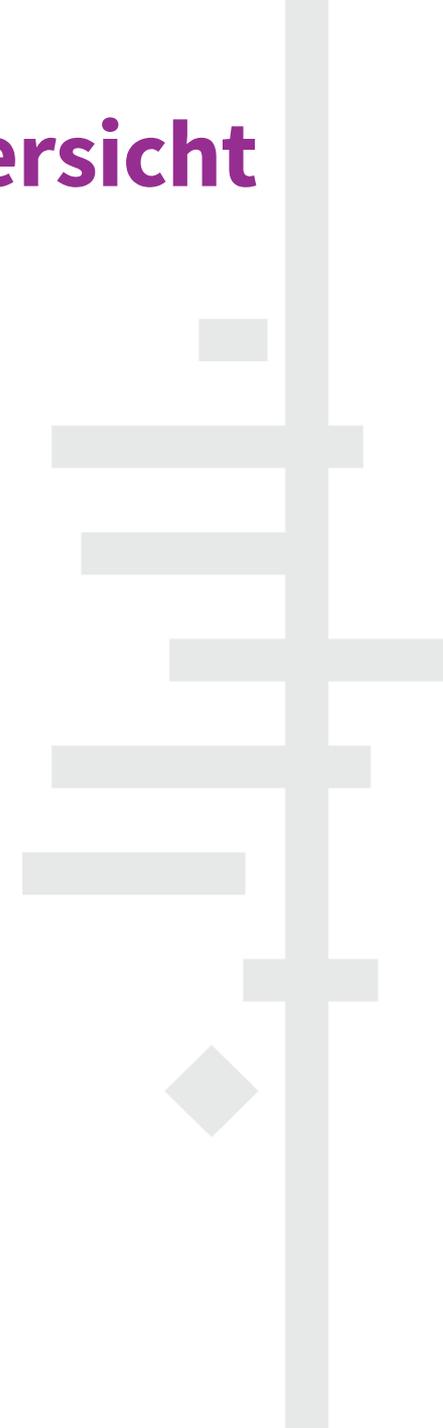
- Viele Studien werden in diese Kategorie fallen

High risk of bias

- Nachweis (oder starker Hinweis), dass die berichtete Endpunktmessung (oder die Analyse) auf der Grundlage der Ergebnisse ausgewählt wurde

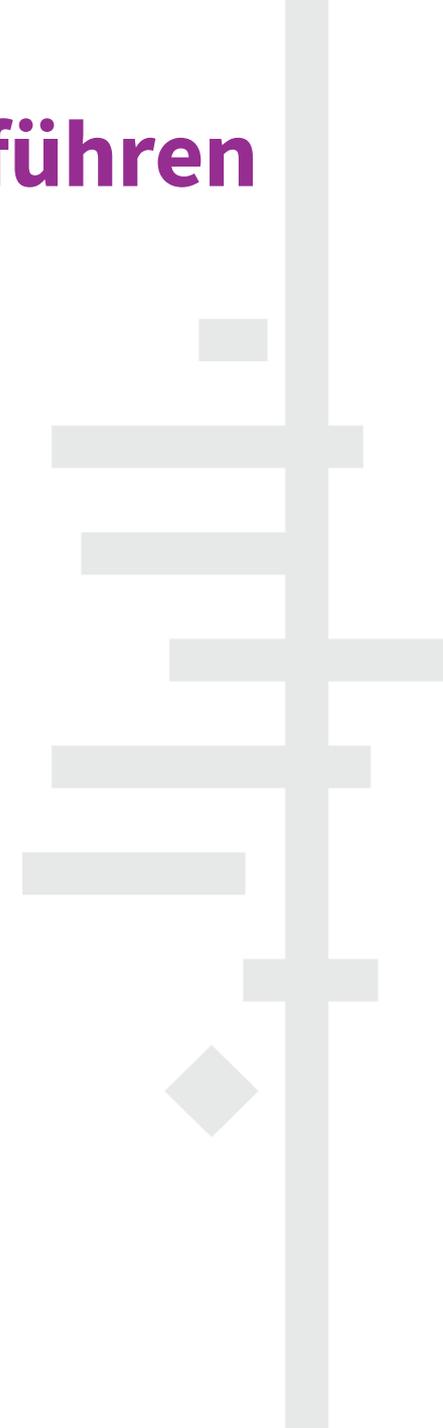


- Risiko für Bias in systematischen Reviews
- Bewertung von Ursachen für Bias : das RoB 2 Tool
- **Praktische Umsetzung**
- Einbindung des Biasrisikos in den Review



Beurteilung durchführen

- Mindestens zwei Beurteiler
 - Fachliche und methodische Experten einbeziehen
 - Sicherstellen, dass alle die methodischen Probleme verstehen
- Vorab Prozess zum Auflösen von Differenzen festlegen
- Pilotierung mit 3-6 Studien, um Übereinstimmung zu prüfen
- Suche nach fehlenden Informationen
 - Studienprotokoll
 - Autoren kontaktieren

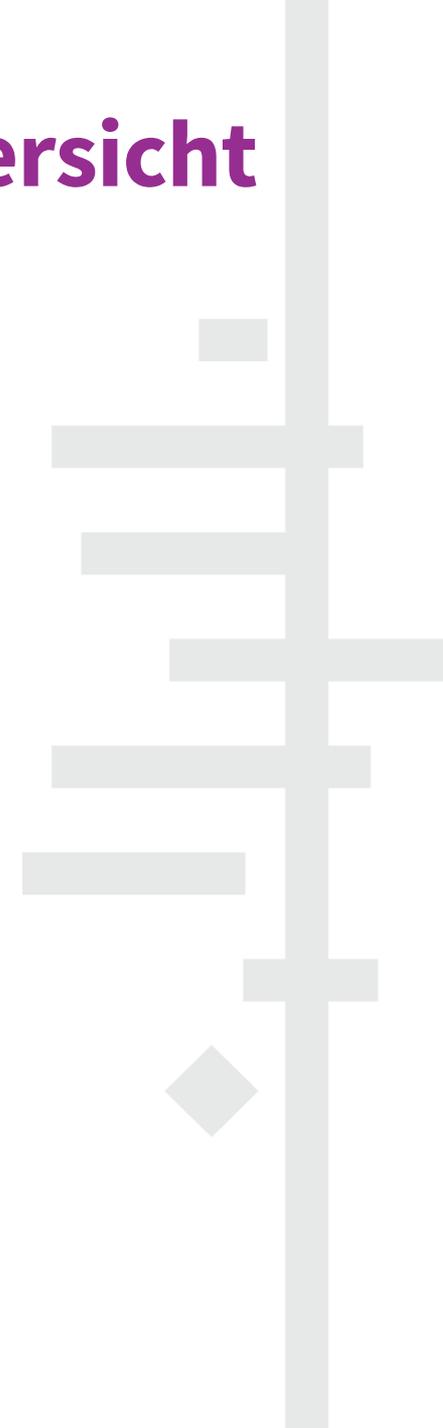


Implementierung von RoB 2

- Möglichkeiten zur Durchführung der Bewertung
 - Excel-Tool
 - Word-Vorlage
 - Online-Tool (in Kürze)
- In RevMan Web
 - RoB 2-Bewertung wird an die Ergebnisse der Studie angehängt
 - Eingabe von Beurteilungen des Biasrisikos (für jede Domäne und insgesamt) sowie Zitate/Kommentare für jede Beurteilung, um eine Tabelle zu erstellen
 - Antworten zu Signalfragen (Konsensversion) können als Anhang beigefügt werden
- Die Informationen auf dieser Folie können sich ändern, da einige Tools noch entwickelt werden. Prüfen Sie **riskofbias.info** für die neuesten Implementierungstools



- Biasrisiko in systematischen Reviews
- Bewertung von Ursachen für Bias : das RoB 2 Tool
- Praktische Umsetzung
- **Einbindung des Biasrisikos in den Review**



Einbindung der Bewertung in den Review

Möglichkeiten sind

- Eine kurze, narrative Zusammenfassung
 - Allerdings kann sie von Lesern übersehen werden
 - Und sie geht nicht auf die Auswirkungen der Bewertung ein
- Eine stratifizierte Analyse
- Die primäre Analyse auf Studien mit low risk (oder low risk und some concerns) beschränken
 - Sensitivitätsanalysen durchführen
- Die Auswirkung weiter untersuchen, wenn genügend Studien vorhanden sind
 - Subgruppen-Analyse
 - Meta-Regression – statistische Beratung empfohlen

Berücksichtigung des Biasrisikos für jeden Endpunkt

Zusammenfassung des Biasrisikos

Risk of bias

Click on one or more cells to see and compare the Support for judgement for that bias, or click on a bias header to open all bias in that column.

Legend:  Low risk of bias  High risk of bias  Some concerns

Table Risk of bias for analysis 1.1 ADL Outcomes - Immediately after intervention

Study	Bias					Overall
	Randomisation process	Deviations from intended interventions	Missing outcome data	Measurement of the outcome	Selection of the reported results	
Ada 2013						
	Blinded outcome assessment using a validated measure, in which assessors were trained					
Burgar 2011						
	Some data					
Dromerick 2009						
	Some data					
English 2015						
	Some data					
GAPS 2004						
	Blinded outcome assessment, using a reliable and valid measure					
Lincoln 1999						
	Some data					
Wang 2004						
	Some data					

Table Risk of bias for analysis 1.1 ADL Outcomes - Medium term outcomes

-  Cite this Review
-  Request Permissions
-  Comment on Review

Read comments on this Review(0)

 Print
 Share
 Follow

Abstract

- Plain language summary
- Authors' conclusions
- Background
- Objectives
- Methods
- Results
- Discussion

Appendices

- Information
- Authors
- History

References

- Characteristics of studies
- Risk Of Bias**
- Data and analyses

-  Figures and tables
-  Related content

Investigate sensitivity - 1.1 Headache

Odds ratio

Risk ratio

Risk difference

Fixed effect

Random effects

Scale 100

Save image

Study or Subgroup	Caffeine		Decaf		Weight	Risk ratio		Risk ratio M-H, Fixed, 95% CI	Risk of Bias					
	Events	Total	Events	Total		M-H, Fixed, 95% CI	A		B	C	D	E	F	
✓ Amore-Coffea 2000	2	31	10	34	21.2%	0.22	[0.05, 0.92]	?	+	?	+	+	?	
✓ Deliciozza 2004	10	40	9	40	20.0%	1.11	[0.51, 2.44]	+	?	+	+	+	?	
✓ Kahve-Paradiso 2002	0	0	0	0		Not estimable		-	?	+	+	?	-	
✓ Mama-Kaffa 1999	12	53	9	61	18.6%	1.53	[0.70, 3.35]	+	+	?	?	-	+	
✓ Morrocona 1998	3	15	1	17	2.1%	3.40	[0.39, 29.31]	+	?	+	-	+	?	
✓ Norscafe 1998	19	68	9	64	20.7%	1.99	[0.97, 4.07]	+	?	?	?	+	-	
✓ Oohlalazza 1998	4	35	2	37	4.3%	2.11	[0.41, 10.83]	+	?	+	-	?	-	
✓ Piazza-Allerta 2003	8	35	6	37	13.0%	1.41	[0.54, 3.65]	+	+	?	+	+	?	
Total (95% CI)		277		290	100.0%	1.31	[0.92, 1.87]							

0.01 0.1 1 10 100
Favours caffeine Favours decaf

Total events: 58 46
Heterogeneity: $\text{Chi}^2 = 8.66$, $\text{df} = 6$ ($P = 0.19$); $I^2 = 31\%$
Test for overall effect: $Z = 1.51$ ($P = 0.13$)
Test for subgroup differences: Not applicable

Risk of bias legend

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

Take-home message

- Bias in Studien kann zu irreführenden Reviews führen
- RoB 2 prüft 5 Bereiche auf Bias
- Führt zu einer Beurteilung des Biasrisikos eines Ergebnisses, mit unterstützenden Erklärungen, um es zu rechtfertigen
- Berücksichtigen Sie die möglichen Auswirkungen von Bias bei der Interpretation der Ergebnisse

- Higgins JPT, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Sterne JAC. Chapter 8: Assessing risk of bias in a randomized trial. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.0 (updated July 2019). Cochrane, 2019. Available from **www.training.cochrane.org/handbook**.
- Sterne JAC et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2019; **366**: l4898; doi: 10.1136/bmj.l4898.
- Cochrane RoB 2 Webinare
training.cochrane.org/rob-2-learning-live-webinar-series
- Ausführliche Anleitung auf **www.riskofbias.info**
- **Risk of Bias 2 Cochrane Review Starter Pack** (und andere Hilfsmittel) – unter **<https://methods.cochrane.org/risk-bias-2>**

- Folien von Julian Higgins und Jonathan Sterne
- Aktualisierung übersetzt von Sophia Schwegler und Claudia Bollig, Cochrane Deutschland
- Verwendet Material aus der Vorgängerversion dieses Vortrags von Miranda Cumpston, Cochrane Bias Methods Group und dem Australasian Cochrane Centre, das in Kooperation zwischen Cochrane Deutschland (Jörg Meerpohl, Laura Cabrera, Patrick Oeller), Cochrane Österreich (Barbara Nußbaumer, Peter Mahlknecht, Isolde Sommer, Jörg Wipplinger) und Cochrane Schweiz (Erik von Elm, Theresa Bengough) übersetzt wurde

