

Cross-over studies: wanneer toepassen?

Marc Lemiengre, Vakgroep Huisartsgeneeskunde en
Eerstelijnsgezondheidszorg, Universiteit Gent

Cross-over studies zijn minder geschikt om uitkomsten te bestuderen die blijvend zijn zoals bijvoorbeeld overlijden of CVA. We gebruiken ze bij voorkeur om interventies te bestuderen waarvan het effect alleen aanhoudt zolang de interventie duurt m.a.w. wanneer na het stoppen de deelnemer terugkeert naar een staat van vóór de interventie. Intermediaire uitkomstmaten bij stabiele chronische aandoeningen die op relatief korte termijn meetbaar zijn zoals bloeddruk, pijn, glykemie of longfunctie lenen zich dus goed voor een cross-over design.

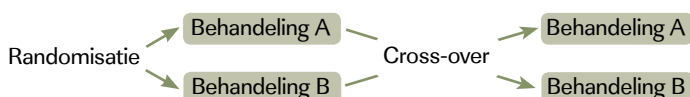
Cross-over studies zijn een alternatief voor studies met parallelle groepen. Het belangrijkste voordeel is dat er minder patiënten nodig zijn voor inclusie. Echter, dezelfde regels i.v.m. blinding en randomisatie bij studies met parallelle groepen zijn ook hier van toepassing. Het 'carry-over' effect en een belangrijke uitval zijn de belangrijkste bronnen voor onbetrouwbare resultaten.

Voorbeeld

De controle van het hartritme is een doelstelling bij de behandeling van voorkamerfibrillatie. Er zijn echter weinig gegevens over de relatieve doeltreffendheid van calciumantagonisten en bèta-blokkers en van de verschillende geneesmiddelen in elke klasse. Om dit te bestuderen werd een cross-over studiedesign gebruikt: men randomiseerde 60 patiënten toegesteld aan 4 verschillende geneesmiddelen (diltiazem 360 mg/d, verapamil 240 mg/d, metoprolol 100 mg/d of carvedilol 25 mg/d) die een invloed hebben op het hartritme. Om de invloed van het 'carry-over' effect te minimaliseren, was zowel de startmedicatie als de volgorde van de verschillende behandelingen gerandomiseerd. Als uitkomstmaat koos men voor het hartritme over 24 uur gemeten met holtermonitoring. Er was een uitval van 25% wat de betrouwbaarheid van de uitkomst hypothekeert. De redenen van uitval zijn wel uitgebreid toegelicht in de resultatensectie.

Het design

De meest voor de hand liggende opzet van een cross-over studie is het AB/BA design. De deelnemers aan de studie randomiseert men niet voor de behandeling zoals bij een studie met parallelle groepen maar randomiseert men voor de opeenvolging van de verschillende behandelingen. Elke deelnemer aan de studie zal dus elke onderzochte behandeling tijdens opeenvolgende periodes krijgen. De uitkomsten meet men dan aan het einde van elke periode. De uitkomsten vergelijkt men op het niveau van elke individuele deelnemer en niet tussen de deelnemende groepen zoals bij een studie met parallelle groepen.



Wanneer iemand deelneemt aan een studie in parallelle groepen heeft hij 50% kans om een placebo of een 'standaard' therapie te krijgen. Bij het berekenen van de power (de omvang van de populatie die men moet includeren om een verschil te kunnen aantonen) in een cross-over studie hoeft men geen rekening te houden met de variatie tussen de geïncludeerde individuen. Enkel de variatie per individu speelt een rol. Die variatie per individu is meestal kleiner dan de variatie binnen een groep. Daarom zijn er doorgaans minder patiënten nodig in een cross-over studie, in tegenstelling tot een studie met parallelle groepen waar men wel met de variatie binnen de groep rekening houdt. Wat is nu die variatie per individu? Men drukt dit uit als de correlatie tussen herhaalde metingen bij één individu. Hoe groter de samenhang hoe kleiner de variatie en hoe lager het aantal patiënten dat men moet includeren. Meestal is er wel een goede samenhang tussen herhaalde metingen bij één individu (bv. bloeddruk, Tiffenau-index, cholesterol,...). De precieze omvang van de studiepopulatie berekent men ook hier op basis van eerdere studies of van gegevens uit een pilotstudie.

'Carry over' effect

In een cross-over studie stelt men patiënten bloot aan twee opeenvolgende behandelingen. Het is dus goed mogelijk dat het effect van de eerste interventie nog speelt tijdens de tweede periode. Dit 'carry over' effect kan men neutraliseren door tussen de twee interventies een wash-out periode (zonder behandeling) in te lassen. Bij het vastleggen van de duur van die uitwasperiode wordt dan ook best rekening gehouden met de werkingsduur van de behandeling. Is dat niet mogelijk (noodzakelijke behandeling), dan kan men de interventieperiodes langer maken om op die manier het effect van de vorige interventie te neutraliseren. Er is dan misschien nog een 'carry over' effect bij de start, maar bij de meting op het einde van de periode speelt dat niet meer mee.

Uitval

Uitval van deelnemers heeft grotere consequenties in een cross-over studie dan in een studie met parallelle groepen. De vergelijking van de interventies gebeurt op individueel niveau en deze vergelijking kan men niet maken wanneer een deelnemer uitvalt vooraleer hij alle interventies heeft doorgemaakt. Elke deelnemer draagt immers bij tot de precisie (betrouwbaarheid van het resultaat) van de studie, elk individu is zijn eigen controle. Wanneer deelnemers uitvallen heeft dat dus snel belangrijke gevolgen voor de betrouwbaarheid van het resultaat.

Referentie

Bonten TN, Siegerinck B, van der Bom J. Cross-over studies. Ned Tijdschr Geneeskd 2013;157:309-5.