

# Cross-overstudies

Tobias N. Bonten, Bob Siegerink en Johanna G. van der Bom

Voor een gerandomiseerde studie met parallele groepen zijn vaak grote aantallen patiënten nodig; dit brengt tijd en kosten met zich mee.

In sommige gevallen kan een gerandomiseerde cross-overstudie een voordeliger en efficiënter alternatief zijn.

Cross-overstudies kunnen gebruikt worden bij chronische aandoeningen waarbij het effect van de behandeling tijdelijk is.

Elke deelnemer krijgt in opeenvolgende perioden alle behandelingen, waarbij de uitkomsten gemeten worden aan het eind van elke periode.

Meestal is maar een kwart van het totale patiëntenaantal van een studie met parallele groepen nodig.

Resultaten worden mogelijk beïnvloed door 'carry over'-effecten en periode-effecten, die voorkomen kunnen worden door een uitwasperiode van voldoende duur in te bouwen en door te randomiseren.

Uitval van deelnemers is een groter probleem voor cross-overstudies dan voor studies met parallele groepen.

**E**ffecten van behandelingen kunnen op verschillende manieren gemeten worden. In de praktijk is de meest gebruikte opzet een studie met gerandomiseerde parallele groepen. Deze opzet heeft echter als belangrijk nadeel dat er vaak grote groepen patiënten nodig zijn, wat veel tijd en geld kost. Soms is een cross-overstudie dan een efficiënter en goedkoper alternatief. In dit overzichtsartikel bespreken we aan de hand van voorbeelden uit de praktijk wat een cross-overstudie is, wanneer deze opzet mogelijk is en wat de voor- en nadelen zijn. Ten slotte bespreken we beknopt hoe cross-overstudies geanalyseerd worden. Voor een compleet overzicht over cross-overstudies verwijzen wij naar het boek van Senn.<sup>1</sup>

## WAT IS EEN CROSS-OVERSTUDIE?

In een cross-overstudie krijgt elk individu in opeenvolgende perioden alle behandelingen die onderzocht worden, waarbij de uitkomsten gemeten worden aan het eind van elke periode. De effecten worden dus vergeleken per individu in plaats van tussen groepen individuen. De meest eenvoudige opzet van een cross-overstudie is een studie met 2 interventies verdeeld over 2 perioden. Dit wordt ook wel een 2x2- of een AB/BA-design genoemd. Een voorbeeld hiervan is de Aspiretension-II-studie, waarin de invloed van inname van acetylsalicylzuur

Leids Universitair Medisch Centrum, afd. Klinische Epidemiologie, Leiden.

Drs. T.N. Bonten, arts-onderzoeker; drs. B. Siegerink, onderzoeker;  
dr. J.G. van der Bom, arts-epidemioloog (tevens: Sanquin research).  
Contactpersoon: drs. T.N. Bonten (t.n.bonten@lumc.nl).

's ochtends versus 's avonds op de bloeddruk en trombocytenreactiviteit wordt onderzocht (tabel 1).

Net als bij een studie met parallelle groepen wordt aan het begin van een cross-overstudie gerandomiseerd. Het verschil is dat niet wordt gerandomiseerd voor de behandelingen, maar voor de volgorde van de behandelingen. Het nut hiervan wordt verderop in dit artikel besproken. Idealiter worden onderzoekers en deelnemers in een cross-overstudie geblindeerd voor de volgorde van behandeling en wordt gebruik gemaakt van een placebo. In een cross-overstudie kunnen ook meer dan 2 behandelingen vergeleken worden. Een voorbeeld hiervan is de 'DASH-Sodium'-studie (tabel 2), waarin de invloed van 2 soorten diëten en 3 verschillende zoutgehalten op de bloeddruk werd onderzocht.<sup>2,3</sup>

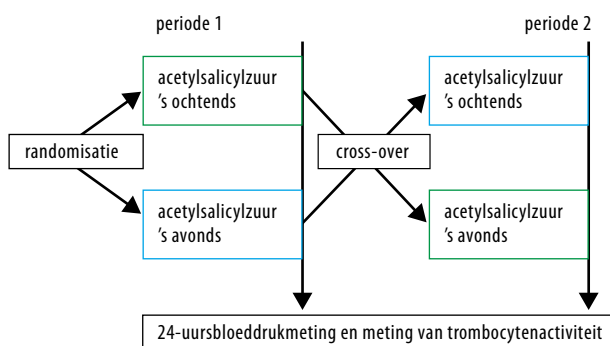
### GROEPSGROOTTE

Het grootste voordeel van een cross-overstudie is dat er in totaal minder patiënten geïncludeerd hoeven te worden. De reden hiervoor is dat in dit type studie de variatie tussen individuen geen rol meer speelt. Bij de berekening

**TABEL 1** Voorbeeld van een cross-overstudie met 2 behandelingen

#### Aspiretension-II-studie

De Aspiretension-II-studie (Aspiretension staat voor 'Aspirin in reduction of tension') is een lopende studie naar het effect van inname van acetylsalicylzuur 100 mg 's ochtends of 's avonds op de bloeddruk en trombocytenfunctie over de dag ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov); zoek op NCT01379079). De hypothese is dat inname van acetylsalicylzuur 's avonds de bloeddruk en de ochtendpiek van trombocytenreactiviteit verlaagt. In totaal worden 252 patiënten die acetylsalicylzuur gebruiken ter secundaire preventie van hart- en vaatziekten gerandomiseerd voor inname 's ochtends of 's avonds voor een periode van 3 maanden (periode 1). Na 3 maanden vindt een cross-over plaats van het tijdstip van inname, waarna deelnemers nog 3 maanden 's ochtends of 's avonds acetylsalicylzuur gebruiken (periode 2). Na 3 en 6 maanden worden een 24-uursbloeddrukmeting en een meting van de trombocytenreactiviteit in de ochtend gedaan.



van de groepsgrootte hoeft alleen rekening gehouden te worden met de variatie per individu, die meestal kleiner is dan de variatie tussen individuen. De variatie per individu kan worden uitgedrukt als de samenhang (correlatie) tussen de herhaalde metingen bij 1 individu. Hoe hoger deze samenhang, hoe lager de variatie zal zijn. Als er geen samenhang bestaat, zijn voor een studie met parallelle groepen 2 maal zoveel patiënten nodig als voor een cross-overstudie. Dit komt doordat de vergelijking in de cross-overstudie wordt gemaakt binnen 1 groep in plaats van tussen 2 groepen. In de praktijk is er echter altijd samenhang tussen herhaalde metingen bij 1 individu. Dit verlaagt het aantal benodigde patiënten voor een cross-overstudie nog verder.

Als voor een studie met parallelle groepen (bij gelijke power en een gelijk significantieniveau) een bepaald aantal patiënten nodig is ( $n_{\text{parallel}}$ ), dan is het aantal patiënten dat nodig is voor een cross-overstudie ( $n_{\text{cross-over}}$ ) eenvoudig te berekenen met de volgende formule:

$$n_{\text{cross-over}} = ((1-r) \times n_{\text{parallel}}) / 2$$

In deze formule is  $r$  de samenhang (correlatie) tussen de herhaalde metingen per individu.<sup>4</sup> De groepsgrootte voor een studie met parallelle groepen ( $n_{\text{parallel}}$ ) kan worden berekend volgens de gebruikelijke methoden.<sup>5</sup>

De figuur illustreert, gebaseerd op bovenstaande formule, dat de benodigde groepsgrootte voor een cross-overstudie afhankelijk is van de samenhang ( $r$ ) tussen de herhaalde metingen bij individuen. In de praktijk komt vaak een correlatie van rond 0,5 voor, waardoor voor cross-overstudies meestal maar een kwart nodig is van de totale groepsgrootte van een studie met parallelle groepen. De precieze correlatie wordt ontleend aan eerdere studies met herhaalde metingen of wordt berekend aan de hand van gegevens uit een pilotstudie.<sup>6</sup>

### NADELEN VAN CROSS-OVERSTUDIES

#### 'CARRY OVER'-EFFECT

Als behandelingen vergeleken worden in opeenvolgende perioden kan het voorkomen dat de behandeling van periode 1 nog doorwerkt in periode 2. Het effect van de behandeling in periode 2 kan dan beïnvloed worden door het doorwerken van de behandeling in periode 1. Dit wordt het 'carry-over'-effect genoemd. Een manier om dit effect te voorkomen kan tussen de behandelperiodes een uitwasperiode ('wash-out') ingebouwd worden waarin geen behandeling wordt gegeven. Het idee erachter is dat de metingen in de volgende periode niet meer worden beïnvloed door de behandeling in de voorafgaande periode. Een uitwasperiode moet lang genoeg zijn om te garanderen dat de interventie uitgewerkt is voordat de metingen in de volgende periode gedaan worden. In de praktijk is het van belang rekening te houden met de

**TABEL 2** Voorbeeld van een cross-overstudie met meerdere behandelingen**DASH-Sodium-studie**

De 'Dietary approaches to stop hypertension (DASH)-Sodium'-trial is tot nu toe de grootste en meest geciteerde cross-overstudie.<sup>2</sup> Het bijzondere van deze studie is dat het een parallelle opzet combineert met een cross-overopzet. De deelnemers (n = 412) werden eerst gerandomiseerd voor het volgen van een standaard Amerikaans dieet of het DASH-dieet, rijk aan groenten en fruit met weinig vet, suikers en verzadigde vetten. Vervolgens werd er binnen deze 2 groepen gerandomiseerd voor de volgorde van 3 periodes van 1 maand met een

laag, gemiddeld of hoog zoutgehalte. Na elke periode van 1 maand vond cross-over plaats naar een ander zoutgehalte. Elke deelnemer gebruikte dus 1 van de 2 diëten voor 3 maanden in een opzet met parallelle groepen en elk zoutgehalte voor 1 maand in een cross-overopzet. Aan het eind van elke periode werd de bloeddruk gemeten. Bij de deelnemers met een standaard dieet zorgde het lage zoutgehalte in vergelijking met een hoog zoutgehalte voor een gemiddelde systolische bloeddrukdaling van 6,7 mmHg.

werkingsduur van de interventie. Aangeraden wordt om een periode van minimaal 4 maal de werkingsduur van het middel te nemen.<sup>1</sup>

Soms is een uitwasperiode praktisch niet mogelijk of ethisch niet verantwoord. De interventieperiodes kunnen dan langer gemaakt worden, zodat de uitwas van de behandeling in de voorafgaande periode zoveel mogelijk gegarandeerd wordt. In de Aspiretension-II-studie (zie tabel 1) is het medisch en ethisch niet verantwoord om patiënten die acetylsalicylzuur gebruiken ter secundaire preventie van hart- en vaatziekten in een uitwasperiode geen acetylsalicylzuur te geven. Daarom kozen de onderzoekers voor een interventieperiode van 3 maanden, waardoor het effect van acetylsalicylzuur (werkingsduur 7-10 dagen) in periode 1 uitgewerkt is voordat de metingen aan het eind van periode 2 plaatsvinden. Ook in de DASH-Sodium-studie (zie tabel 2) is gekozen om geen uitwasperiode in te bouwen. De onderzoekers gingen ervan uit dat het effect van een eerder hoger of lager zoutgehalte uitgewerkt was als het effect van het nieuwe zoutgehalte aan het eind van een volgende periode gemeten werd.<sup>3</sup> Als carry-over-effecten niet kunnen worden voorkomen door een uitwasperiode of interventieperiode van voldoende duur, raden wij aan om voor een studie met parallelle groepen te kiezen.

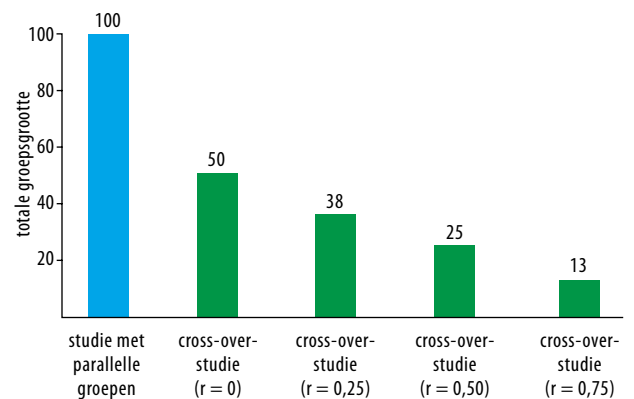
**PERIODE-EFFECTEN**

Patiënten veranderen over de tijd. Gemiddeld nemen bloeddruk en gewicht bijvoorbeeld toe met de leeftijd.<sup>7,8</sup> Deze 'vaste' veranderingen in de tijd worden periode-effecten genoemd en kunnen de resultaten van een cross-overstudie beïnvloeden. Dit zou in de DASH-Sodium-studie (zie tabel 2) kunnen gebeuren als alle deelnemers de verschillende zoutgehalten in dezelfde volgorde zouden krijgen (bijvoorbeeld: hoog, gemiddeld en laag zoutgehalte). Een bloeddrukverlagend effect van de lagere zoutgehalten zou dan verstoord kunnen worden door de 'vaste' bloeddrukverhoging in de tijd. De onderzoekers zouden dan onterecht concluderen dat er geen bloed-

drukverlagend effect uitgaat van een lager zoutgehalte. Beïnvloeding door het periode-effect wordt voorkomen door aan het begin van de studie te randomiseren voor de volgorde van de behandelingen.

**UITVAL VAN DEELNEMERS**

Net als bij studies met parallelle groepen is het bij cross-overstudies van belang dat zo min mogelijk deelnemers uitvallen tijdens de studie en dat wordt bijgehouden wat de redenen van uitval zijn. Voor een cross-overstudie heeft de uitval van deelnemers echter grotere gevolgen dan voor een studie met parallelle groepen. Dit komt doordat de vergelijking van interventies plaatsvindt per individu. Deze vergelijking kan niet plaatsvinden als een deelnemer uitvalt voordat hij alle interventies gehad heeft.



**FIGUUR** Benodigde groepsgrootte voor een cross-overstudie om met dezelfde precisie hetzelfde effect aan te kunnen tonen als een studie met parallelle groepen met 100 deelnemers. Als er geen samenhang is ( $r = 0$ ) tussen de herhaalde metingen, is voor een cross-overstudie de helft van het aantal patiënten nodig. In de praktijk is de correlatie meestal rond 0,5, waardoor voor de meeste cross-overstudies maar een kwart van de totale groepsgrootte voor studie met parallelle groepen nodig is.

Aangezien elke deelnemer in een cross-overstudie relatief meer bijdraagt aan de precisie (power) van de studie dan een deelnemer in een studie met parallelle groepen, verliest een cross-overstudie ook sneller zijn precisie bij uitval van deelnemers. Als er een grote kans bestaat op uitval van deelnemers, bijvoorbeeld door belastende metingen of door bijwerkingen van de behandeling, kan beter gekozen worden voor een studie met parallelle groepen.

### CONSEQUENTIES VOOR DEELNEMERS

Voor deelnemers aan een cross-overstudie kan het een nadeel zijn dat de tijd die zij doorbrengen in het onderzoek 2 maal zo lang is als in een studie met parallelle groepen. Met een uitwasperiode is deze tijd nog langer. Terwijl patiënten in een studie met parallelle groepen meestal 50% kans hebben om gerandomiseerd te worden voor de nieuwe behandeling, krijgt elke deelnemer in een cross-overstudie gegarandeerd de experimentele behandeling. Dit kan een nadeel zijn omdat deelnemers in een cross-overstudie alle interventies en metingen moeten ondergaan. Aan de andere kant kan het juist prettig zijn voor deelnemers om te weten dat ze in ieder geval ook de experimentele behandeling krijgen. Mogelijk is de bereidheid tot deelname hierdoor groter bij een cross-overstudie dan bij een studie met parallelle groepen. Of een cross-overopzet voor- of nadelig is voor deelnemers hangt dus af van de bestudeerde interventie.

### VOORWAARDEN VOOR EEN CROSS-OVERSTUDIE

In een cross-overstudie moet de interventie een tijdelijk effect hebben, waarbij na het staken van de interventie de patiënt weer terugkeert in de staat van vóór het begin van de interventie. Hierbij valt te denken aan aandoeningen die een chronisch beloop hebben en de behandeling geen genezing brengt maar gericht is op symptoombestrijding of op vertraging van het ziekteproces. Voorbeelden zijn hypertensie, astma, reuma, migraine, epilepsie en diabetes mellitus.

In een cross-overstudie moet de uitkomst van de bestudeerde interventie op relatief korte termijn te meten zijn, bijvoorbeeld bloeddruk, aanvalsfrequentie bij epilepsie, longfunctie of pijnscores. Cross-overstudies zijn niet geschikt voor het bestuderen van interventies waarbij een lange follow-upduur nodig is om de uitkomst te meten. Ook zijn cross-overstudies niet geschikt om interventies te bestuderen met een blijvend effect, zoals genezing of overlijden. De patiënt keert dan immers niet in zijn oorspronkelijke staat terug. Alle voor- en nadelen van cross-overstudies zijn samengevat in tabel 3.

Kortom, een cross-overstudie vormt een alternatief voor een studie met parallelle groepen als: (a) een stabiele chronische aandoening bestudeerd wordt; (b) de bestu-

derde interventie een tijdelijk effect heeft (geen genezing of overlijden); (c) het carry-over-effect kan worden vermeden door een uitwasperiode of interventieperiodes van voldoende duur; (d) een laag percentage uitval van deelnemers verwacht wordt; (e) voor deelnemers een langere studieduur acceptabel is.

### ANALYSE

In een cross-overstudie is er sprake van herhaalde (gepaarde) metingen bij 1 individu. De meest gebruikte methode om data uit een cross-overstudie weer te geven is een tabel waarin de uitkomst in kolommen gesorteerd is op de behandeling, uitgesplitst naar de volgorde waarvoor deelnemers gerandomiseerd zijn.<sup>1</sup> Met een gepaarde t-test kan het verschil in bloeddruk tussen de 2 interventies (inname 's ochtends vs. 's avonds) statistisch getest worden. In de praktijk is echter vaak sprake van ontbrekende waarden en worden meerdere metingen verricht in 2 of meer periodes. Een gepaarde t-toets of variantieanalyse (ANOVA) is dan niet geschikt, omdat deze testen individuen met ontbrekende waarden niet meenemen in de analyse. Voor analyse van cross-overstudies wordt daarom meestal gebruik gemaakt van analysemethoden voor herhaalde metingen ('mixed models').<sup>9</sup> Met deze methoden worden individuen van wie waarden ontbreken, wél meegenomen in de analyse en kunnen ook periode-effecten geanalyseerd worden.

**TABEL 3** Voor- en nadelen van cross-overstudies

#### voordelen

meestal maar een kwart van het aantal deelnemers nodig in vergelijking met studies met parallelle groepen  
vergelijking bij 1 individu in plaats van tussen individuen; elk individu is zijn of haar eigen controle  
mogelijk bij chronische stabiele ziekten zoals hypertensie, reuma, migraine, diabetes  
efficiënter en goedkoper dan studie met parallelle groepen

#### nadelen

niet mogelijk bij interventies met een onomkeerbaar effect op de uitkomst (genezing of overlijden)  
mogelijke verstoring van vergelijking tussen interventies door 'carry over'- en periode-effecten  
langere onderzoekstijd voor deelnemers  
uitval van deelnemers groter probleem dan in studies met parallelle groepen  
niet mogelijk als een lange follow-upduur nodig is om het effect van de interventie te meten

## CONCLUSIE

In sommige gevallen zijn cross-overstudies een goedkoop en efficiënt alternatief voor studies met parallelle groepen. De belangrijkste voordelen zijn dat maar een kwart tot de helft van het aantal patiënten nodig is en dat de onderzochte behandelingen vergeleken worden bij de individuele patiënt. Een cross-overstudie vormt een alternatief voor een studie met parallelle groepen als een stabiele chronische aandoening bestudeerd wordt en de bestudeerde interventie een tijdelijk effect heeft (geen genezing of overlijden). Het is van belang dat het carry-over-effect zoveel mogelijk wordt vermeden door een uitwasperiode of interventieperiodes van voldoende duur. Voor deelnemers moet de langere studieduur van een cross-overstudie acceptabel zijn. De kans op uitval van deelnemers moet laag zijn, omdat uitval voor cross-overstudies grotere negatieve gevolgen heeft dan voor studies met parallelle groepen. Als aan deze voorwaarden wordt voldaan, is een cross-overstudie voordeliger en efficiënter dan een studie met parallelle groepen.

**In de rubriek Stand van zaken verschijnen regelmatig bijdragen over methoden die gebruikt worden bij het opzetten van wetenschappelijk onderzoek. De artikelen in deze serie illustreren op begrijpelijke wijze wat een bepaalde methode behelst, zonder dat hier uitvoerige methodologische kennis voor nodig is. Zowel oude als nieuwe**

- **Cross-overstudies kunnen een efficiënter en goedkoper alternatief zijn voor studies met parallelle groepen.**
- **Het grootste voordeel van een cross-overstudie is dat een kleiner patiëntenaantal volstaat.**
- **Nadelen zijn een langere studieduur voor deelnemers en de grotere invloed van uitval van patiënten.**
- **Cross-overstudies kunnen alleen gebruikt worden bij chronische aandoeningen; de interventies mogen alleen tijdelijke effecten hebben.**

**methodologische principes worden zo inzichtelijk gemaakt voor artsen die klinische onderzoeken goed willen interpreteren.**

Prof. dr. Theo Stijnen, statisticus (afd. Medische Statistiek LUMC) leverde commentaar op een deel van dit artikel.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Aanvaard op 31 oktober 2011

Citeer als: Ned Tijdschr Geneesk. 2012;156:A5542

**> KIK OOK OP [WWW.NTVG.NL/KLINISCHEPRAKTIJK](http://WWW.NTVG.NL/KLINISCHEPRAKTIJK)**

## LITERATUUR

- 1 Senn SJ. Cross-over trials in clinical research. Chichester: Wiley & Sons; 1993.
- 2 Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, et al. Effects on Blood Pressure of Reduced Dietary Sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) Diet. N Engl J Med. 2001;344:3-10.
- 3 Svetkey LP, Sacks FM, Obarzanek E, et al. The DASH Diet, Sodium Intake and Blood Pressure Trial (DASH-Sodium): Rationale and Design. J Am Diet Assoc. 1999;99(Suppl):S96-S104.
- 4 Wang D, Bakhai A. Clinical Trials - A practical guide to design, analysis and reporting. 1 ed. London: Remedica; 2006.
- 5 Chow SC. Sample size calculations in clinical research. Boca Raton: Chapman & Hall; 2008.
- 6 Bravo G, Potvin L. Estimating the reliability of continuous measures with cronbach's alpha or the intraclass correlation coefficient: Toward the integration of two traditions. J Clin Epidemiol. 1991;44:381-90.
- 7 Singh GM, Danaei G, Pelizzari PM, et al. The Age Associations of Blood Pressure, Cholesterol, and Glucose / Clinical Perspective. Circulation. 2012;125:2204-11.
- 8 Mozaffarian D, Hao T, Rimm EB, Willett WC, Hu FB. Changes in Diet and Lifestyle and Long-Term Weight Gain in Women and Men. N Engl J Med. 2011;364:2392-404.
- 9 Jiang J. Linear and generalized mixed models and their applications. New York: Springer; 2007.