

Trochę historii ...

1905: Cushny and Peebles

Badanie wpływu 3 leków nasennych X, Y, Z (optical isomers of lyoscine) na długość snu u pacjentów w przytułku dla umysłowo chorych w Kalamazoo

Układ doświadczalny:

3 (X C) 3 (Y C) 3 (Z C) 3 (X Y Z)

gdzie C jest kontrolą (noc bez leku nasennego)

Przekrzyżowany (cross-over) układ doświadczalny

Rozważmy próbę kliniczną nowego leku nasennego z użyciem placebo

Kryterium oceny skuteczności leczenia jest liczba nocy z problemami z zaśnięciem w ciągu czterech kolejnych tygodni (0-28)

Dwie równoległe grupy (N = 10)

Control
5
6
11
6
16

Treatment
9
3
7
5
10

Dwie równoległe grupy (N = 10)

$$H_o : \mu_C = \mu_T$$

$$\mu_C = 8.8, \mu_T = 6.8$$

$$\mu_C - \mu_T = 2.0$$

$$\text{s.e.}(\mu_C - \mu_T) = 2.44$$

$$P = 0.44$$

Dwie równoległe grupy, dwa okresy ($N = 20$)

Period 1	Period 2
Control	Treatment
5	4
6	5
11	10
6	5
16	10

Period 1	Period 2
Treatment	Control
9	13
3	4
7	9
5	6
10	12

Dwie równoległe grupy, dwa okresy ($N = 20$)

$$H_o : \mu_C = \mu_T$$

$$\mu_C = 8.8, \quad \mu_T = 6.8$$

$$\mu_C - \mu_T = 2.0$$

$$\text{s.e.}(\mu_C - \mu_T) = 1.53$$

$$P = 0.21$$

Układ przekrzyżowany z dwoma okresami i dwoma lekami (N = 10 par)

Group A			Group B		
Period 1	Period 2		Period 1	Period 2	
Control	Treatment	Diff	Treatment	Control	Diff
5	4	1	9	13	4
6	5	1	3	4	1
11	10	1	7	9	2
6	5	1	5	6	1
16	10	6	10	12	2

Układ przekrzyżowany z dwoma
okresami i dwoma lekami (N = 10 par)

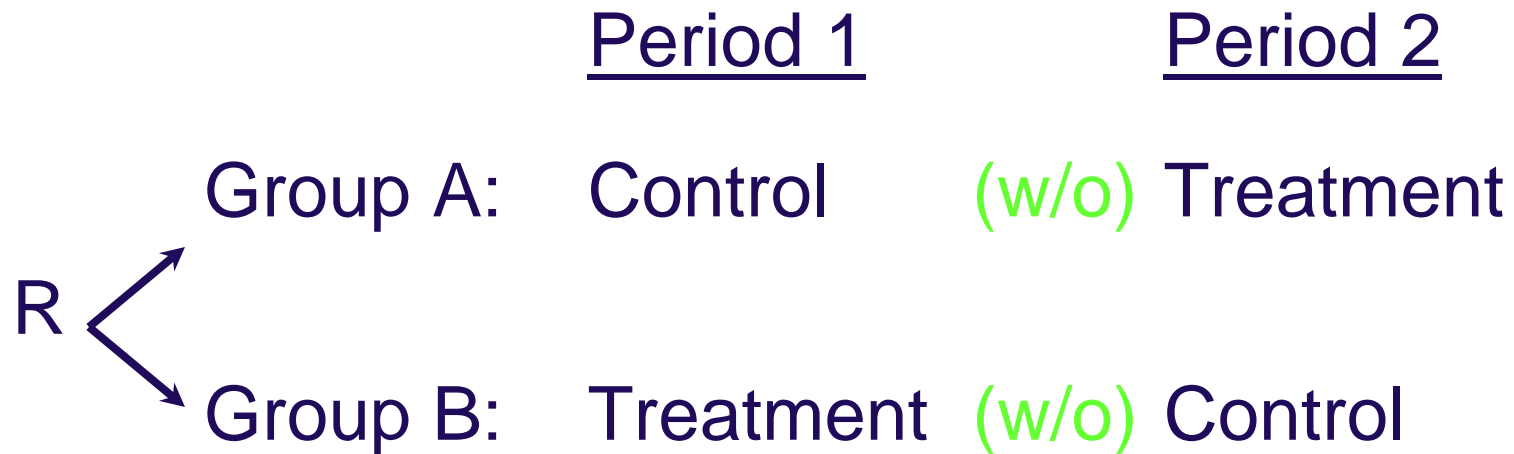
$$H_0 : \delta = 0$$

$$\delta = 20/10=2.0$$

$$\text{s.e.}(\delta) = 0.54$$

$$P = 0.005$$

Dwa leki, dwa okresy



(w/o) = optional wash-out period („wyplukanie”)

Efekty:

- Efekt leku
- Efekt okresu
- Efekt „przeniesienia” (carry-over)
- (interakcja lek x okres)

Źródła efektu „przeniesienia” (carry-over)

- ◆ Farmakologiczne (niewystarczający okres „wypłukania”)
- ◆ Psychologiczne
- ◆ Rzeczywista interakcja między lekiem a okresem (np. zmienne warunki leczenia)
- ◆ Różnice między grupami

NB: „przeniesienie” i interakcja są nierozróżnialne

Analiza: procedura “dwukrokowa”

1. Test efektu „przenisienia” na obniżonym poziomie istotności (np. 10%)
2. Jeśli wynik istotnie statystyczny, analiza jak w próbie z równoległymi grupami
3. Jeśli nie, analiza jak dla układu przekrzyżowanego

Problem: wymaga tyle samo chorych, co próba z równoległymi grupami

oraz: testy 1 i 2 są mocno skorelowane, więc oszacowanie z próby z równoległymi grupami jest warunkowo obciążone

Układy przekrzyżowane: zalety

- + Eliminują zmienność między chorymi
- + Wymagają mniej chorych w celu uzyskania tej samej liczby obserwacji
- + Wymagają mniej chorych w celu uzyskania tej samej precyzji
- + Wszyscy chorzy otrzymują leczenie eksperymentalne i mogą wybrać preferowane na końcu próby

Układy przekrzyżowane: kiedy?

+ W stabilnych warunkach:

np. nadciśnienie

cukrzyca

dusznica bolesna

Układy przekrzyżowane: wady

- „Wycofania” z próby większym problemem
- Interakcje lek x okres (np. „przeniesienie”)
- Konieczność przyjęcia kilku leków może być niewygodne dla chorego
- Trudna analiza (np. dla dyskretnych kryteriów oceny skuteczności leczenia)

Układy przekrzyżowane: kiedy nie?

- Gdy warunki są niestabilne:
np. alergie (efekty pory roku)
nowotwory (progresja)
AIDS (ryzyko zgonu)

Więcej niż dwie metody leczenia

Metody leczenia: A B C ...

Efekty leczenia: $\tau_1, \tau_2, \tau_3 \dots$

Efekty „przeniesienia” 1-ego rzędu: $\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3 \dots$

Który z kontrastów ma być oszacowany z największą precyzją?

- Układy równoważące wariancję, dla których
$$V(\tau_i - \tau_j) = v\sigma^2 \quad \forall i \neq j$$
- Układy częściowo zrównoważone
- Kontrasty względem leczenia kontrolnego

Kwadraty łacińskie

Każdy lek pojawia się tylko raz w każdym z rzędów i kolumn

Przykład: cztery leki A, B, C, D

A	B	C	D
B	C	D	A
C	D	A	B
D	A	B	C

$V(\tau_i - \tau_j) \forall i \neq j$ jest najmniejsza dla tego układu ($= 2\sigma^2/r$)
jeśli nie ma efektu „przeniesienia”

Kwadraty Williamsa

Kwadrat łaciński, w którym każda metoda leczenia występuje po innej tylko raz

Przykład: cztery leki A, B, C, D

A	B	C	D
B	D	A	C
C	A	D	B
D	C	B	A

$V(\tau_i - \tau_j) \forall i \neq j$ jest najmniejsze dla tego układu dla prostego efektu „przeniesienia”