

Thomas Bruckner

"Dr. sc. hum."

Bewertung und Vergleich eines weiterentwickelten Randomisierungsverfahrens für klinische Studien

Geboren am 8. Juni 1956 in Heidelberg

Diplom der Fachrichtung Mathematik am 26.09.1991 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Medizinische Biometrie und Informatik

Doktorvater: Prof. Dr. N. Victor

Ziel der Randomisierung in klinischen Studien ist es, die Therapiezuweisung zufällig und somit möglichst unvorhersagbar durchzuführen. Andererseits soll bei einer bestimmten geplanten Stichprobengröße am Ende der Randomisation möglichst eine ausgeglichene Zuteilung auf die Therapiegruppen erfolgt sein. Mittlerweile stehen für die Durchführung der Randomisierung verschiedene Methoden zur Verfügung. Die Güte der einzelnen Methoden kann durch zwei Parameter beschrieben werden: die Zufälligkeit der Therapieauswahl und die Balanciertheit der zugewiesenen Therapiegruppen. Keines der etablierten Randomisierungsverfahren ist sowohl für die Balanciertheit als auch die Vorhersagbarkeit optimal. In der vorliegenden Arbeit wurden folgende Fragen näher analysiert: (1) Vergleich etablierter Randomisierungsverfahren anhand der Gütekriterien Balanciertheit und Vorhersagbarkeit und Untersuchung eines neu entwickelten Verfahrens (Adaptive Biased Coin Design), (2) Einfluß von Stratifizierung und Stichprobenumfang auf das Verhalten verschiedener Randomisierungsverfahren, (3) Darstellung der praktischen Relevanz der unterschiedlichen Eigenschaften von Randomisierungsverfahren anhand von Simulationsmodellen, welche unterschiedliche Studiensituationen widerspiegeln sollen.

Allen Randomisierungsverfahren ist eine Abhängigkeit der relativen Balanciertheit von der Größe der Stichprobe zu bescheinigen. Die Methode der vollständigen Randomisierung hat im Vergleich zu den anderen Methoden das ungünstigste Balancierungsverhalten, hat allerdings den Vorteil, völlig unvorhersagbar zu sein. Im Gegensatz dazu schneiden das Biased Coin Design und die Blockrandomisierung bei der Unbalance am besten ab, sowohl bei kleinen als auch bei großen Fallzahlen, jedoch auf Kosten einer hohen Vorhersagbarkeit (Bias Faktor und Forcing Index), die einen linearen Anstieg mit der Fallzahl zeigte.

Der Bias Faktor war beim Urnendesign und der Random Allocation Rule am niedrigsten und zeigte hier nur eine minimale Zunahme mit der Fallzahl. Beim Biased Coin Design wird die Vorhersagbarkeit durch den Parameter p und bei der Blockrandomisierung durch die Wahl der Blockgröße m mitbestimmt.

Der Einfluß der Stichprobengröße und Anzahl der Strata ($n=12$) auf die Unbalance wurde in Simulationsstudien überprüft. Wird ein Anteil von $<10\%$ Unbalance als akzeptables Randomisierungsverhalten definiert, so fand sich bei kleiner Fallzahl ($n=60$) bei nahezu allen Methoden eine Unbalance, die im Mittel über 10% lag, wobei das permutierte Blockdesign ($m=4$) am besten abschneidet. Erst ab einer Fallzahl von $n=240$ liegen die relativen Unbalancen im Mittel nur noch bei der vollständigen Randomisierung und beim Big Stick Design mit $a>2$ deutlich über 10% . Ab $n=1200$ ist die relative Unbalance bei allen untersuchten Methoden im Mittel unter 10% .

In beiden Simulationsstudien wurde der Vorteil des ABC Design bzgl. der geringen Vorhersagbarkeit bei kleinen Fallzahlen deutlich. Bei vielen nur gering besetzten Strata ist der Forcing Index beim ABC Design günstiger als bei den Urnenmodellen. Diese Eigenschaft des ABC Designs ist besonders im Hinblick auf unverblindete Studien mit relativ kleiner Fallzahl relevant, da für diese Studien eine möglichst gute Unvorhersagbarkeit essentiell ist (z.B. chirurgische Interventionen bei seltenen Erkrankungen).

Bei der Planung einer Studie sollte daher die Wahl des Randomisierungsverfahrens abhängig vom Studiendesign, der Fallzahl und der Anzahl der Strata erfolgen, um eine möglichst gute Relation zwischen Balanciertheit und Unvorhersagbarkeit zu erreichen.