doi:10.5937/pramed1704001K

ORIGINALNI RADOVI

TEHNIKE RANDOMIZACIJE U PROTOKOLIMA ZA KLASTER RANDOMIZOVANE STUDIJE

KORESPONDENT

MIRJANA KOSTIĆ
Medicinski fakultet Univerziteta u Prištini
✉ mirjana.kostic@med.pr.ac.rs

AUTORI

Mirjana Kostić 1, Dejana Stanisavljević 2, Aleksandra Ilić 1, Zoran Bukumirić 2, Marija Jovanović 3,Goran Trajković 2

1 Institut za preventivnu medicinu, Medicinski fakultet, Univerzitet u Prištini, Kosovska Mitrovica, Srbija
2 Institut za medicinsku statistiku i informatiku, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu, Beograd, Srbija
3 Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu, Beograd, Srbija

SAŽETAK

Uvod: Klaster randomizovane studije zbog svog sprecifičnog dizajna zahtevaju posebnu pažnju prilikom planiranja. Da bi se postigao balans i na nivou klastera i na nivou pojedinca kod ovih studija potrebno je primeniti tehnike randomizacije koje podrazumevaju ograničenu randomizaciju. Cilj: Utvrditi načine randomizacije i njihovu učestalost u protokolima za klaster randomizovane studije. Materijali i metod: Pretraživanjem bibliografske baze podataka MEDLINE dobijeno je 1020 bibliografskih jedinica, a u analizu su ušli samo protokoli za klaster randomizovane studije što je činilo ukupno 169 studija. Ekstrahovani su podaci o tehnikama randomizacije, jedinicama randomizacije i godine publikovanja protokola. Rezultati:Tehnika randomizacije sa najvećom učestalošću bila je stratifikacija (35,9%). Nakon stratifikacije najučestalija je prosta randomizacija (13,5%), zatim kombinacija blok i stratifikacije (10%), blok randomizacija (9,4%) i mečovanje (9,4%). Najučestalije jedinice randomizacije su zdravstvene ustanove (52%). Broj publikovanih protokola statistički značajno raste tokom vremena (p<0,01). Zaključak: Istraživači češće pribegavaju tehnikama randomizacije koje podrazumevaju ograničenu randomizaciju.

Ključne reči: (stratifikacija, randomizacija, sistematski pregled)

UVOD

Randomizovane kontrolisane studije su široko poznate kao dizajn izbora u proceni efektivnosti zdravstvenih intervencija (1). Ključ uspeha randomizovanih kontrolisanih studija je randomizacija koja podrazumeva da svaki pojedinac ima jednake šanse za uključivanje u neku od studijskih grupa i čiji je glavni cilj da formira studijske grupe koje su ekvivalentne u svakom pogledu osim u intervenciji koja se ispituje (2).

Randomizovane kontrolisane studije u kojima se randomizacija sprovodi na nivou klastera, gde svi pojedinci u okviru istog klastera kao što je bolnica ili lekar opšte prakse, bivaju izloženi istom tretmanu, nazivaju se klaster randomizovane studije (3). Klastere mogu da čine grupe pojedinaca, bolnice, škole, geografska područja, itd.

Randomizacija je nasumično razvrstavanje pacijenata određenim tretmanima u kliničkom ogledu i predstavlja osnov dobro sprovedene kliničke studije (4). Uobičajeni načini randomizacije su: prosta randomizacija, blok randomizacija, stratifikovana randomizacija, minimiziranje ili prilagođena randomizacija. Takođe je moguća i kombinacija ovih metoda, a postoje i druge specijalizovane metode (4).

Prosta randomizacija je metod koji je identičan bacanju novčića za svakog pojedinačnog ispitanika koji ulazi u studiju. Ovaj način randomizacije je veoma jednostavan i lak za sprovođenje (5). Međutim, prosta randomizacija ne obezbeđuje jednake veličine ispitivanih grupa (6).

Metod blok randomizacije je veoma popularan u kliničkim ogledima. Blok randomizacija može da se koristi da obezbedi ravnotežu u broju pacijenata koji se raspoređuju tretmanima (4). Blok treba da sadrži jednak broj mogućih raspodela za interventnu i za kontrolnu grupu (6).

Blok randomizacija obezbeđuje ravnotežu u veličini uzorka, ali ne i ravnotežu kada su u pitanju karakteristike ispitanika. Sa prostom ili blok randomizacijom moguće je da postoje umerene, a ponekada i velike razlike u osobinama ispitanika (6). Mehanizmi koji obezbeđuju balans između prognostičkih faktora su najčešće stratifikacija i minimizacija (7).

Kada postoji više prognostičkih faktora, stratum se formira kao podgrupa za svaki faktor tako da je ukupan broj stratuma ustvari broj podgrupa za svaki factor (4). Iako stratifikovana randomizacija može da poveća statističku moć studije, ona ima i izvesne nedostatke. Često je praktično nemoguće izvršiti stratifikaciju prema svim bitnim prognostičkim faktorima (6).

Minimiziranje predstavlja metod adaptivne randomizacije koji podrazumeva raspodelu ispitanika tretmanima u cilju smanjenja razlike između ispitivanih grupa prema prognostičkim faktorima. Ovaj metod započinje prostom

randomizacijom za prvih nekoliko ispitanika, a zatim se raspodela prilagođava u skladu sa postojećim nejednakostima u prognostičkim faktorima (4).

Svaka tehnika randomizacije ima određene prednosti i mane, a suština njihove primene je obezbeđivanje balansa.

Balans na početku praćenja ispitanika omogućava da se pri zaključivanju pođe od pretpostavke da su grupe na početku istraživanja jednake pa se dobijeni efekat pripisuje intervenciji. U klaster randomizovanim studijama neophodno je obezbediti balans kako na nivou pojedinca, tako i na nivou klastera (8).

Kompleksnost klaster randomizovanih studija koja se ogleda u različitim jedinicima randomizacije i opservacije zahteva poseban pristup u primeni tehnika randomizacije.

CILJ RADA

Cilj našeg istraživanja je bio da ispitamo vrstu i učestalost tehnika randomizacije u protokolima za klaster randomizovane studije.

MATERIJAL I METODE

Pretraživanjem bibliografske baze podataka MEDLINE koristeći sledeće niske reči u naslovu (cluster randomised trial [Title]), (cluster randomized trial [Title]), (randomised cluster trial [Title]), (randomized cluster trial [Title]), (field randomised trial [Title]), (field randomized trial [Title]), (randomised field trial [Title]), (randomized field trial [Title]), (community based randomised trial [Title]), (community based randomized trial [Title]), (randomised community based trial[Title]), (randomized community based trial[Title]), (community randomised trial [Title]), (community randomized trial [Title]), (randomised community trial [Title]), (randomized community trial [Title]), (group randomised trial [Title]), (group randomized trial [Title]), (randomised group trial [Title]), (randomized group trial [Title]), (place based randomised trial [Title]), (place based randomized trial [Title]), (randomised place based trial [Title]), (randomized place based trial [Title]), (randomised place trial [Title]), (randomized place trial [Title]), (place randomised trial [Title]), (place randomized trial [Title]), (prevention randomised trial [Title]), (prevention randomized trial [Title]), (randomised prevention trial [Title]), (randomized prevention trial [Title]) dobijeno je ukupno 1020 bibliografskih jedinica.

Pretraživanje je obuhvatilo vremenski period do kraja 2014. godine. Nije bilo ograničenja u odnosu na jezik na kojem je publikacija objavljena. Nakon obavljenog pretraživanja pristupilo se prikupljanju radova u celini. Nakon iščitavanja naslova i abstrakta u istraživanje su uključeni samo protokoli za klaster randomizovane studije. U analizu je ušlo 169 studija. Svaka publikacija je pregledana od strane dva nezavisna istraživača i ekstrahovani su podaci o tehnikama randomizacije koje su planirane u protokolima za klaster randomizovane studije, jedinicama randomizacije i o godinama publikovanja protokola.

Od statističkih metoda za analizu podataka primenjene su deskriptivne metode, metode za testiranje razlike učestalosti, i analiza linearnog trenda. Od deskriptivnih metoda korišćeni su relativni brojevi, a od metoda za testiranje razlike učestalosti primenjen je hi kvadrat test. Za statističku obradu korišćen je statistički softverski paket SPSS 21. U postupku testiranja hipoteza za nivo statističke značajnosti (alfa nivo) uzeto je 0,05.

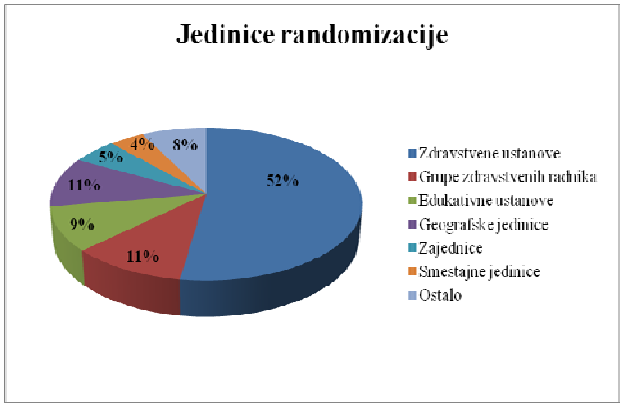
REZULTATI

Stratifikacija je statistički značajno učestalija u odnosu na ostale tehnike randomizacije ($p<0,05$) i ona je navedena u 61 studiji protokola što čini 35,9%. Prosta randomizacija je navedena u 23 protokola (13,5%), blok randomizacija i stratifikacija su navedene u 17 protokola (10%), blok randomizacija u 16 (9,4%), a mečovanje u 16 (9.4) protokola. U 21 (12,4%) studiji protokola nije navedeno koje će se tehnike randomizacije primeniti (tabela 1.)

Tabela 1. Učestalost tehnika randomizacije u protokolima za klaster randomizovane studije

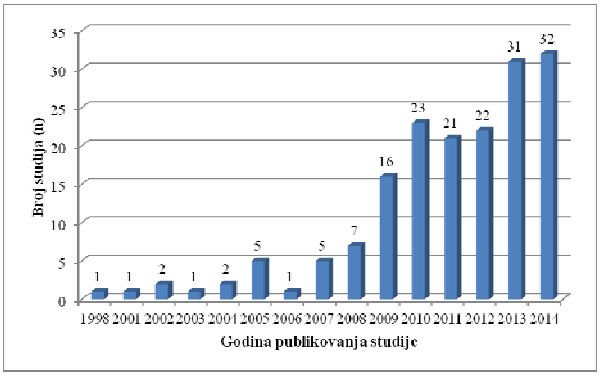
Tehnike randomizacije	n (%)
Prosta randomizacija	23 (13.5)
Blok randomizacija	16 (9.4)
Stratifikacija	61 (35.9)
Minimizacija	6 (3.5)
Mečovanje	16 (9.4)
Mečovanje i stratifikacija	6 (3.5)
Blok i stratifikacija	17 (10)
Ograničena randomizacija	2 (1.2)
Uravnotežena randomizacija	1 (0.6)
“Urn” (eng.) randomizacija	1 (0.6)
Nije navedeno	21 (12.4)
Ukupno	170 (100)

Zdravstvene ustanove su statistički značajno učestalije u odnosu na ostale jedinice randomizacije ($p<0,05$) (grafikon 1).



Grafikon 1. Učestalost jedinica randomizacije

Broj publikovanih protokola za klaster randomizovane studije statistički značajno raste tokom vremena ($p<0,001$).



Grafikon 2. Broj protokola za klaster randomizovane studije prema godinama publikovanja

DISKUSIJA

Primena klaster randomizovanih studija u medicinskim istraživanjima beleži konstantan porast u poslednjih dvadeset godina (9).

U klaster randomizovanim studijama jedinica randomizacije je klaster kojih može da bude svega nekoliko. U takvoj situaciji postoji velika verovatnoća da se prostom randomizacijom ne postigne balans između studijskih grupa što može da utiče na validnost rezultata istraživanja (10). Određeni autori smatraju da se u klaster randomizovanim studijama balans ne može postići primenom proste randomizacije (11).

Mečovanje i stratifikacija su popularne tehnike randomizacije u klaster randomizovanim studijama zato što povećavaju verovatnoću da interventne grupe budu uravnotežene prema prognostičkim faktorima na početku istraživanja što povećava statističku snagu studije (9).

U našem istraživanju najučestalija tehnika randomizacije je upravo stratifikacija koja se navodi u trećini publikovanih protokola. Stratifikacija kao najučestalija tehnika randomizacije u 47,8% studija je zabeležena i u sistematskom pregledu klaster randomizovanih studija iz oblasti oralnog zdravlja koje su sprovedene između 2005 i 2009 godine (12). Isaakidis i Ioannidis prikazuju učestalost stratifikacije u 47% istraživanja u sistematskom pregledu kojim su obuhvatili 50 klaster randomizovanih studija (13). Istraživanje koje su sproveli Varnell i saradnici prikazuje stratifikaciju u 30% studija, drugu tehniku randomizacije po učestalosti nakon mečovanja (14). Visok procenat zastupljenosti stratifikacije kao tehnike koja doprinosi postizanju balansa doprinosi poboljšanju kvaliteta ovih studija.

Prosta randomizacija je u našem istraživanju zastupljena odmah nakon stratifikacije, ali za polovinu manje nego sama stratifikacija. Zastupljenost proste randomizacije u našim rezultatima je dosta manja u odnosu na istraživanja ostalih autora. U sistematskom pregledu preventivnih studija u dva časopisa koji je obuhvatio period od 1990. do 1993. godine, od 24 studije koje su ušle u istraživanje prosta randomizacija je bila primenjena u 50% studija (15).

Sistematski pregled klaster randomizovanih studija iz oblasti primarne zdravstene zaštite koji je obuhvatio studije publikovane od 1997. do 2000. godine beleži učestalost proste randomizacije od 46% (16), a istraživanje koje je obuhvatilo klaster randomizovane studije koje se odnose na prevenciju raka publikovane od 2002. do 2006. godine prikazuje učestalost primene proste randomizacije od 40% (17). Ivers i saradnici u svom sistematskom pregledu prikazuju učestalost proste randomizacije u 41% studija (18), a Eldridge i saradnici učestalost ove tehnike u 39% studija (12).

Blok randomizacija, mečovanje, kao i kombinacija blok randomizacije i stratifikacije su u protokolima našeg istraživanja zastupljeni podjednako, ali manje od proste randomizacije.

Više od desetine protokola uopšte nije navelo tehnike randomizacije koje će biti primenjene u istraživanju. Da odsustvo opisa tehnika randomizacije nije neuobičajena pojava govore i podaci iz sistematskog pregleda klaster randomizovanih studija objavljenih u tri medicinska časopisa od 1997. do 2002. gde istraživači navode da u određenom broju studija nisu opisani načini kako je randomizacija obavljena (19). Izostanak navođenja tehnika randomizacije koje će se primeniti ostavlja mogućnost javljanja pristrasnosti čime utiče negativno na kvalitet izvođenja i izveštavanja klaster randomizovanih studija.

Jedinice randomizacije u protokolima su raznovrsne, a više od polovine jedinica randomizacije u našem istraživanju čine zdravstvene ustanove gde spadaju opšte bolnice, klinike, bolnička odeljenja, ambulante, klinike za obolele od HIVa, centri primarne zdravstvene zaštite, seoske zdravstvene ustanove, klinike za majku i dete, porodilišta, klinike za dijabetes, apoteke, stomatološke ordinacije, neurološki centri, jedinice za mentalnu zdravstvenu zaštitu, odeljenja intenzivne nege, jedinice za zdravstvenu zaštitu dece, reumatološke bolnice, jedinice za hronične bolesti, medicinski centar za vojne veterane, klinike za vantelesnu oplodnju.

Da se najviše klaster randomizovanih studija planira u zdravstvenim ustanovama objašnjava činjenica da su klaster randomizovane studije sve češće u istraživanjima koja se odnose na zdravstvene usluge, naročito za procenu intervencija koje su usmerene na promenu ponašanja pacijenata i lekara, kao i intervencije koje se tiču organizacije zdravstvenih usluga (20).

Učestalost zdravstvenih ustanova u istraživanjima drugih autora se kreće od 15% u sistematskom pregledu klaster randomizovanih studija publikovanih u dva časopisa od 1998. do 2002. godine gde su zdravstvene ustanove druge po učestalosti kao klasteri (14). Ivers i saradnici koji su sistematskim pregledom obuhvatili 300 studija beleže najveću učestalost zdravstvenih ustanova kao jedinica randomizacije gde su one činile 40% (18) što je u skladu sa našim rezultatima. U istraživanju koje su obavili Eldrege i saradnici učestalost zdravstvenih ustanova kao klastera iznosi čak 64% (20) što je takođe u skladu sa udelom zastupljenosti zdravstenih ustanova u našem istraživanju.

Daleko manji broj jedinica randomizacije čine edukativne ustanove (12,4%) gde spadaju osnovne škole, srednje škole i predškolske ustanove. Približan udeo imaju i geografske jedinice (10,1) koje čine sela, geografske oblasti, oblasti lokalne samouprave, ruralna područja. Učestalost edukativnih ustanova i geografskih jedinica kao klastera objašnjavamo time da se klaster randomizovane studije primenjuju kada je priroda intervencije takva da treba da se sprovede u celoj zajednici ili grupi pojedinaca (11). U istraživanjima drugih autora zastupljenost edukativnih ustanova kao jedinica randomizacije kretala se između 20% i 30% (14,17,18), dok

je učestalost geografskih jedinica u drugim istraživanjima iznosila 13% (18).

Grupe zdravstvenih radnika čine 12% jedinica randomizacije, a tu spadaju timovi medicinskih sestara, lekari opšte prakse, bolničari, timovi za primarnu zdravstvenu zaštitu, timovi hitne službe, službenici domova zdravlja, kliničari. Učestalost klastera koje čine zdravstveni radnici je slična sa rezultatima drugih autora (16,18,20).

Kao jedinice randomizacije u manjem broju protokola nalaze se i smeštajne jednice gde spadaju starački domovi, studentski domovi, javni i privatni smeštaj za duži boravak, obdaništa, dnevni boravak za stara lica.

Raznovrsnost jedinica randomizacije se može najbolje videti u 8% jedinica koje ne pripadaju nijednoj od navedenih kategorija a u koje spadaju rudnici, industrijska postrojenja, berbernica, plaža, zatvori, seminari za lekare, programi za lečenje zavisnosti, domaćinstva, nedelja, datum, organizacije koje se bave prevencijom zavisnosti.

Naši rezultati pokazuju tendenciju porasta publikovanja protokola za klaster randomizovane studije tokom vremena što je u skladu sa zapažanjima drugih autora koji ukazuju na sve veću popularnost primene ovog dizajna u istraživanjima (21, 22, 23).

ZAKLJUČAK

Manja učestalost proste randomizacije u našem istraživanju u odnosu na ranija istraživanja ukazuje da istraživači uviđaju nedostatke ove tehnike randomizacije kada su u pitanju klaster randomizovane studije i da sve više pribegavaju primeni tehnika koje podrazumevaju ograničenu randomizaciju koja omogućava postizanje adekvatne statističke snage.

LITERATURA

1. Toerien M, Brookes ST, Metcalfe C, Salis I De, Tomlin Z, Peters TJ, et al. A review of reporting of participant recruitment and retention in RCTs in six major journals. 2009;12:1–12.
2. Dan Mayer M. Essential Evidence-Based Medicine. 2010.
3. Manju A, Candel MJJM, Berger MPF. Sample size calculation in cost-effectiveness cluster randomized trials : optimal and maximin approaches. 2014;(January).
4. Wang D. Clinical Trials.
5. Lenzen M, Domburg R Van, Hoeks S, Mc E. Tools & Techniques Methodology and Statistics : Randomisation in clinical trials. 2013;410–1.
6. Herbert RD. Randomisation in clinical trials. 2005;51.
7. Mcpherson GC, Campbell MK, Elbourne DR. Use of randomisation in clinical trials : a survey of UK practice. Trials [Internet]. Trials; 2012;13(1):1. Available from: Trials
8. Ivers NM, Halperin IJ, Barnsley J, Grimshaw JM, Shah BR, Tu K, et al. Allocation techniques for balance at baseline in cluster randomized trials : a methodological review. Trials [Internet]. Trials; 2012;13(1):1. Available from: Trials
9. Lewsey JD. Comparing completely and stratiÿed randomized designs in cluster randomized trials when the stratifying factor is cluster size : a simulation study. 2004;905(July 2003):897–905.
10. Esserman D, Allore HG, Travison TG. The Method of Randomization for Cluster-Randomized Trials : Challenges of Including Patients with Multiple Chronic Conditions. 2016;2–7.
11. Richard J.Hayes LHM. Cluster Randomised Trials [Internet]. 2009. Available from: https://www.amazon.com/Cluster-Randomised-Trials-Chapman-Biostatistics/dp/1584888164
12. Froud R, Eldridge S, K DO, Vcc M, Quality DA. Quality of cluster randomized controlled trials in oral health : a systematic review of reports published between 2005 and. 2012;40:3–14.
13. Isaakidis P, Ioannidis JPA. Evaluation of Cluster Randomized Controlled Trials in Sub-Saharan Africa. 2003;158(9):921–6.
14. Components D, Stat VH, World B. Design and Analysis of Group-Randomized Trials : A Review of Recent Practices. 2004;94(3):393–9.
15. Simpson JM, Klar N, Donner A. Accounting for Cluster Randomization : A Review of Primary Prevention Trials , 1990 through 1993. 2006;85(10).
16. Eldridge SM, Ashby D, Feder GS, Rudnicka AR, Ukoumunne OC. Lessons for cluster randomized trials in the twenty-first century: a systematic review of trials in primary care. 2004;
17. Murray DM, Pals SL, Blitstein JL, Alfano CM, Lehman J. Design and Analysis of Group-Randomized Trials in Cancer : A Review of Current Practices. 2008;483–91.

18. Ivers NM, Taljaard M, Dixon S, Bennett C, Mcrae A, Taleban J, et al. Impact of CONSORT extension for cluster randomised trials on quality of reporting and study methodology : review of random sample of 300 trials , 2000-8. 2011;1–14.
19. Puffer S, Torgerson DJ, Watson J. Evidence for risk of bias in cluster randomised trials: review of recent trials published in three general medical journals. :785–7.
20. Wakelin M, Feder G. Internal and external validity of cluster randomised trials : systematic review of recent trials.
21. Bland JM. Cluster randomised trials in the medical literature : two bibliometric surveys. 2004;6:2–7.
22. Campbell MK, Mollison J, Steen N, Grimshaw JM, Eccles M. Analysis of cluster randomized trials in primary care : a practical approach. 2000;17(2):192–6.
23. Brierley G, Ma SB, Torgerson D, Watson J. Bias in recruitment to cluster randomized trials : a review of. 2012;18:878–86.

ENGLISH

RANDOMIZATION TECHNIQUES IN PROTOCOLS FOR CLUSTER RANDOMIZED TRIALS

Mirjana Kostic 1, Dejana Stanisavljevic 2, Aleksandra Ilic 1, Zoran Bukumirić 2, Marija Jovanovic 3, Goran Trajkovic 2
1 Institute of Preventive Medicine, Medical Faculty, University of Pristina, Kosovska Mitrovica, Serbia
2 Institute of Medical Statistics and Informatics, University of Belgrade, School of Medicine, Belgrade, Serbia
3 University of Belgrade, School of Medicine, Belgrade, Serbia

SUMMARY
Introduction: Planning cluster randomized studies requires special attention due to their specific design. To achieve balance on a cluster level as well as on individual level, it is necessary to apply randomization techniques which involve restricted randomization. Objective: Determine randomization techniques as well as their frequency in protocols for cluster randomized trials. Materials and method: Searching the MEDLINE bibliographic database, there were 1020 bibliographic units, the analysis included only the protocols for cluster randomized trials, which was a total of 169 trials. Data on randomization techniques, units of randomization and publication years of protocols were extracted. Results: The randomization technique with most frequency was stratification (35.9%). After stratification the most frequent was simple randomization (13.5%), followed by a combination of block and stratification (10%), block randomization (9.4%) and matching (9.4%). The most frequent units of randomization were health facilities (52%). The number of published protocols statistically increases during time ($p<0.01$). Conclusion: The most frequent randomization technique used by researchers is restricted randomization.

Key words: (stratification, randomization, systematic review)