

Statusartikel

Risiko for bias i forskellige studiedesign

Siv Fønnes^{1, 2} & Jacob Rosenberg^{1, 2}

1) Center for Perioperativ Optimering, Afdeling for Mave-, Tarm- og Leversygdomme, Københavns Universitetshospital – Herlev Hospital, 2) Cochrane Colorectal Group, Københavns Universitetshospital – Herlev Hospital

Ugeskr Læger 2025;187:V08240500. doi: 10.61409/V08240500

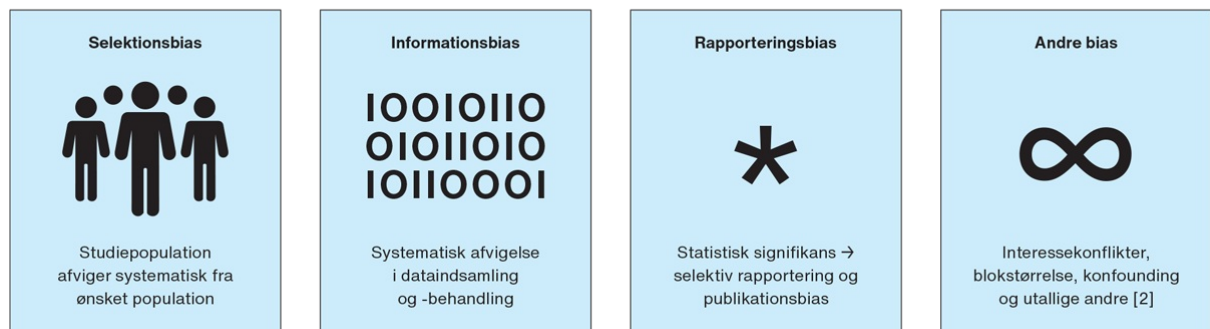
HOVEDBUDSKABER

- Bias er systematiske afvigelser, der vurderes med studiedesignspecifikke redskaber.
- Fire overordnede kategorier af bias gennemgås for randomiserede kontrollerede studier, kohortestudier og systematiske oversigter.
- Vurdering af risiko for bias hjælper med at minimere spild af ressourcer.

Bias – defineret som en systematisk afvigelse i f.eks. populationen, data, rapporteringen eller andet – er et problem i forskning [1], og særligt hvis det ikke afdækkes. Der findes utallige bias [2], men de kan samles i overordnede kategorier, f.eks. selektionsbias, informationsbias, rapporteringsbias og andre bias (**Figur 1**).

FIGUR 1 Der findes utallige bias, dvs. en systematisk afvigelse i f.eks. populationen, data, rapporteringen eller andet. Der kan anvendes en praktisk overordnet inddeling i f.eks. fire kategorier: selektionsbias, informationsbias, rapporteringsbias og andre bias.

Fire kategorier af bias



Formålet med denne artikel er at gennemgå, hvordan man som kliniker, underviser eller forsker ser på de fire overordnede kategorier af risiko for bias i hyppigt anvendte studiedesign, dvs. RCT'er, kohortestudier og systematiske oversigter. Vi inspirerer også til at være opmærksom på risiko for bias flere steder i forskningsprocessen og klinikken for at minimere spild af ressourcer.

Studiedesign og redskaber til vurdering af risiko for bias

Et hvilket som helst studiedesigns evne til at give troværdige, sande resultater, dvs. deres interne validitet, afhænger af deres risiko for bias. Der er mange redskaber til vurdering af risiko for bias og til kritisk læsning af studier [3], og hvert er specifikt for et studiedesign. En indføring i kritisk læsning af en række studiedesign kan

ses af en nylig artikelserie i Ugeskrift for Læger [4-9]. Risiko for bias er en mere snæver og systematisk vurdering, end når et studie læses kritisk, hvor f.eks. også afrapporteringens kvalitet vurderes.

I et RCT er tildeling af interventions- og kontrolbehandling tilfældig, og deltagerne følges for at se, om effektmålet indtræffer. Cochranes to biasredskaber [10, 11] er de mest brugte og anbefales, men der findes også andre [3]. Især en tabel fra Cochranes Risk of Bias Tool 1 er praktisk, da der er eksempler på artiklers formuleringer og disses risiko for bias [12]. Cochranes Risk of Bias Tool 2's materiale er samlet på en hjemmeside, der løbende opdateres [13]. Der er forskelle på de to redskaber (Figur 2), og hvis risikoen for bias for et specifikt effektmål og dets måletidspunkt er vigtig, f.eks. i metaanalyser eller kliniske instrukser, er Cochranes Risk of Bias Tool 2 mest anvendelig.

FIGUR 2 Forskelle mellem de to redskaber til vurdering af risiko for bias af RCT'er fra Cochrane hhv. Risk of Bias Tool 1 og 2.

Cochrane Risk of Bias Tools

1

- Vurderes for hele RCT eller pr. endemål
- Gradering: høj, lav og uklar risiko for bias
- Udgivet i 2011 [11]
- Vurdering: egen vurdering f.eks. støttet af tabel 8.d.5 [12]
- Struktur: 7 domæner

2

- Vurderes for et endemål til et tidspunkt
- Gradering: høj eller lav risiko for bias samt nogle bekymringer for bias
- Udgivet i 2019 [10]
- Vurdering: signalspørgsmål + algoritme [13]
- Struktur: præliminære overvejelser → signalspørgsmål → 5 domæner + samlet vurdering

I et klassisk kohortestudie følges to kohorter, den eksponerede og den ikkeeksponerede kohorte, for at se, om effektmålet indtræffer. Et kohortestudies risiko for bias kan vurderes f.eks. med Newcastle-Ottawa Scale (NOS) [14], der består af en manual og skala for metodisk kvalitet, eller med andre redskaber [3]. NOS indeholder otte elementer fordelt på tre kategorier, der omhandler selektion, sammenlignelighed og effektmål. NOS kan også anvendes til studier, der er registerbaserede eller med kun en enkelt kohorte, men her må nogle elementer udgå.

En systematisk oversigt bygger på en systematisk søgestreng, der søger efter referencer på et område i en eller flere databaser. Herfra inkluderes unikke studier, som er oversigtens population. De mest brugte redskaber til at vurdere risiko for bias er AMSTAR 2 [15] og ROBIS [16], men der eksisterer også andre [3]. AMSTAR 2 består af elementer fra kritisk læsning og risiko for bias og kan anvendes til systematiske oversigter med og uden metaanalyse, og når både RCT'er og kohortestudier er inkluderet [15].

Selektionsbias

Hvis der er selektionsbias (Tabel 1), vil den ene studiepopulation systematisk afvige fra den anden [2].

TABEL 1 De fire overordnede kategorier af bias, og hvordan de vurderes ud fra studie-design og de anbefalede biasredskaber for et RCT, et kohortestudie og en systematisk oversigt, hhv. de to redskaber fra Cochrane, Newcastle-Ottawa Scale og AMSTAR 2.

Kategori af bias	Studiedesign	Specifik bias	Biasredskab
<i>Selektionsbias</i>			
RCT		Generering af randomiseringssekvens	[10-12]
		Skjult randomiseringssekvens	[10-12]
		Blokrandomisering	[10-12]
Kohortestudie		Baggrundspopulation vs. eksponeret kohorte	[14]
		Baggrundspopulation vs. ikkeeksponeret kohorte	[14]
		Sikker eksponering	[14]
		Effekt mål indtruffet før eksponering	[14]
Systematisk oversigt		Overvejelser om valg af studiedesign	[15, 16]
		Vurdering af søgestreng	[15, 16]
		Søgt i ≥ 2 databaser	[15, 16]
		Redegjort for en evt. begrænsning på sprog	[15, 16]
		2 uafhængige screenere/høj enighed efter stikprøve	[15, 16]
<i>Informationsbias</i>			
RCT		Performancebias	[11, 12]
		Detektionsbias	[11, 12]
		Manglende data	[10-12]
Kohortestudie		Uafhængig/blindet vurdering af effekt mål	[14]
		Passende opfølgningsperiode på effekt mål	[14]
		Opfølgningsperiode af eksponeret og ikkeeksponeret kohorte	[14]
		Eksponering/effekt mål associeret til opfølgningsperiode	[14]
Systematisk oversigt		≥ 2 personer dataekstraherede	[15, 16]
		Vurdering af risiko for bias i inkluderede studier	[15, 16]
		Bias i statistiske metoder og justering for bias	[15, 16]
<i>Rapporteringsbias</i>			
RCT		Selektiv rapportering i artikel vs. protokol	[10-12]
Kohortestudie		Selektiv rapportering i artikel vs. protokol	-
Systematisk oversigt		Selektiv rapportering i artikel vs. protokol	[15-17]
		Publikationsbias	[15-17]
<i>Andre bias</i>			
RCT		Interessekonflikter	[11, 12]
		Finansiering	[11, 12]
Kohortestudie		Interessekonflikter	-
		Finansiering	-
		Konfounding	[14]
Systematisk oversigt		Interessekonflikter	[15]
		Finansiering	[15]

I et RCT vurderes selektionsbias ud fra randomiseringssekvensen, og om denne var skjult [10, 12]. Risikoen for bias er lav, hvis sekvensen er genereret ægte randomiseret, f.eks. ved brug af et computerprogram [12]. Risikoen for bias er derimod høj ved kvasirandomisering, f.eks. når sekvensen baseres på lige og ulige fødselsdatoer, fordi den er forudsigelig, og det vurderes med redskabet ROBINS-I [18]. Er sekvensen skjult for deltagere og forskere, er der lav risiko for bias, såsom når kun en computer kender den. Blokrandomisering bør også overvejes, for hvis blokstørrelse er kendt og konstant, vil sekvensen ikke være skjult for forskeren til sidst i en blok.

I et kohortestudie vurderes det først, om den eksponerede og den ikkeeksponerede kohorte kommer fra den samme baggrundspopulation [14]. Der er lav risiko for bias, hvis de er eller næsten er repræsentative for denne.

Dernæst ses på, hvor sikker for udsættelse for eksponeringen er. Der er lav risiko for bias, hvis eksponeringen står i en sikker kilde, f.eks. diagnosekoder, journaler eller et struktureret interview [14]. Er det derimod selvrapporert eller ej beskrevet, er risikoen for bias høj. Slutteligt overvejes, om effektmålet kan være indtruffet før eksponeringen. Dette vil give en høj risiko for bias, da kronologien så ikke stemmer [2].

I en systematisk oversigt er selektionsbias overvejelser om selektionen af de inkluderede studier. For at der er lav risiko for bias, bør der 1) være overvejelser om valg af inkluderede studiers design [15, 16], 2) laves en vurdering af søgestrengene, 3) søges i min. to databaser og 4) redegøres for en evt. begrænsning på sprog. Desuden bør der være screenet af to uafhængige personer, eller der skal være høj enighed, efter en stikprøve af studierne er screenet.

Informationsbias

Informationsbias dækker over en systematisk afvigelse i dataindsamling og -behandling [2] (Tabel 1). Her vil risikoen for bias variere afhængigt af, hvilket effektmål der vurderes.

I et RCT vurderes det især ud fra omfanget af blinding: 1) mht. om deltager og personale var blindet (performancebias), dog kan dette medføre både informationsbias (forskel i kointerventioner påvirker data) og/eller selektionsbias (forskel i dropoutrate påvirker studiepopulationen), 2) mht. om effektmålet blev opgjort blindet (detektionsbias). Hvis effektmålet ikke er sårbart over for manglende blinding, så kan et ublindt RCT godt have lav risiko for informationsbias [12]. Omvendt, hvis et RCT var blindet, men blindingen kunne brydes, vil der være høj risiko for bias. Manglende data bør også vurderes, da det kan være associeret til deltageren og effektmålet.

For kohortestudier er det centralt, om effektmålet har eller kan have fundet sted [14]. Der er lav risiko for bias, hvis effektmålet er opgjort med en uafhængig eller blindet vurdering. Hvis det derimod er selvrapporert eller ikke beskrevet, er risikoen for bias høj. Det skal også overvejes, om kohorterne blev fulgt i lang nok tid til, at effektmålet kunne indtræffe, og det vil variere fra effektmål til effektmål, hvor længe det er. Vurder også, hvor stor en andel de to kohorter, som blev fulgt op, udgør, da dette kan give anledning til bias, medmindre det er ligeligt fordelt [14]. Endelig vil der være høj risiko for bias, hvis eksponeringen eller effektmålet er associeret til opfølgning.

I systematiske oversigter beror informationsbias især på systematiske fejl i dataekstraktionen fra de inkluderede studier, og risikoen mindskes, hvis den udføres af min. to personer [15, 16]. Desuden bør de inkluderede studier vurderes for bias, for at oversigtens egen risiko for bias er lav. Endelig vurderes det, om de statistiske metoder, der er brugt til f.eks. en metaanalyse, er korrekte, og om der er justeret for bias i en evt. metaanalyse.

Rapporteringsbias

Rapporteringsbias opstår bl.a., når statistisk signifikans har en indflydelse på rapporteringen [2]. De to undertyper er selektiv rapportering og publikationsbias, som ses på tværs af studiedesign og gennemgås samlet (Tabel 1).

Der er lav risiko for selektiv rapportering af effektmål og analyser, hvis det, der er planlagt, gennemførtes [10, 12, 15, 16]. Både RCT'er og systematiske oversigter forudgås typisk af en protokol, som er udgivet eller findes i kort version i et register. RCT'er registreres f.eks. i clinicaltrials.gov [19] og systematiske oversigter f.eks. i PROSPERO [20]. Kohortestudier kan også registreres på clinicaltrials.gov [19]. Når der findes en protokol, vurderes selektiv rapportering ved at undersøge, om 1) de planlagte primære og sekundære effektmål er de samme, 2) alle effektmål er rapporteret, og 3) om de planlagte analyser og skalaer blev brugt. Uden en protokol

er risikoen for selektiv rapportering uafklaret. For metaanalyser kan ROB-ME anvendes [17].

Publikationsbias kan bl.a. skyldes, at det kan tage længere tid at få udgivet inkonklusive eller negative resultater [21]. I systematiske oversigter afdækkes publikationsbias ved et funnel plot, en figur for sammenhæng mellem en metaanalyses resultat og de inkluderede studiers usikkerhed [22]. Det er sværere at undersøge for RCT'er og kohortestudier, men hvis flertallet af studier er udført på få deltagere og viser positive resultater, anbefaler nogle redskaber at overveje risikoen for publikationsbias [22].

Andre bias

Som nævnt findes der utallige bias [2]. Nogle særligt vigtige gennemgås her (Tabel 1) samt i Ugeskrift for Lægers nylige artikelserie om kritisk læsning [4, 6, 9].

I et RCT bør bias som følge af interessekonflikter overvejes, dvs. om finansiel støtte eller interessekonflikter kan have haft en påvirkning af design, analyse og rapportering [11, 12, 23]. Dette gælder også for systematiske oversigter [15] og kohortestudier, selv om NOS ikke beskriver dette [14].

I kohortestudier vurderes bl.a. risikoen for konfounding ved at se på kategorien sammenlignelighed i NOS [14]. Typisk vil konfoundere som f.eks. alder, rygning og BMI alt efter felt være vigtige at justere for i analyserne. Er der taget højde for dette i studiedesignet eller analysen, vil risikoen for bias være lavere.

Diskussion

Kendskab til bias er essentielt, når forskningsresultater vurderes. Når studier læses med risiko for bias i mente, undgås det at lade sig blænde af lovende resultater og at drage fejlagtige konklusioner.

Vurdering af risiko for bias kan med fordel anvendes tidligt i forskningsprocessen for at undgå spild af forskningsressourcer [24], f.eks. deltagernes samtykke og deltagelse, forskernes tid og de økonomiske udgifter. Under udarbejdelsen af en protokol er det oplagt at vurdere risiko for bias i henhold til studiedesignet [3, 11, 14, 15]. Herved kan kilder til bias identificeres, diskuteres og gerne elimineres, før den vurderes af medforfattere, en etisk komité eller fagfæller. Når forskningsprojekter med lav risiko for bias gennemføres, vil behovet for at gentage studiet formentlig være mindre, og forskningsressourcer kan anvendes bedre. Samtidig værnes der også om de etiske aspekter, så deltagerens samtykke og/eller data benyttes besindigt. Ligesom det kan være etisk problematisk at gennemføre studier med for få eller for mange deltagere [25], kan det også være etisk problematisk at gennemføre et studie med bias, der på enkel vis kunne elimineres.

Biasredskaber [3] og afrapporteringsvejledninger [26], dvs. opskrift på, hvordan artiklen skrives transparent, kan sagtens anvendes inden indsendelse eller ved fagfællebedømmelse af et manuskript. Herved kan evt. bias, der ikke er diskuteret, opdages og tilføjes i afsnittet om svagheder, og afrapporteringen kan evt. forbedres, så risiko for bias ikke er uklar.

Vurdering af risikoen for bias har også værdi sent i forskningsprocessen. For den ph.d.-studerende, der skriver sin ph.d.-afhandling, kan overvejelser om styrker og svagheder tage udgangspunkt i risiko for bias både for egne og andres studier [27], ligesom systematiske oversigter vurderer risiko for bias i de inkluderede studier [28]. I undervisning, der gennemgår forskningsresultater eller artikler, f.eks. journal clubs, kan vurdering af risiko for bias give gode diskussioner. Det samme gør sig gældende, når der laves kliniske instrukser og retningslinjer.

Konklusion

Bias betyder systematiske afvigelser. Det er afgørende systematisk at kunne vurdere risiko for bias i studier. Det gennemføres ved brug af et redskab, der er specifikt for studiedesignet. Bias kan f.eks. samles i fire overordnede kategorier: selektionsbias, informationsbias, rapporteringsbias og andre bias. Vurdering af risiko for bias kan bruges når som helst i forskningsprocessen og ikke kun for udgivne artikler. Desuden kan den bidrage til en saglig og kritisk diskussion, når forskningsresultater gennemgås i klinikken, så både spild af samfunds- og forskningsressourcer på uvirksomme behandlinger minimeres.

Korrespondance *Siv Fønnes*. E-mail: siv.fønnes@gmail.com

Antaget 12. november 2024

Publiceret på ugeskriftet.dk 13. januar 2025

Interessekonflikter Der er anført potentielle interessekonflikter. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

Referencer findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

Artikelreference Ugeskr Læger 2025;187:V08240500

doi [10.61409/V08240500](https://doi.org/10.61409/V08240500)

Open Access under Creative Commons License [CC BY-NC-ND 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

SUMMARY

Risk of bias across study designs

Bias means a systematic error and is a problem in research. Several bias tools are available, which are specific and depend on the study design. There are four overall categories of bias: selection bias, information bias, reporting bias, and other bias. This review summarises bias assessment in randomised controlled trials, cohort studies, and systematic reviews. Assessment of bias can be used at any point in the research process, not only for published research articles. This is an important step to avoid research waste.

REFERENCER

1. Altman DG. The scandal of poor medical research. *BMJ*. 1994;308(6924):283-4. <https://doi.org/10.1136/bmj.308.6924.283>
2. Centre for Evidence-Based Medicine. Catalogue of bias, 2024. <https://catalogofbias.org/> (7. okt 2024)
3. Ma LL, Wang YY, Yang ZH et al. Methodological quality (risk of bias) assessment tools for primary and secondary medical studies: what are they and which is better? *Mil Med Res*. 2020;7(1):7. <https://doi.org/10.1186/s40779-020-00238-8>
4. Laursen DRT, Brorson S, Lundh A et al. Kritisk læsning af systematiske oversigtsartikler. *Ugeskr Læger*. 2024;186:V09230616. <https://doi.org/10.61409/V09230616>
5. Damkjær MW, Hess S, Gerke O et al. Kritisk læsning af artikler om diagnostiske studier. *Ugeskr Læger*. 2024;186:V06230404. <https://doi.org/10.61409/V06230404>
6. Lund LC, Pottegård A, Sørensen HT et al. Kritisk læsning af artikler om kohortestudier. *Ugeskr Læger*. 2024;186:V06230401. <https://doi.org/10.61409/V06230401>
7. Lund LC, Pottegård A, Sørensen HT, Hallas J. Kritisk læsning af artikler om case-kontrol-studier. *Ugeskr Læger*. 2024;186:V06230402. <https://doi.org/10.61409/V06230402>
8. Overbeck G, Reventlow S. Kritisk læsning af kvalitative forskningsartikler. *Ugeskr Læger*. 2024;186:V08230491. <https://doi.org/10.61409/V08230491>
9. Granholm A, Møller MH, Gluud C et al. Kritisk læsning af artikler om randomiserede kliniske forsøg. *Ugeskr Læger*. 2023;185:V06230427.
10. Sterne JAC, Savovi&; J, Page MJ et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*.

- 2019;366:l4898. <https://doi.org/10.1136/bmj.l4898>
11. Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2011;343:d5928. <https://doi.org/10.1136/bmj.d5928>
 12. Cochrane. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 5.1.0, 2011. https://handbook-5-1.cochrane.org/chapter_8/table_8_5_d_criteria_for_judging_risk_of_bias_in_the_risk_of.htm (7. okt 2024)
 13. Cochrane. Current version of RoB 2, 2019. <https://www.riskofbias.info/welcome/rob-2-0-tool/current-version-of-rob-2> (7. okt 2024)
 14. Wells G, Shea B, O'Connell D et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses, 2021. http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp (7. okt 2024)
 15. Shea BJ, Reeves BC, Wells G et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017;358:j4008. <https://doi.org/10.1136/bmj.j4008>
 16. Whiting P, Savovi&; J, Higgins JPT et al. ROBIS: a new tool to assess risk of bias in systematic reviews was developed. *J Clin Epidemiol*. 2016;69:225-34. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2015.06.005>
 17. Page MJ, Sterne JAC, Boutron I et al. ROB-ME: a tool for assessing risk of bias due to missing evidence in systematic reviews with meta-analysis. *BMJ*. 2023;383:e076754. <https://doi.org/10.1136/bmj-2023-076754>
 18. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ*. 2016;355:i4919. <https://doi.org/10.1136/bmj.i4919>
 19. ClinicalTrials.gov. What clinical studies can be listed in the ClinicalTrials.gov database?, 2024. <https://clinicaltrials.gov/about-site/about-ctg> (7. okt 2024)
 20. PROSPERO. Welcome to PROSPERO international prospective register of systematic reviews, 2024. <https://www.crd.york.ac.uk/prospero/> (7. okt 2024)
 21. Hopewell S, Loudon K, Clarke MJ et al. Publication bias in clinical trials due to statistical significance or direction of trial results. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;2009:MR000006. <https://doi.org/10.1002/14651858.MR000006.pub3>
 22. Page MJ, McKenzie JE, Higgins JPT. Tools for assessing risk of reporting biases in studies and syntheses of studies: a systematic review. *BMJ Open*. 2018;8:e019703. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-019703>
 23. Lundh A, Lexchin J, Mintzes B et al. Industry sponsorship and research outcome: systematic review with meta-analysis. *Intensive Care Med*. 2018;44:1603-12. <https://doi.org/10.1007/s00134-018-5293-7>
 24. Rosengaard LO, Andersen MZ, Rosenberg J et al. Five aspects of research waste in biomedicine: scoping review. *J Evid Based Med*. 2024;17:351-9. <https://doi.org/10.1111/jebm.12616>
 25. Rosengaard LO, Fonnes S, Rosenberg J. Ethical concerns of including too few or too many participants in clinical studies. *Ethics Med Public Health*. 2024;32:100980. <https://doi.org/10.1016/j.jemep.2024.100980>
 26. Rothman JP, Burcharth J, Rosenberg J. Reporting guidelines can increase the quality of scientific research. *Ugeskr Læger*. 2015;177:V12140672
 27. Fonnes S, Rosenberg J. A practical guide for writing a PhD thesis. *Ugeskr Læger* 2024;186:V12230804. <https://doi.org/10.61409/V12230804>
 28. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *Syst Rev*. 2021;10:89. <https://doi.org/10.1186/s13643-021-01626-4>