

Buchbesprechung: S.-C. Chow: Controversial Statistical Issues in Clinical Trials

Book review: S.-C. Chow: Controversial Statistical Issues in Clinical Trials

Abstract

The book of Chow gives an overview over many controversial aspects in conducting and analyzing of clinical trials. The author of this book review (translation of the ISCB Bulletin) concludes, that all parties involved in clinical trials should have access to the book to enable them to cope with the most important controversial aspects in planning and execution of clinical studies.

Zusammenfassung

Im Buch von Chow werden viele Aspekte in der Planung, Durchführung und Auswertung klinischer Studien beschrieben und angesprochen, die nicht eindeutig bzw. unklar sind. Diese Buchbesprechung (eigene Übersetzung aus ISCB Bulletin) folgert, dass diese Aspekte allen an klinischen Studien Beteiligten bekannt sein sollten, um berücksichtigt werden zu können.

Bibliographische Angaben

Shein-Chung Chow
Controversial Statistical Issues in Clinical Trials
 CRC Biostatistics Series
 Chapman & Hall / CRC, Boca Raton
 Erscheinungsjahr: 2011, Seiten: 591
 ISBN 978-1-4398-4961-3

Rezension

Die Planung, Durchführung und Auswertung klinischer Studien ist heutzutage nicht ein gradliniger, standardisierter Prozess, der einfach abgearbeitet werden muss, um an die entsprechenden Ergebnisse zu kommen. Chow zeigt in dem vorliegenden Buch auf, dass viele Aspekte dabei nicht eindeutig sind sondern kontrovers diskutiert und angewandt werden können. Insgesamt identifiziert und behandelt er 27 häufig vorkommende kontrovers behandelte Aspekte in der Planung und Auswertung in klinischen Studien. Der Anspruch von Chow ist nicht, eine eindeutige Lösung anzugeben, sondern auf das jeweilige Problem aufmerksam zu machen, die Hintergründe und Lösungsansätze aufzuzeigen. Die meisten Kapitel enden mit zusammenfassenden Anmerkungen und Lösungsvorschlägen („Concluding Remarks“) und geben darin meist die Meinung und Sichtweise des Autors wieder. Sie sind sehr informativ. Um einen Überblick über die verschiedenen hier angesprochenen Aspekte zu gewinnen, reicht es aus, die Einleitung und diese Zusammenfassung des jeweiligen Kapitels zu lesen. Dann ist man als Leser schon

Rainer Muche¹

¹ Institut für Epidemiologie und Medizinische Biometrie, Universität Ulm, Deutschland

in der Lage zu beurteilen, ob dieser Aspekt so wichtig ist, dies Kapitel mit den entsprechenden Details zu lesen. Um den Inhalt und das Problem klar darzustellen arbeitet der Autor – wenn möglich – mit Beispielen, bevor er das Problem detailliert darstellt.

Die einzelnen Kapitel mit entsprechenden kurzen Hintergrundinformationen hier ausführlich zu beschreiben würde diese Buchbesprechung sprengen. Jedes Kapitel spricht aber meist Probleme an, die für sich stehen, so dass eine geeignete Zusammenfassung z.B. nach Abschnitt der Studie (Planung, Durchführung, Analyse) auch nicht immer passt. So behandeln zum Beispiel zwei Kapitel (4 und 17) Aspekte der Untersuchung auf Gleichheit (Bioäquivalenz und Nichtunterlegenheit) in Bezug auf Planung (Wahl der Nichtunterlegenheitsschranke, Fallzahl/Power) und entsprechende Auswertungsaspekte (Modellwahl, Tests).

Da eine Zusammenfassung der Themen schwer fällt, die einzelnen Aspekte aber jeweils sehr hilfreich sein können bei der Planung, Durchführung und/oder Auswertung einer klinischen Studie, sollen hier die Kapitelüberschriften des Buches aufgelistet werden:

1. Introduction
2. Good Statistical Practices
3. Bench-to-Bedside translational Research
4. Bioavailability and Bioequivalence
5. Hypotheses for Clinical Evaluation and Significance Digits
6. Instability of Sample Size Calculations
7. Integrity of Randomization/Blinding
8. Clinical Strategy for Endpoint Selection
9. Protocol Amendments

10. Seamless Adaptive Trial Design
11. Multiplicity in Clinical Trials
12. Independence of Data Monitoring Committee
13. Two-Way ANOVA versus One-Way ANOVA with Repeated Measures
14. Validation of QOL Instruments
15. Missing Data Imputation
16. Center Grouping
17. Non-Inferiority Margin
18. QT Studies with Recording Replicates
19. Multiregional Clinical Trials
20. Dose Escalation Trials
21. Enrichment Process in Target Clinical Trials
22. Clinical Trial Simulation
23. Traditional Chinese Medicine
24. The Assessment of Follow-On Biologic Products
25. Generalizability/Reproducibility Probability
26. Good Review Practices
27. Probability of Success

Ein Schwerpunkt des Buches liegt somit auf formalen Aspekten der präzisen Durchführung und Kontrolle einer Studie (Good Statistical Practice (2), Protokolländerungen (9), Unabhängigkeit des Data Monitoring Committee (12), Regelwerk zur Kontrolle einer Studie (26)). Einige täglich vorkommende praktische Probleme bei der Durchführung klinischer Studien werden angesprochen, die helfen, diese Probleme anzugehen. Darunter zähle ich die Hypothesenformulierung (5), Fallzahlplanung (6), Randomisierung/Verblindung (7), Zielgrößenauswahl (8), Multiplizität (11), Fehlende Werte (15), Auswertung von Studienzentren (16). Darüber hinaus zeigt die Liste viele weitere Einzelprobleme, die von Chow angesprochen und behandelt werden.

Beispielhaft soll ein Einzelaspekt hier herausgegriffen werden, den Chow genauer im Kapitel 7.3 behandelt: Die Wahl der Blocklänge bei der (stratifizierten) Blockrandomisierung, der am häufigsten genutzten Randomisierungsmethode. Da die Blocklänge die Vorhersagewahrscheinlichkeit der Therapie des nächsten Patienten (Concealment) aber auch den Ausgleich der Fallzahlen in den Gruppen beeinflusst, ist diese Festlegung ein häufiges Problem in der täglichen Praxis bei der Planung klinischer Studien. Chow beschreibt dies Problem auf 13 Seiten mit dem zusammenfassenden Hinweis, eher kleine Blocklängen (bis zu 6) mit permutierter Blocklänge zu nutzen. Ich würde die Fallzahl eher an die Fallzahlen in den Strata anpassen, die Überlegungen von Chow zeigen aber die Probleme bei diesem Aspekt der Studienplanung gut auf. Das Buch ist meiner Meinung nach geeignet für Verantwortliche für die Planung und Durchführung klinischer Studien im akademischen und pharmazeutischen Umfeld. Sicher werden nicht immer alle angesprochenen Aspekte

in der täglichen Routine zu beachten sein, sie sollten aber zur Verfügung stehen und, falls relevant, als Diskussionsgrundlage berücksichtigt werden. Für den Einsatz im Studentenunterricht zur Lehre der Grundlagen klinischer Studien halte ich das Buch wegen der vielen einzelnen, nicht unbedingt systematisch angesprochenen Probleme nicht geeignet. Allerdings könnten die Dozenten einzelne Themenkomplexe intensiver besprechen und auf kontroverse Aspekte hinweisen. Die Thematik der Randomisierung oder die Behandlung fehlender Werte halte ich dafür geeignet. Für ein Seminar in Masterstudiengängen der Biometrie könnte das Buch ebenfalls als Grundlage dienen. Insgesamt ist es sehr wertvoll, durch das Buch auf die vielen, oft täglich relevanten Probleme aufmerksam gemacht zu werden, und ich empfehle, das Buch in allen Biometrieabteilungen an Universitäten, CROs und Fachabteilungen in der Pharmazeutischen Industrie den Mitarbeitern verfügbar zu machen, um den wichtigsten kontroversen Aspekten bei der Planung und Durchführung klinischer Studien begegnen zu können.

Anmerkung

Interessenkonflikte

Der Autor erklärt, dass er keine Interessenkonflikte in Zusammenhang mit diesem Artikel hat.

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. Rainer Muche
 Institut für Epidemiologie und Medizinische Biometrie,
 Universität Ulm, Schwabstr. 13, 89075 Ulm, Deutschland,
 Tel.: +49(0)731/50-26903, Fax: +49(0)731/50-26902
 rainer.muche@uni-ulm.de

Bitte zitieren als

Muche R. Buchbesprechung: S.-C. Chow: Controversial Statistical Issues in Clinical Trials. *GMS Med Inform Biom Epidemiol.* 2014;10(1):Doc04. DOI: 10.3205/mibe000153, URN: urn:nbn:de:0183-mibe0001535

Artikel online frei zugänglich unter

<http://www.egms.de/en/journals/mibe/2014-10/mibe000153.shtml>

Veröffentlicht: 25.02.2014

Copyright

©2014 Muche. Dieser Artikel ist ein Open Access-Artikel und steht unter den Creative Commons Lizenzbedingungen (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/deed.de>). Er darf vervielfältigt, verbreitet und öffentlich zugänglich gemacht werden, vorausgesetzt dass Autor und Quelle genannt werden.