

## Untersuchung zum Balanceverhalten der stratifizierten Blockrandomisierung – Eine Lösung mit SAS-Makros

**Hupperz, Laura; Rohlmann, Friederike; Einsiedler, Beate; Muche, Rainer**

Institut für Epidemiologie und Medizinische Biometrie, Universität Ulm

[laura.hupperz@googlemail.com](mailto:laura.hupperz@googlemail.com)

Die randomisierte kontrollierte klinische Studie wird in der Fachliteratur als „Goldstandard“ der klinischen Forschung bezeichnet. Bei der Randomisierung handelt es sich um ein wesentliches Qualitätsmerkmal dieser Studien. Randomisierung bedeutet die zufällige Zuteilung von Patienten zu den verschiedenen Studienbehandlungen und zielt auf hinsichtlich der Störgrößen strukturgleiche Behandlungsgruppen. Eine uneingeschränkte Randomisierung steht für die vollkommen zufällige Zuteilung der Patienten zu den Behandlungen, um diese Strukturgleichheit zu erhalten. Das Problem bei diesem Vorgehen ist allerdings, dass eine gleiche Anzahl der Patienten in den Behandlungsgruppen (Balanziertheit) nicht garantiert ist. Deshalb wird üblicherweise die Blockrandomisierung eingesetzt. Der Zufall wird eingeschränkt, da pro Block vorgegeben ist, dass (in der Regel) gleich viele Patienten den Behandlungen zugeteilt werden. Ist die Anzahl der einen Behandlung erreicht, so ergeben sich die letzten Zuteilungen in einem Block deterministisch. Der Vorteil der balanzierten Fallzahlen in den Therapiegruppen wird so durch den eingeschränkten Zufall und eine Vorhersagbarkeit der nächsten Behandlungen bei der Patientenrekrutierung gemindert.

Die wichtigsten zu wählenden Parameter bei der Planung einer solchen Randomisierung sind die Längen der Blöcke, die in der Regel zufällig aneinander gereiht werden (permutierte Blockrandomisierung). Bei der stratifizierten Blockrandomisierung können pro Stratum individuelle Blocklängen entsprechend der erwarteten Rekrutierungsrate gewählt werden. Bei der Wahl der Blocklängen konkurriert die gewünschte Balanziertheit mit der ebenso angestrebten Unvorhersehbarkeit der nächsten Therapiezuweisung. Hier gilt es einen Kompromiss zu finden.

Um die Entscheidung für die Festlegung der Blocklängen zu unterstützen, wurden SAS Makros entwickelt, mit denen es möglich ist, die Randomisation für eine geplante Studie mit jeweils verschiedenen Blocklängen zu simulieren. Vor der endgültigen Randomisierung mit entsprechenden Randomisationsprogrammen können so mithilfe der Makros geeignete Blocklängen identifiziert werden. Ziel ist, möglichst lange Blocklängen zu wählen, um wenige deterministische Zuteilungen zu haben, aber dennoch eine hohe Wahrscheinlichkeit für eine ausreichende Balance der Fallzahlen zu erreichen.

Für die Untersuchungen zum Balanceverhalten sind insgesamt fünf Makros entwickelt worden, die je Programmablauf jeweils eine Simulation erzeugen:

- Ransch - Abbruch - Vorbereitung
- Balanceverhalten - Auswertung

Das Makro Balanceverhalten stellt das übergeordnete Makro dar. Hier werden die Makros Ransch, Abbruch und Vorbereitung innerhalb der Simulationsschleife aufgerufen. Das Makro

Ransch, entwickelt von M. Kundu [2] und geringfügig modifiziert, wird bei der Untersuchung des Balanceverhaltens zur Randomisierung pro Stratum eingesetzt. Diese Listen werden an das Makro Abbruch übergeben und durch Ziehen einer normalverteilten Zufallszahl zufällig um die erwartete Länge der Liste abgebrochen. Im Makro Vorbereitung werden die Häufigkeiten der einzelnen Behandlungen und Differenzen (Imbalancen) je Simulationsdurchlauf bestimmt. Die Schleife läuft bis die gewünschte Anzahl an Simulationen erreicht wurde und pro Simulationsdurchlauf entstehen Ergebnislisten je Stratum und über alle Strata. Die Ergebnisse je Simulation werden für die Endauswertung in einer Auswertungsdatei zusammengestellt. Nach erfolgreicher Simulation werden anschließend mit dem Makro Auswertung Tabellen und Graphiken zur Gesamtübersicht erstellt.

Die SAS Makros können als ein sinnvolles Hilfsmittel für die Entscheidungsfindung bei der Wahl der Blocklängen dienen. Im Beitrag werden die Vorgehensweise und die Makros vorgestellt.

#### Literatur

[1] L. Hupperz: Untersuchung zum Balanceverhalten der stratifizierten Blockrandomisierung. BSc.-Arbeit, Fachhochschule Koblenz/Remagen; 2012

[2] M.G. Kundu, A. Roy: A unified SAS macro for generating randomisation schedule. In.: Pharma-SUG 2007 Proceedings; 2007 ([www.lexjansen.com/pharmasug/2007/ad/ad07.pdf](http://www.lexjansen.com/pharmasug/2007/ad/ad07.pdf))