

بسم الله الرحمن الرحيم

طراحی و تحلیل کارآزمایی های بالینی متقاطع: **Crossover Trials**

دکتر محمد حیدری

استادیار اپیدمیولوژی ، گروه اپیدمیولوژی و آمار زیستی ، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم
پزشکی ارومیه

۲۶ بهمن ماه ۱۴۰۱

Email: Heidari.m@umsu.ac.ir

کار با نرم افزار

مفاهیم پایه طرح های مقاطع

مدلهای ثابت و تصادفی در تحلیل داده ها / تشخیص و تفسیر
صحیح

Treatment Effect

Period Effect

Sequence Effect

Carryover Effect

کلیات طراحی
مطالعه و
جایگاه آن
بین سایر
طرح های
کارآزمایی
بالینی

انجام تحلیل
Crossover و رسم
نمودارها در نرم افزارهای
STATA ,Excel
,Statgraphics

Reshap
نمودن
داده ها

نحوه
ورود
داده
ها

لینک داندود مطالب کارگاه: <https://crdu.umsu.ac.ir/>

English | صفحه اصلی | سایت اصلی دانشگاه | امروز: چهارشنبه ۲۶ بهمن ۱۴۰۱

UMSU
URMIA
UNIVERSITY OF
MEDICAL
SCIENCES

واحد توسعه تحقیقات بالینی

حوزه ریاست | معاونت ها | دانشکده ها | مراکز آموزشی و درمانی | مراکز تحقیقاتی | مجلات دانشگاه | شبکه های بهداشت و درمان

منوی اصلی | سایر موارد

معرفی واحد
اعضای شورای پژوهشی واحد
اعضای کمیته اخلاق
برنامه استراتژیک واحد تحقیقات بالینی
خدمات مشاوره ای
مشاوران واحد
برنامه زمانبندی خدمات مشاوره ای
ارائه راهنمای روند و چرخه مشاوره
صورت جلسات شورای پژوهشی

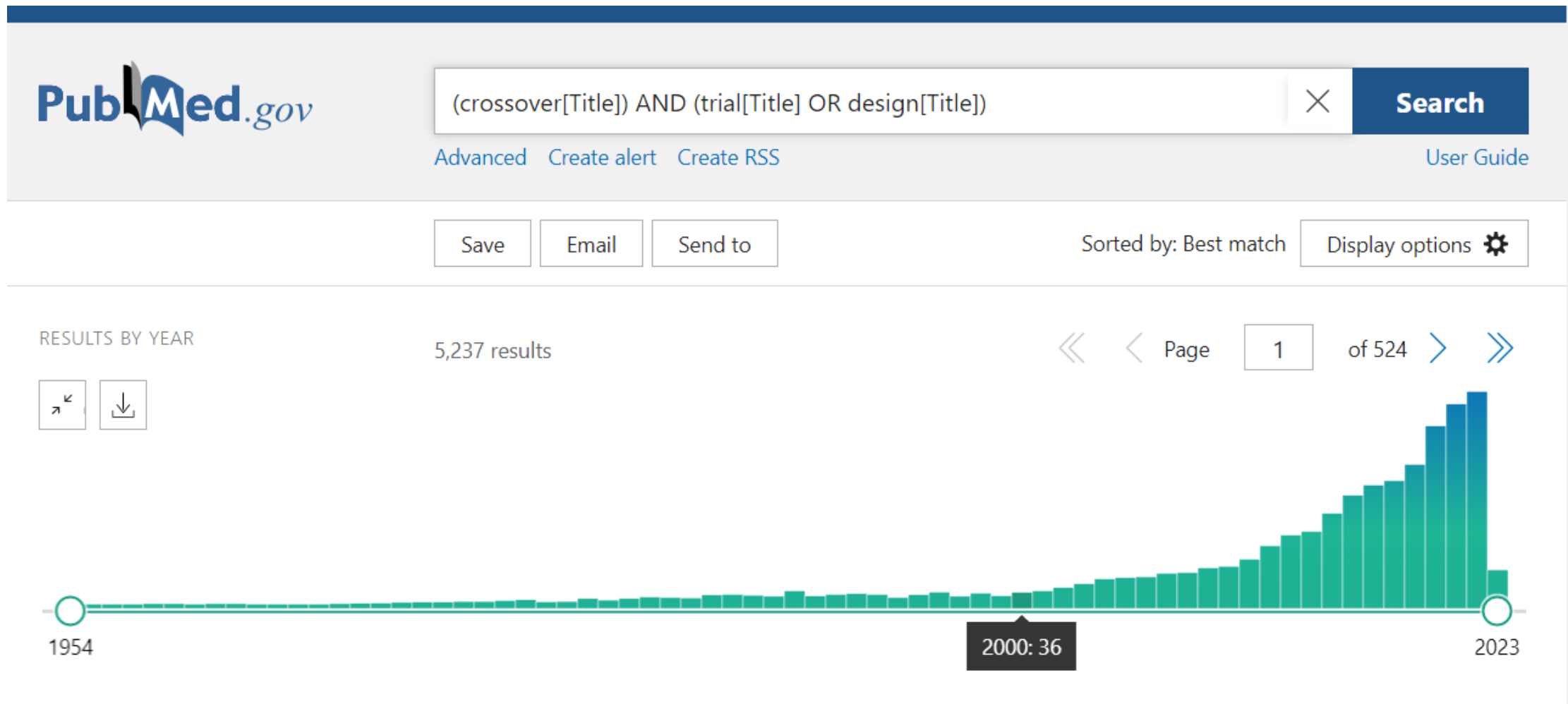
آخرین اخبار | درباره مرکز | دستورالعمل ها

تاسیس کمیته اخلاق در پزشکی
تاسیس کمیته اخلاق در پزشکی
کمیته اخلاق در پزشکی با هدف تسریع در ارزیابی طرح ها و پایان نامه های دانشجویی گروه های آموزشی بیمارستان با همکاری واحد توسعه تحقیقات بالینی آغاز به کار نموده است.

مرکز آموزشی و درمانی امام خمینی (ره)
Imam Khomeini Educational Center
مرکز آموزشی و درمانی

تشکیل کمیته تخصصی اخلاق در پژوهش های پزشکی

روند استفاده از مطالعات Crossover:



اهمیت پرداختن به Crossover :

جدول بندی نتایج اغلب شبیه طرح های موازی گزارش شده است.

برآورد فاصله اطمینان بر اساس جفت بودن Paired نمونه ها در اغلب مطالعات مشاهده نمی شود.

PLOS ONE

PUBLISH

ABOUT

BROWSE

OPEN ACCESS PEER-REVIEWED

RESEARCH ARTICLE

Design, Analysis, and Reporting of Crossover Trials for Inclusion in a Meta-Analysis

Tianjing Li, Tsung Yu, Barbara S. Hawkins, Kay Dickersin

Published: August 18, 2015 • <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0133023>

Article	Authors	Metrics	Comments	Media Coverage
⌵				

Abstract

Introduction

Methods

Results

Discussion

Supporting Information

Abstract

Randomized crossover trials are clinical experiments in which participants are assigned randomly to a sequence of treatments and each participant serves as his/her own control in estimating treatment effect. We need a better understanding of the validity of their results to enable recommendations as to which crossover trials can be included in meta-analysis and for development of reporting guidelines.

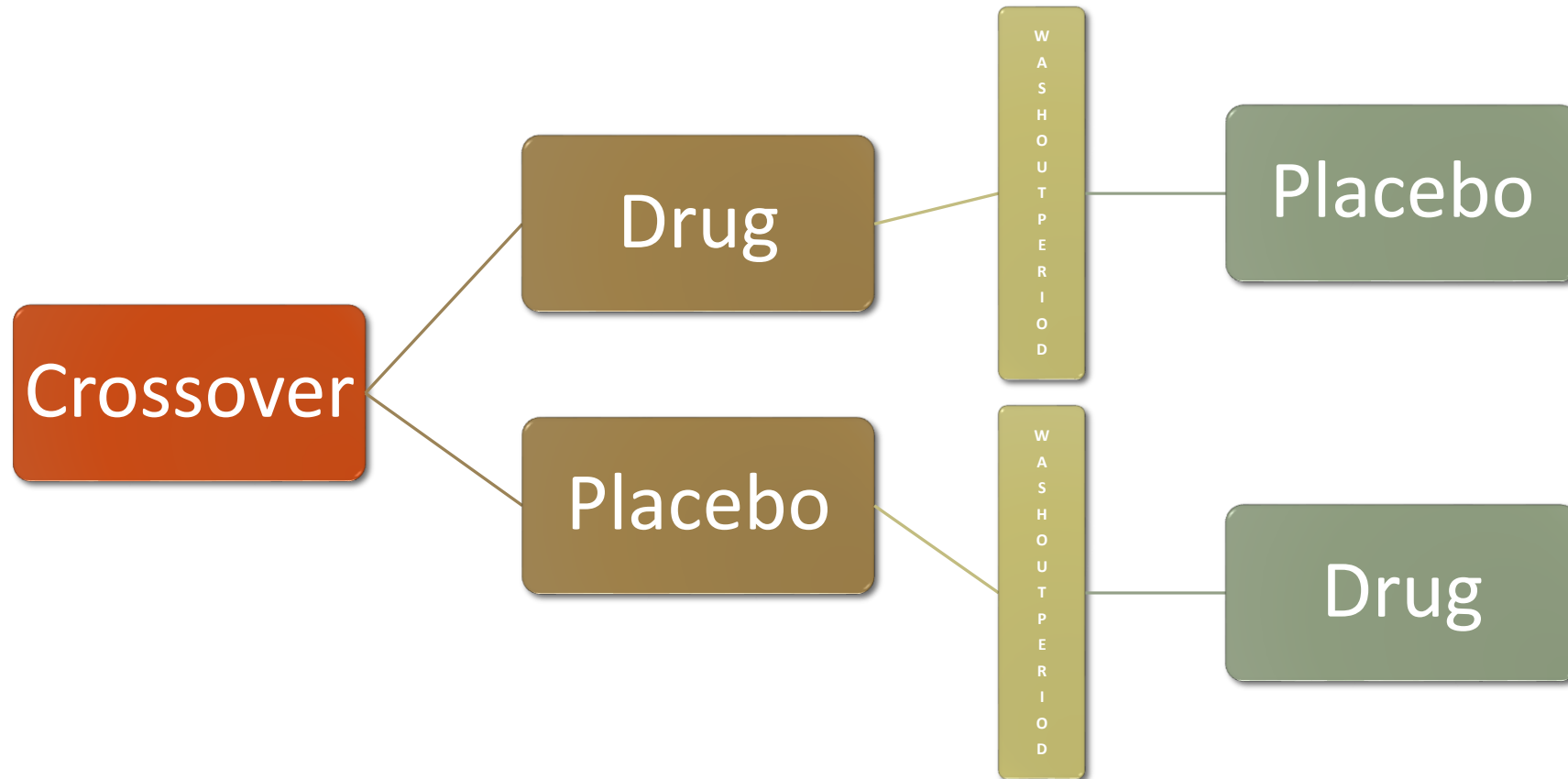
Objective

طرح های مختلف کارآزمایی:

Trials Designs:

- **Parallel (شایع ترین)**
- **Crossover**
- **Group allocation**
- **Factorial**
- **Equivalency**
- **Non-Inferiority**
- **Adaptive**

طرح متقاطع: Crossover Design



اهمیت Washout : زدودن کامل اثر مداخله اول



Carryover effect and
how to remove it



انواع دیگر طرح متقاطع:

- (1) two-treatment two-period **four-sequence** design (Balaam, 1968) design,
- (2) two treatments-**three period-four sequence** design (Ebbutt, 1984), and
- (3) **three treatment**-two period-**six sequence** design (Koch, 1983).

Balaam's Design:

Sequence	Period	
	1	2
AB	A	B
BA	B	A
AA	A	A
BB	B	B

طرح شامل دو درمان ، 4 ترتیب و دو مقطع زمانی است

این طرح برای مطالعه adaptive design مناسب است. هرچند در ابتدا افراد به صورت تصادفی در یکی از 4 ترتیب قرار می گیرند اما در طول زمان اگر مشخص شود درمان A بهتر است طول زمان ترتیب AA افزایش می یابد.

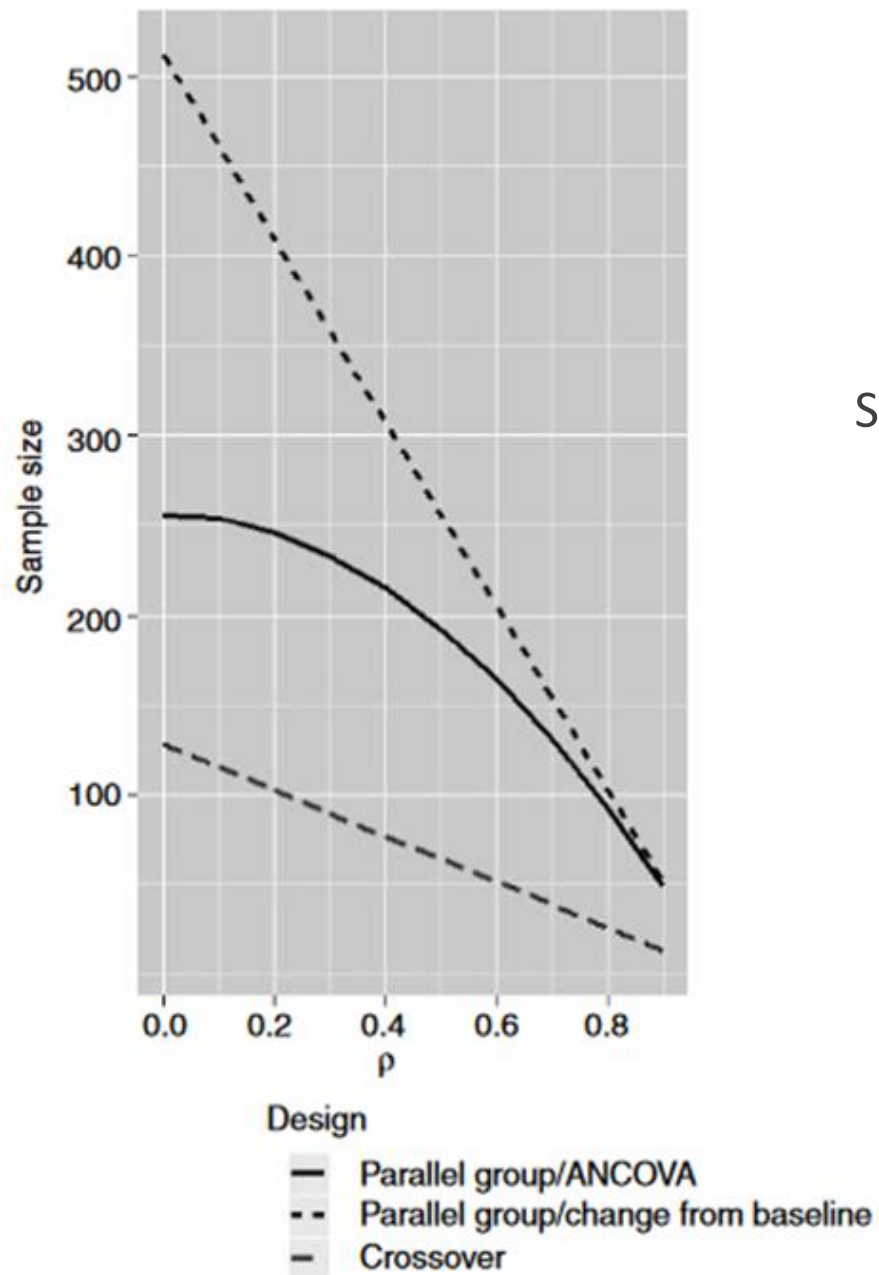
برتری مطالعه Crossover :

□ حجم نمونه کمتر

□ هر فرد کنترل خود است و مداخلات بین فردی حذف می شود.

□ توان آماری بالا در یافتن اختلاف مداخلات یا داروها

□ علاقه بیشتر مجلات به این طرح و رفرنس خوردن بیشتر



Sample size as a function of the intra-class correlation, ρ .

کاهش حجم نمونه:

$$N = 2 \frac{(z_{1-\alpha/2} + z_{\beta})^2 (\sigma_1^2 + \sigma_2^2)}{\Delta^2},$$

$$N = \frac{(z_{1-\alpha/2} + z_{\beta})^2 \sigma_m^2}{\Delta^2},$$

تحليل باید بر اساس within-person باشد:

	Period 1	Washout period	Period 2
Seq AB	A		B
Seq BA	B		A



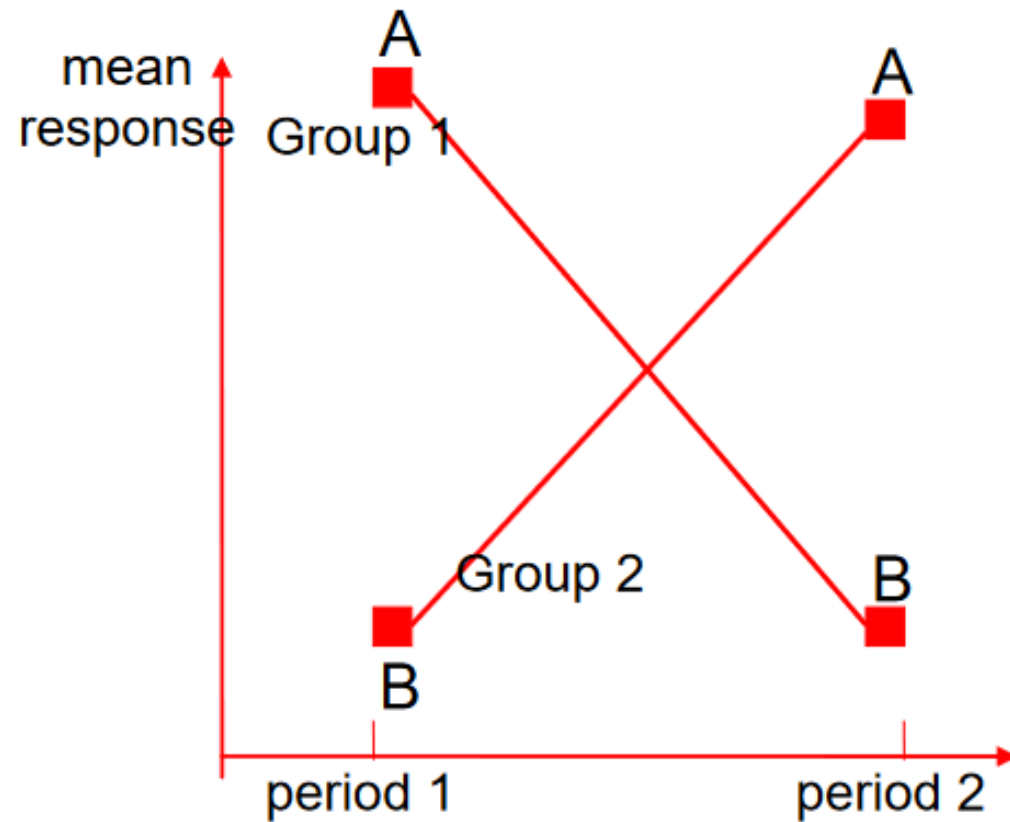
Participant ID		Period 1	Period 2	Within-person difference
Seq AB	1	Y_{1a}	Y_{1b}	$Y_{1a} - Y_{1b}$
	2	Y_{2a}	Y_{2b}	$Y_{2a} - Y_{2b}$
	3	Y_{3a}	Y_{3b}	$Y_{3a} - Y_{3b}$
		B	A	
Seq BA	4	Y_{4b}	Y_{4a}	$Y_{4a} - Y_{4b}$
	5	Y_{5b}	Y_{5a}	$Y_{5a} - Y_{5b}$
	6	Y_{6b}	Y_{6a}	$Y_{6a} - Y_{6b}$

Average within-person differences to estimate the relative effect between interventions with associated confidence interval.

Crossover: مدل سازی تحلیل

- ❑ **A.** Subject effects:
- ❑ **B.** Period effects:
- ❑ **C.** Carryover:
- ❑ **D.** Treatment by period interactions:
- ❑ **E:** Sequence effects:

Treatment Effect: Ideal Scenario



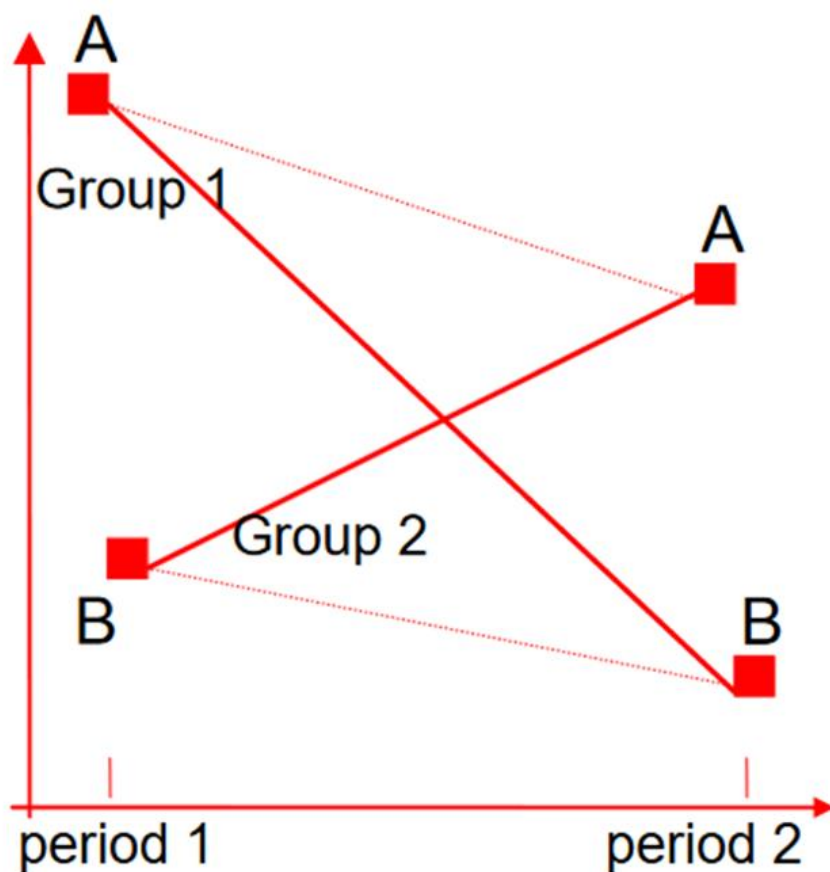
□ در هر دو مقطع زمانی دارو یا مداخله B
تاثیر بهتری داشته است (مثلاً کاهش فشار
خون).

تفسیر:

□ تفاوت اثر دو دارو در دو مقطع برابر است
و بطور خالص دیده می شود.

□ دوره Washout بخوبی عمل کرده است.

Period Effect: secular change / temporal trends



□ اثر دو دارو یا مداخله در مقطع دوم زمانی کاهش (یا بهبود) داشته است. اما فاصله و تفاوت اثر دو دارو ثابت است.

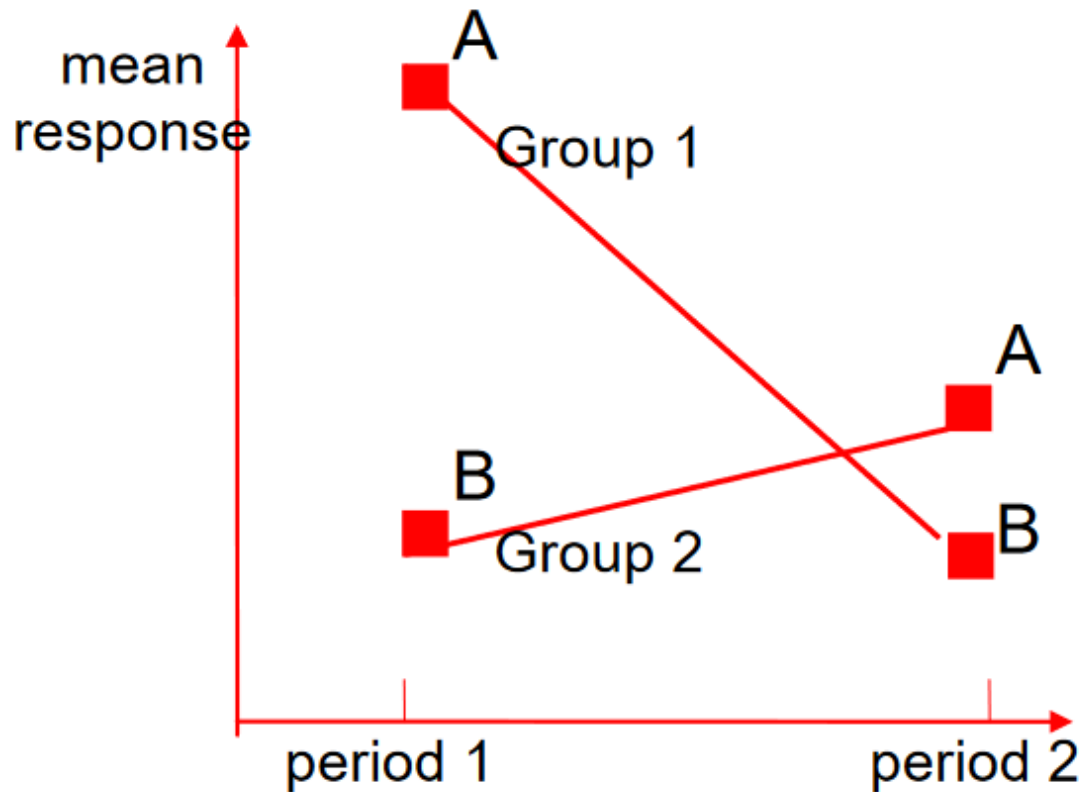
تفسیر:

□ بیماران در زمان دوم بهتر به درمان پاسخ داده اند. ممکن شرایط اعمال مداخله و مشارکت بیماران در مقطع دوم بهتر شده باشد.

□ عامل یا عواملی غیر از دارو روی کل بیماران تاثیر مثبت گذاشته است.

□ می تواند اثر Training effect باشد.

Carryover Effect1: period-by-treatment **interaction**



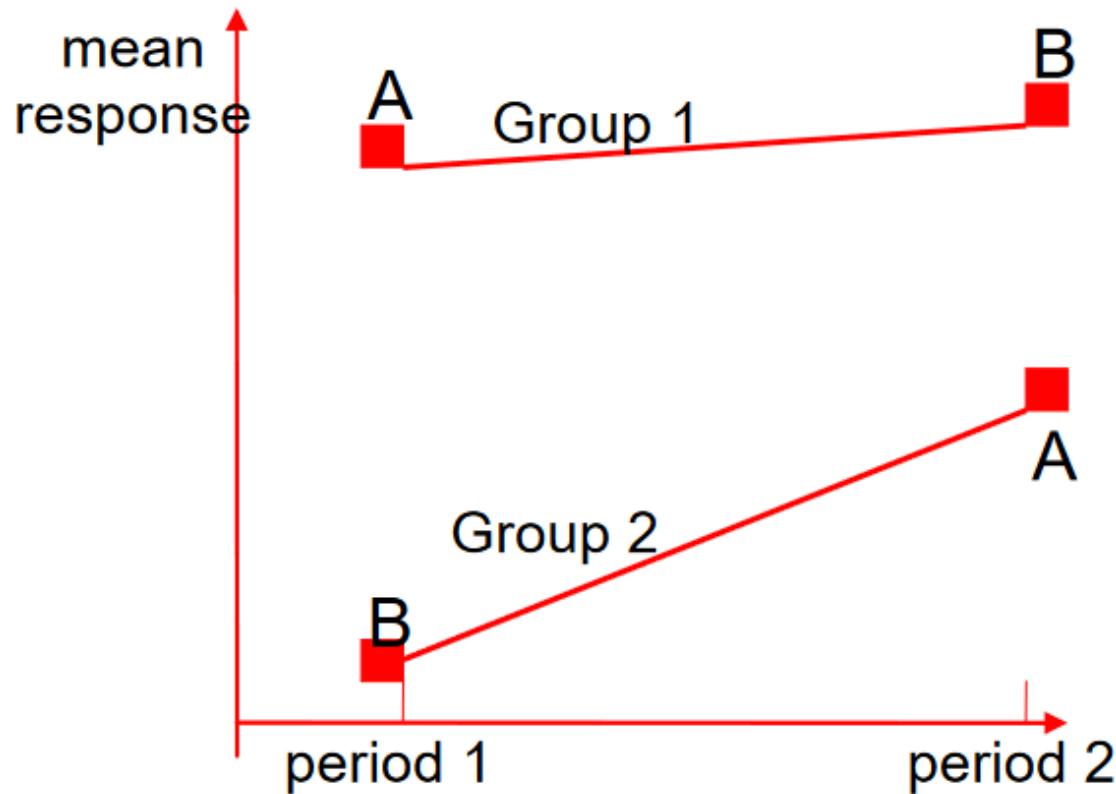
□ فاصله اثر دو دارو در دو مقطع زمانی متفاوت است.

□ اثر Carryover می تواند ایتراکشن زمان-درمان ایجاد کند اما تنها علت این ایتراکشن اثر Carryover نیست.

□ تفسیر: تاثیر مثبت داروی B در زمان اول به زمان دوم هم سرایت یافته و باعث شده داروی A نیز مقدار اثرش افزایش یابد.

□ Qualitative Interaction وجود دارد.

Carryover Effect2: Sequence effect



Quantitative Interaction ☐ بین زمان و ترتیب داروها وجود دارد.

باقیمانده اثر داروی A در زمان دوم مانع اثر داروی B شده است. ☐

داروی A در کنار اثر باقیمانده داروی B در مقطع دوم اثر بهتری داشته است. ☐

Sequence effect قابل تمایز از Carryover effect نیست. ☐

اگر Carryover وجود داشت چه باید کرد؟

- این اثر در طرح های موازی هم وجود دارد اما به نسبت خیلی کمتر.
- بیماران ممکن است برای سال های زیادی داروی دیگر را مصرف نموده و اثر آن قبل از مطالعه موازی موجود باشد.
- محدود نمودن تحلیل به نتایج مقطع زمانی اول. اما با نصف نمودن نمونه ها فلسفه طرح متقاطع را زیر سوال می برد.
- طولانی نمودن زمان Washout : تا حدی که عملی بوده و ریزش را زیاد نکند.
- استفاده از سایر طرح های متقاطع یا مقاطع زمانی period و ترتیب های sequence بیشتر

نقاط قوت طرح متقاطع :

□ سنجش سالم و موثر بودن رفتن بیماران از یک بازو به بازوی دیگر مطالعه

(switching treatments در طرح موازی)

□ بالانس بودن حجم نمونه در دو مداخله (برخلاف طرح موازی)

□ توان و کارایی بالای آماری

□ حذف عوامل مخدوشگر بین فردی و سنجش تغییرات داخل فردی within subject

نقاط ضعف طرح متقاطع:

Carryover effect

درمان نباید اثر دائم داشته و یا بیماری را به کلی برطرف نماید.

ممکن است کورسازی مطالعه را تضعیف کند.

دوره پیگیری طولانی که ممکن است هزینه بر و مشارکت افراد را کاهش دهد.

احتمال ریزش نمونه های مطالعه در مقطع زمانی دوم: Attrition

نیاز به دقت بالا و دانش تخصصی در تحلیل و تفسیر نتایج (از سویی نقطه قوت است).

آزمون بررسی اینتراکشن period-treatment توان بالایی ندارد

با Case Crossover اشتباه نشود:

	Control period	Hazard period	No
Case subject 1	Exposed	Exposed	A
Case subject 2	Unexposed	Exposed	B
	Crossover		
Case subject 3	Exposed	Unexposed	C
Case subject 4	Unexposed	Unexposed	D
$OR = B/C$			

در طرح Case Crossover رخداد پیامد برای افراد در دو دوره زمانی (دوره خطر و دوره کنترل) مقایسه می شود. چون هر فرد کنترل خود است بسیاری از عوامل مخدوشگر ناشناخته کنترل می شوند.

از جهاتی شبیه طرح متقاطع و مورد-شاهدی همسان شده است.

مثال : تعداد حملات آسم در روزی که آلودگی هوا بالا بوده با روز یا روزهای قبل از آن در یک گروه.

برای حالاتی مناسب است که فرد در بازه زمانی کوتاه مواجهه او تغییر یابد / بیماری سریع شروع شده و تشخیص داده شود / induction period کوتاه باشد.

مناسب مطالعه کدام بیماری ها:

□ بیماری های مزمن همچون آسم ، سردرد میگرن ، فشار خون ، آرتریت

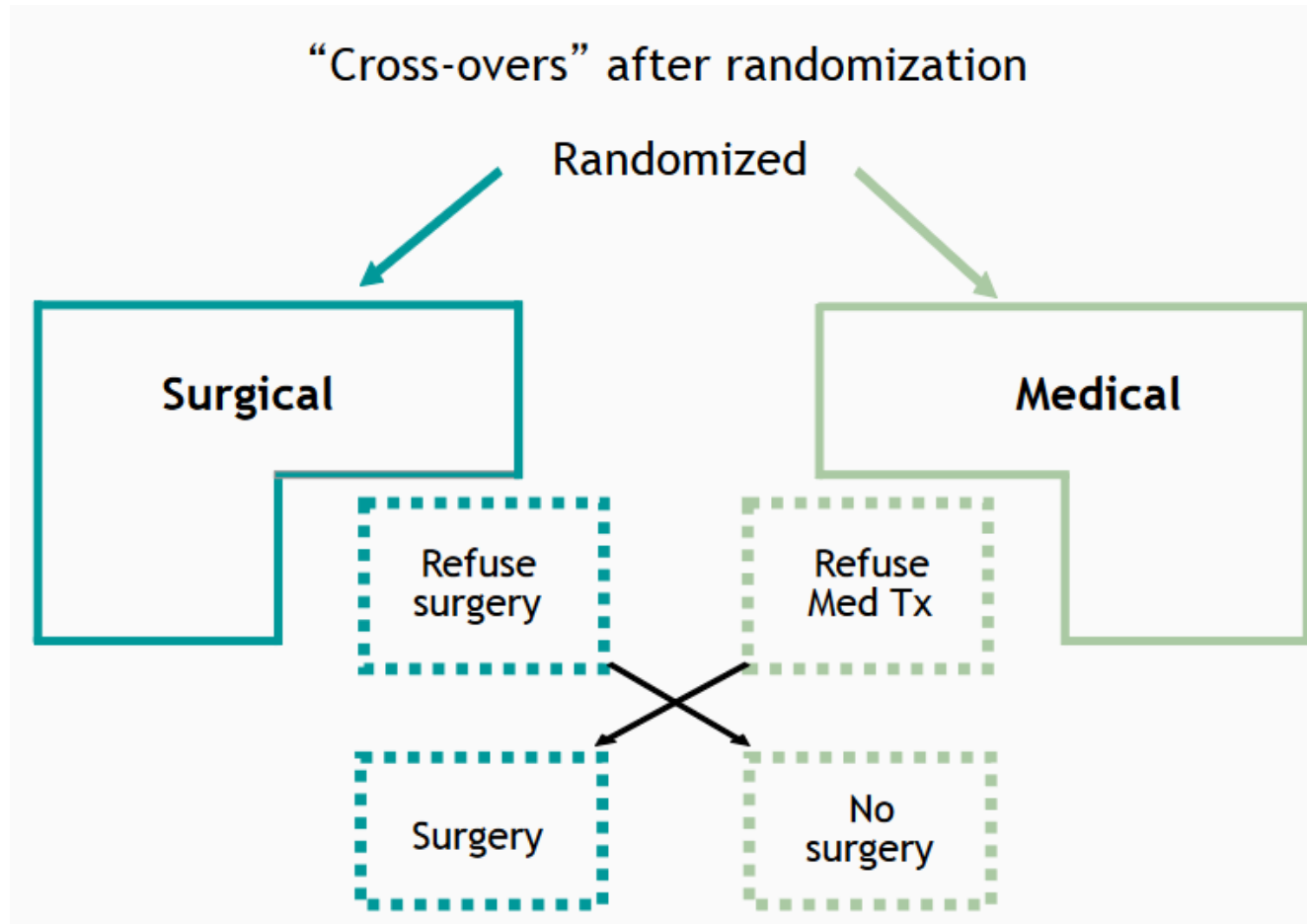
□ فازهای سوم و چهارم دیابت و درد های با منشأ غیر سرطان

□ اثر درمان یا مداخله در بازه زمانی کوتاه مشخص شود.

□ بیشتر **علائم** را کنترل می کند تا درمان کامل (symptomatic treatment).

□ مراحل اولیه شناخت ماهیت بیماری ها و درمان آن ها – Early stages in treatment development

گاهی در طرح موازی Crossover رخ می دهد:



نسخه توسعه یافته CONSORT برای مطالعات Crossover :



Enhancing the QUALity and
Transparency Of health Research

[Home](#) [About us](#) [Library](#) [Toolkits](#) [Courses & events](#) [News](#) [Blog](#)

[Home](#) > [Library](#) > [Reporting guideline](#) > CONSORT 2010 statement: extension to randomised crossover trials

Search for reporting guidelines

Use your browser's Back button to return to your search results



CONSORT 2010 statement: extension to randomised crossover trials

**Reporting guideline
provided for?**
(i.e. exactly what the
authors state in the paper)

Reporting of crossover randomised trials.

**Full bibliographic
reference**

Dwan K, Li T, Altman DG, Elbourne D. CONSORT 2010 statement: extension to randomised crossover trials. BMJ. 2019;366:l4378.

Language

English

[Our company](#) [Edition: International](#)

thebmj

[covid-19](#)

[Research](#)

[Education](#)

[News & Views](#)

[Campaigns](#)

[Jobs](#)

Research Methods & Reporting

CONSORT 2010 statement: extension to randomised crossover trials

BMJ 2019 ; 366 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.l4378> (Published 31 July 2019)

Cite this as: BMJ 2019;366:l4378

[Article](#)

[Related content](#)

[Metrics](#)

[Responses](#)

[Peer review](#)

Kerry Dwan , statistical editor¹, Tianjing Li, associate professor², Douglas G Altman, professor of statistics in medicine³, Diana Elbourne, professor of healthcare evaluation⁴

[Author affiliations](#)

Correspondence to: K Dwan kdwan@cochrane.org

Accepted 7 June 2019

Evidence shows the quality of reporting of randomised controlled trials is not optimal. The lack of transparent reporting impedes readers from judging the reliability and validity of trial findings, prevents researchers from extracting information for systematic reviews, and results in research waste. The Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)

مطالعه Crossover بیشتر برای دیدن اثر Bioequivalence درمان جدید در مقابل درمان قدیمی به کار می رود:

Acta Neurologica Belgica

<https://doi.org/10.1007/s13760-019-01101-x>

ORIGINAL ARTICLE



The efficacy of magnesium oxide and sodium valproate in prevention of migraine headache: a randomized, controlled, double-blind, crossover study

Narges Karimi¹  · Azadeh Razian² · Mohammad Heidari³

Received: 4 November 2018 / Accepted: 19 February 2019

© Belgian Neurological Society 2019

Abstract

Migraine is a disabling disorder that affects the quality of life of patients. Different medications have been used in prevention of migraine headache. In this study, we evaluated the effectiveness of magnesium oxide in comparison with valproate sodium in preventing migraine headache attacks. This is a single-center, randomized, controlled, crossover trial which is double-blind, 24-week, 2-sequence, 2-period, 2-treatment. After patient randomization into two sequences, the intervention group received magnesium oxide 500 mg and the control group received valproate sodium 400 mg two tablets each day

پایان _ وسلام علی من اتبع الهدی

در صورت نیاز به راهنمایی با ایمیل زیر مکاتبه نمایید:
Heidari.m1358@gmail.com

نکات تخصصی تر و برخی توضیحات در نوت های زیر اسلایدها آمده است.

منابع برای مطالعه بیشتر:

Senn SS. Cross-over trials in clinical research. John Wiley & Sons; 2002 Aug 30.

Jones B, Kenward MG. Design and analysis of cross-over trials. Chapman and Hall/CRC; 2003 Mar 12.

Guiloff RJ, editor. Clinical trials in neurology. Springer Science & Business Media; 2013 Mar 14.

Wang T, Malone J, Fu H, Heilmann C, Qu Y, Huster WJ. Crossover design and its application in late-phase diabetes studies: 交叉设计及其在晚期阶段糖尿病研究中的应用. Journal of diabetes. 2016 Sep;8(5):610-8.

Cody, Rebecca L., and Marion K. Slack. "Crossover design in pharmacy research." (1992): 327-333.

Woods JR, Williams JG, Tavel M. The two-period crossover design in medical research. Annals of internal medicine. 1989 Apr 1;110(7):560-6.

Dwan K, Li T, Altman DG, Elbourne D. CONSORT 2010 statement: extension to randomised crossover trials. bmj. 2019 Jul 31;366.

Li T, Yu T, Hawkins BS, Dickersin K. Design, analysis, and reporting of crossover trials for inclusion in a meta-analysis. PloS one. 2015 Aug 18;10(8):e0133023.

Lim CY, In J. Considerations for crossover design in clinical study. Korean Journal of Anesthesiology. 2021 Jul 30;74(4):293-9.

Reed III JF. Higher Order C (t, p, s) Crossover Designs. Journal of modern applied statistical methods. 2011;10(2):27.

Woods JR, Williams JG, Tavel M. The two-period crossover design in medical research. Annals of internal medicine. 1989 Apr 1;110(7):560-6.

Choi K, Hong T, Lee J. On comparison of SAS codes with GLM and MIXED for the crossover studies with QT interval data. Translational and Clinical Pharmacology. 2014 Dec 1;22(2):78-82.

Bhandari, P. (2022, December 05). Within-Subjects Design | Explanation, Approaches, Examples. Scribbr. Retrieved February 13, 2023, from <https://www.scribbr.com/methodology/within-subjects-design/>

Jaakkola JJ. Case-crossover design in air pollution epidemiology. European Respiratory Journal. 2003 May 1;21(40 suppl):81s-5s.