

# Patiënt-controleonderzoek: het belang van de juiste controlepersonen

Rolf H.H. Groenwold, Arno W. Hoes en Jan P. Vandenbroucke

**Belangrijke niet-experimentele onderzoeksoptellingen om de relatie tussen een determinant (bijvoorbeeld een behandeling, een risicofactor, een diagnostische of een prognostische marker) en een klinische uitkomst vast te stellen zijn het follow-uponderzoek en het patiënt-controleonderzoek.**

**In een patiënt-controleonderzoek wordt het vóórkomen van de determinant bij mensen met de uitkomst (de 'patiënten') vergeleken met het vóórkomen van die determinant in de onderliggende populatie waaruit de patiënten afkomstig zijn. Voor dat laatste wordt doorgaans een steekproef (de 'controles') uit die populatie genomen.**

**De voornaamste reden om een patiënt-controleonderzoek te overwegen, in plaats van bijvoorbeeld een follow-uponderzoek, is efficiëntie: het kan veel sneller en goedkoper worden uitgevoerd omdat niet iedereen, maar alleen de 'patiënten' en 'controles' in detail worden bestudeerd.**

**Wij illustreren het patiënt-controleonderzoek met een onderzoek naar de relatie tussen mobiel telefoneren en het risico op verkeersongevallen. Daarbij is er vooral aandacht voor het selecteren van de controles.**

Zonder het patiënt-controleonderzoek was belangrijke kennis binnen de geneeskunde in de afgelopen eeuw niet tot stand gekomen. Verschillende patiënt-controleonderzoeken rond de jaren 50 van de vorige eeuw, onder meer gepubliceerd in het *NTvG*, wezen roken aan als dé risicofactor voor het ontwikkelen van longkanker.<sup>1-3</sup> Dankzij het patiënt-controleonderzoek werd duidelijk dat blootstelling aan di-ethylstilbestrol (DES) tijdens de zwangerschap vaginacarcinoom bij dochters kan veroorzaken<sup>4</sup> en dat het gebruik van orale anticonceptie het risico op trombose verhoogt.<sup>5</sup> De betrouwbaarheid van de resultaten uit patiënt-controleonderzoek staat of valt in de eerste plaats met de geschiktheid van de controles. In dit artikel gaan we in op het selecteren van controles in patiënt-controleonderzoek en het voordeel van patiënt-controleonderzoek boven follow-uponderzoek. Andere aspecten van het patiënt-controleonderzoek, zoals het meten van de blootstelling, correctie voor versturende factoren, de definitie van de uitkomst en het opsporen van patiënten met de uitkomst, laten we buiten beschouwing.

## EEN VOORBEELD: EFFECTEN VAN MOBIEL TELEFONEREN

Als voorbeeld gebruiken we een onderzoek naar de vraag of mobiel telefoneren tijdens het autorijden tot meer verkeersongevallen leidt.<sup>6</sup> Het doel van epidemiologisch onderzoek, ongeacht de opzet, is om de relatie tussen een determinant (in dit voorbeeld mobiel telefoneren) en een

Universitair Medisch Centrum Utrecht, Julius Centrum voor Gezondheidswetenschappen en Eerstelijns Gezondheidszorg, Utrecht.

Dr. R.H.H. Groenwold, arts-epidemioloog (tevens Universiteit Utrecht, divisie Farmaco-epidemiologie en Klinische Farmacologie, Utrecht) en prof.dr. A.W. Hoes, klinisch epidemioloog en huisarts, Leids Universitair Medisch Centrum, afd. Klinische Epidemiologie, Leiden.

Prof.dr. J.P. Vandenbroucke, klinische epidemioloog.

Contactpersoon: dr. R.H.H. Groenwold  
(r.h.h.groenwold@umcutrecht.nl).

uitkomst (het krijgen van een verkeersongeval) te kwantificeren. In dit geval gaat het om een causale determinant (of blootstelling), maar epidemiologisch onderzoek kan ook over diagnostische of prognostische determinanten gaan waarbij causaliteit geen rol speelt.

**Experimenteel** Hoe zou een experimenteel onderzoek eruit moeten zien om de vraag over mobiel telefoneren te beantwoorden? Mensen (met een rijbewijs) worden dan door de onderzoeker willekeurig ingedeeld in 1 van 2 groepen: een groep die in de auto moet rijden en tijdens het rijden geregeld telefoneert en een groep die moet autorijden maar tijdens het rijden nooit telefoneert. Vervolgens wordt bijgehouden wie een ongeluk krijgt. Deze onderzoeksopzet, een gerandomiseerde trial, stuit op praktische en ethische bezwaren.

**Follow-uponderzoek** Een voorbeeld van een niet-experimentele onderzoeksopzet is het follow-uponderzoek. In een follow-uponderzoek worden automobilisten die telefoneren vergeleken met automobilisten die niet telefoneren. Aangezien de meeste mensen wel eens telefoneren tijdens het rijden, kan het moeilijk zijn om automobilisten te vinden die nooit bellen en hen te vergelijken met bijvoorbeeld een groep die frequent belt. Je kunt ook met 'beltijd' rekenen. Omdat mensen niet voortdurend telefoneren wanneer zij in hun auto rijden, bereken je dan de tijd die zij bellend en de tijd die zij niet-bellend doorbrengen. Zit iemand een uur in de auto en belt hij daarvan een kwartier, dan draagt hij 1 kwartier bij aan de belgroep en 3 kwartier aan de niet-belgroep.

De deelnemers aan dit onderzoek bepalen uiteraard zelf wanneer ze de auto gebruiken en of ze wel of niet telefoneren tijdens de rit. Telkens wanneer ze achter het stuur kruipen, maken ze onderdeel uit van de onderzoekspopulatie, ongeacht of ze telefoneren. In de eerste plaats zou daarom van alle deelnemers moeten worden bijgehouden wanneer ze in de auto rijden. Vervolgens moet worden geregistreerd hoeveel ze telefoneren tijdens het autorijden en of er ongelukken plaatsvinden en wanneer. Het risico op een ongeval in belperiodes kan dan worden vergeleken met het risico tijdens niet-belperiodes. Het nadeel van een dergelijke onderzoeksopzet is dat je van heel veel mensen hun autorijgedrag en belgedrag moet bijhouden, mede omdat auto-ongevallen, gelukkig, relatief zeldzaam zijn.

**Patiënt-controleonderzoek** Een andere niet-experimentele onderzoeksopzet is het patiënt-controleonderzoek. De eerste stap in een patiënt-controleonderzoek is het identificeren van mensen met de uitkomst ('patiënten'). Aan iedere automobilist die een auto-ongeluk heeft gehad wordt gevraagd of hij of zij aan het bellen was tijdens of kort voorafgaand aan het ongeval (bijvoorbeeld maximaal 15 min, of een ander geschikt tijdsinterval). Nog betrouwbaarder zou het zijn als het belgedrag

wordt vastgesteld door de provider van het mobiele telefonienetwerk, wat vaak gebeurt in dergelijk onderzoek.<sup>6</sup>

De volgende stap is het vergelijken van het belgedrag onder automobilisten ten tijde van een ongeval met het 'normale belgedrag' van automobilisten tijdens het rijden. Als de proportie bellers veel groter is onder automobilisten met een ongeval dan het 'normale belgedrag' van automobilisten, suggereert dit dat mobiel telefoneren tijdens het autorijden het risico op een verkeersongeval verhoogt. Het 'normale belgedrag' van automobilisten wordt in een patiënt-controleonderzoek gemeten bij een steekproef (de 'controles') uit de populatie waaruit de 'patiënten' afkomstig zijn.

#### HET SELECTEREN VAN CONTROLES

De moeilijkheid van een goed patiënt-controleonderzoek zit doorgaans niet in het vinden van de patiënten of in het vaststellen van aan- of afwezigheid van de blootstelling, maar veelal in het vinden van geschikte controles. Het is essentieel dat de controles een goede afspiegeling zijn van de populatie waarbinnen het onderzoek wordt gedaan. In het voorbeeld van mobiel telefoneren en verkeersongevallen dienen de controles om een indruk te krijgen van het mobiele belgedrag onder rijdende automobilisten. Eigenlijk wil je een verzameling van controlemomenten tijdens autorijden om te weten wat de kans is dat iemand belt op een willekeurig moment.

De groep Nederlandse automobilisten is een voortdurend veranderende populatie (in het jargon een 'dynamische populatie'<sup>7</sup>): er is een continue in- en uitstroom van mensen. Wanneer mensen in hun auto stappen, stappen zij als het ware in de onderzoekspopulatie; wanneer ze weer uitstappen verlaten ze de populatie. Juist omdat deze populatie voortdurend verandert, is het niet eenvoudig om het belgedrag bij iedereen in die populatie te meten. In plaats daarvan kan een inschatting van het belgedrag worden gemaakt door een deel van de populatie te vragen naar hun belgedrag. De mensen in dit deel van de populatie zijn de 'controles' in het patiënt-controleonderzoek.

**Het juiste moment** Hoe krijgen we nu op handzame en betrouwbare wijze inzicht in het normale belgedrag van een deel van de populatie? We zouden op nieuwjaarsdag bij een benzinepomp kunnen gaan staan en de eerste 100 automobilisten die komen tanken vragen naar hun belgedrag in het voorgaande kwartier. Levert dat een goede representatie van het belgedrag van automobilisten op? Waarschijnlijk niet, omdat op nieuwjaarsdag overmatig wordt gebeld om nieuwjaarswensen over te brengen. Beter is het om op willekeurige rij-momenten door het jaar heen mensen te selecteren en te vragen naar het belgedrag. Het is ook mogelijk om telkens wanneer er zich een ongeluk voordoet (en zich dus een 'patiënt' aandient)

tegelijkertijd een controle te selecteren. Dit heeft als bijkomend voordeel dat eventuele seizoenseffecten (bijvoorbeeld meer ongevallen in de winter, terwijl er ook meer wordt gebeld in de winter) niet verstorend werken. De essentie is dat je om het 'normale belgedrag' van automobilisten betrouwbaar te meten, doorgaans niet op een bepaald tijdstip het gedrag meet, bijvoorbeeld op nieuwjaarsdag of op de laatste dag van je onderzoek, maar op verschillende momenten, bijvoorbeeld elke week of elke maand.

Een vernuftige aanpak in het voorbeeld van mobiel telefoneren is om het belgedrag tijdens het ongeluk te vergelijken met het 'normale' belgedrag van dezelfde mensen die een ongeluk krijgen. Dit 'normale' belgedrag kan worden bepaald door te vragen naar het belgedrag op één of meer willekeurige 'autobesturende' momenten, bijvoorbeeld een week voorafgaande aan het ongeval. Ook deze informatie zou kunnen worden verkregen via providers die de locatie en beweging van mobiele telefoons registreren. Al deze informatie samen geeft een betrouwbaar beeld van het belgedrag onder automobilisten die later een ongeval krijgen – al dan niet bellende –.<sup>6</sup> Zo'n vorm van patiënt-controle-onderzoek wordt ook wel 'case-cross-over'-onderzoek genoemd. Een dergelijke opzet is echter alleen geschikt als het om een blootstelling gaat die heel snel tot een effect leidt en waarvan het effect ook niet na-ijlt nadat de blootstelling is verdwenen.

**Verschillende soorten controles** In patiënt-controle-onderzoek kunnen controles op verschillende manieren worden geselecteerd.<sup>8,9</sup> In het bovenstaande voorbeeld is de controle, of beter gesteld het controlemoment, specifiek voor de rijdende automobilist (een groep die voortdurend verandert). De situatie van voortdurend veranderende groepen doet zich vaker voor in de geneeskunde: denk aan het gebruik van orale contraceptie waarbij vrouwen om uiteenlopende redenen beginnen dan wel eindigen met het gebruik van 'de pil', later weer starten, maar dan met een ander merk, enzovoort.

Een geheel andere situatie treedt op wanneer een patiënt-controleonderzoek wordt uitgevoerd binnen een cohort, bijvoorbeeld binnen een gerandomiseerde trial of binnen een bestaand onderzoekscohort. Dat zijn populaties waar geen continue in- en uitstroom van patiënten is; daar kan een dwarsdoorsnede aan het begin van het onderzoek ('baseline') een betrouwbaar beeld opleveren van het voorkomen van de onderzochte determinant in afwezigheid van de uitkomst die zich pas later in de tijd voordoet. Een voorbeeld van een dergelijk patiënt-controleonderzoek, ook wel 'case-cohort'-onderzoek genoemd, is een onderzoek naar de relatie tussen zuivelconsumptie en het risico op diabetes mellitus type 2.<sup>10</sup> In de praktijk worden de controles vaak verkregen uit dat deel van de deelnemers die aan het einde van de follow-upperiode de

uitkomst niet of nog niet hebben. Doorgaans levert deze aanpak controles op die niet representatief zijn voor de populatie waarbinnen het onderzoek wordt gedaan; ze zijn immers afkomstig uit een populatie waaruit de patiënten reeds verwijderd zijn.<sup>11</sup> In de literatuur zijn verschillende voorbeelden te vinden van meer ongebruikelijke controles.<sup>12-14</sup>

#### EFFICIËNT

Het grote voordeel van een patiënt-controleonderzoek boven een follow-uponderzoek is dat een patiënt-controleonderzoek doorgaans veel efficiënter en goedkoper is, vooral als de uitkomst zelden voorkomt of het meten van de determinant duur is. Tabel 1 toont een numeriek voorbeeld van een hypothetisch follow-uponderzoek naar de relatie tussen mobiel telefoneren tijdens het autorijden en verkeersongevallen, en tabel 2 dat van een hypothetisch patiënt-controleonderzoek. Dit voorbeeld maakt duidelijk dat een patiënt-controleonderzoek een efficiëntere onderzoeksopzet is dan een follow-uponderzoek, doordat je niet bij een hele grote groep automobilisten in detail het rij- en telefoongedrag hoeft te bestuderen gedurende een langere tijdsperiode, maar alleen bij de patiënten en controles tijdens momentopnames.

Stel dat we de relatie tussen mobiel telefoneren en verkeersongevallen zouden willen onderzoeken in een follow-uponderzoek en stel dat het risico op het krijgen van een verkeersongeluk 2/100.000 auto-uren is. Wanneer mobiel telefoneren het risico op een ongeval met een factor 3 verhoogt en automobilisten ongeveer een kwart van de tijd telefoneren, zullen we al snel 1.600.000 auto-uren moeten observeren om het verband aan te tonen. Als we een groep van 10.000 automobilisten zouden kunnen identificeren die gemiddeld 1 h per dag in de auto zitten, dan moeten we al deze mensen gedurende een half jaar volgen en in die periode gedetailleerd bijhouden wanneer ze autorijden en telefoneren.

In plaats van dit follow-uponderzoek is het veel efficiënter om een patiënt-controleonderzoek uit te voeren. In dat onderzoek vind je uiteraard dezelfde 'patiënten' (automobilisten met een ongeval) als in het follow-uponderzoek (in dit voorbeeld gesteld op 48 ongevallen). Daarnaast wordt een aantal controlemomenten geselecteerd, bijvoorbeeld ook 48. Als automobilisten een kwart van de rijtijd bellen (400.000 van de 1.600.000 persoonsuren in het follow-uponderzoek), zal deze verhouding ook terugkomen in de controlemomenten: 12 belmomenten en 36 niet-belmomenten. Als het belgedrag onder de 48 controles inderdaad representatief is voor het belgedrag onder automobilisten, krijgen we op basis van slechts 96 mensen (48 patiënten en 48 controles) dezelfde inschatting van de relatie tussen mobiel telefoneren en verkeersongevallen, namelijk een oddsratio van 3,0 (95%-BI: 1,3-7,1).

**TABEL 1** Numeriek voorbeeld van een hypothetisch follow-uponderzoek naar de relatie tussen mobiel telefoneren en verkeersongevallen\*

	verkeers- ongevallen	persoons- tijd in uren	risico (ongeval- len / 100.000 uren)	risicoratio (95%-BI)
telefoneren	24	400.000	6,0	3,0 (1,7 – 5,3)
niet telefoneren	24	1.200.000	2,0	

\* In dit rekenvoorbeeld gingen we er van uit dat het risico op het krijgen van een verkeersongeluk 2/100.000 auto-uren is, dat mobiel telefoneren het risico op een ongeval met een factor 3 verhoogt en dat automobilisten ongeveer een kwart van de tijd telefoneren.

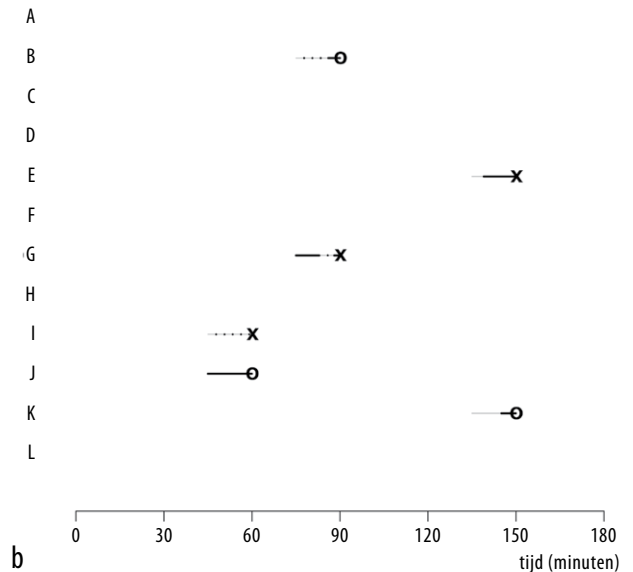
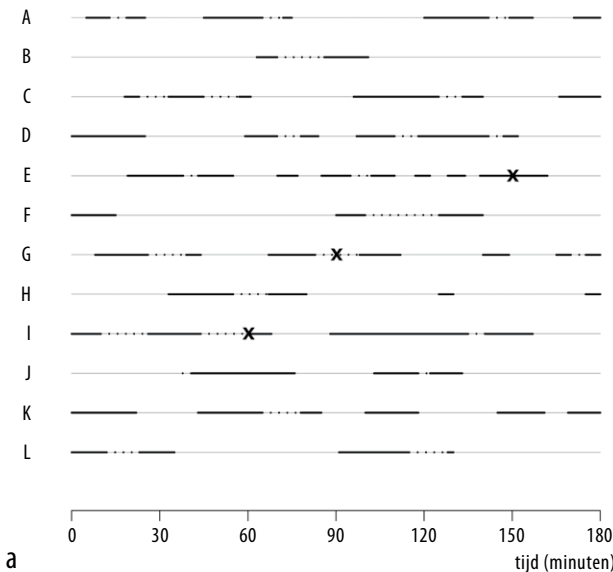
Met name als de uitkomst zelden voorkomt (zoals in dit voorbeeld), is een patiënt-controleonderzoek efficiënter dan een follow-uponderzoek. Het is overigens een misvatting dat het patiënt-controleonderzoek slechts valide is of alleen moet worden overwogen wanneer de uitkomst zelden voorkomt; ook bij een niet-zeldzame uitkomst leidt een goed uitgevoerd patiënt-controleonderzoek tot

**TABEL 2** Numeriek voorbeeld van een hypothetisch patiënt-controleonderzoek naar de relatie tussen mobiel telefoneren en verkeersongevallen\*

	patiënten (verkeers- ongevallen)	1 controle per patiënt		4 controles per patiënt	
		controles	oddsratio (95%-BI)	controles	oddsratio (95%-BI)
telefoneren	24	12	3,0 (1,3-7,1)	48	3.0 (1,6-5,8)
niet telefoneren	24	36		144	

\* In dit rekenvoorbeeld gingen we er van uit dat het risico op het krijgen van een verkeersongeluk 2/100.000 auto-uren is, dat mobiel telefoneren het risico op een ongeval met een factor 3 verhoogt en dat automobilisten ongeveer een kwart van de tijd telefoneren.

correcte resultaten.<sup>9</sup> Als de uitkomst niet zeldzaam is, maar het bepalen van de blootstelling duur of arbeidsintensief is, is een patiënt-controleonderzoek een goedkoop alternatief voor een follow-uponderzoek. Het verschil tussen patiënt-controle- en follow-uponderzoek is schematisch weergegeven in figuur 1.



**FIGUUR** Schematische weergave van (a) een hypothetisch follow-uponderzoek en (b) een patiënt-controleonderzoek binnen een dynamische populatie van automobilisten waarin periodes van mobiel telefoneren tijdens het autorijden (gestippelde lijn) worden afgewisseld door periodes van niet-bellen tijdens het autorijden (doorgetrokken lijn). De dunne grijze lijnen geven periodes aan waarin de personen niet in de auto rijden en dus geen onderdeel uitmaken

van de dynamische populatie van automobilisten. De kruisjes (X) duiden verkeersongelukken aan. In figuur b zijn controlemomenten aangeduid met een cirkel (O). Voor het patiënt-controleonderzoek hoeven minder gegevens te worden verzameld, waardoor deze onderzoeksoptie efficiënter is dan een follow-uponderzoek.

**Nadeel** Een nadeel van patiënt-controleonderzoek (in vergelijking tot follow-uponderzoek) is dat het absolute risico op de uitkomst binnen de groep bellers en de groep niet-bellers niet kan worden berekend. Wel kan een risicoratio worden geschat. Dat gebeurt via een kleine 'omweg': de geschikte associatiemaat in een patiënt-controleonderzoek is de oddsratio. De oddsratio is de verhouding tussen enerzijds het aantal bel-momenten ten opzichte van het aantal niet-bel-momenten ten tijde van een ongeval (bij de 'patiënten') en anderzijds het aantal bel-momenten ten opzichte van het aantal niet-bel-momenten op willekeurige momenten onder automobilisten (de 'controles'). Indien de controles een representatief beeld geven van het belgedrag onder automobilisten, is de oddsratio exact gelijk aan de risicoratio die zou worden gevonden in een follow-uponderzoek.<sup>15</sup> Daarom is een directe vergelijking tussen de oddsratio uit het patiënt-controleonderzoek en de risicoratio uit het follow-uponderzoek hier op zijn plaats.

#### HOEVEEL CONTROLES?

Door het aantal controles te verhogen, neemt de statistische betrouwbaarheid toe: de precisie van de schatting van de oddsratio neemt toe en de betrouwbaarheidsintervallen worden smaller. Wanneer we bijvoorbeeld in plaats van 1 controle, voor elke patiënt 4 controles zouden selecteren (in totaal 192 controles met naar verwachting 48 bel-momenten en 144 niet-bel-momenten), dan verwachten we dezelfde relatie tussen belgedrag en verkeersongevallen te vinden, maar een smaller betrouwbaarheidsinterval: oddsratio 3,0 (95%-BI: 1,6-5,8). De breedte van het betrouwbaarheidsinterval is dan zelfs vrijwel gelijk aan het betrouwbaarheidsinterval in het follow-uponderzoek. In patiënt-controleonderzoeken varieert het aantal controles per patiënt doorgaans tussen 1 en 4. Meer dan 4 controles per patiënt leidt tot slechts geringe winst in precisie, terwijl het voordeel van een patiënt-controleonderzoek boven een follow-uponderzoek (de winst in efficiëntie) verloren dreigt te gaan.

#### CONCLUSIE

Een patiënt-controleonderzoek is een efficiënte onderzoeksofzet om de relatie tussen een determinant, zoals blootstelling aan een behandeling of risicofactor, en een uitkomst vast te stellen. Het toepassingsgebied van het patiënt-controleonderzoek beperkt zich niet tot algemene 'public health'-onderwerpen, zoals het besproken onderzoek naar de relatie tussen mobiel telefoneren tijdens het autorijden en verkeersongevallen. Ook voor kli-

- **In een patiënt-controleonderzoek wordt het vóórkomen van een bepaalde determinant bij mensen met een bepaalde uitkomst (de 'patiënten' of 'cases') vergeleken met het vóórkomen van de determinant in de onderliggende populatie waaruit zij afkomstig zijn. Vaak, maar niet altijd, gaat het daarbij om oorzakelijke determinanten.**
- **Het vóórkomen van de determinant in de populatie waaruit de 'patiënten' afkomstig zijn, wordt geschat in een steekproef uit die populatie (de 'controles'); controles dienen daarom representatief te zijn voor die onderliggende populatie.**
- **Een patiënt-controleonderzoek is doorgaans efficiënter dan een follow-uponderzoek, vooral wanneer de uitkomst zelden voorkomt of wanneer het meten van de determinant kostbaar is.**

nische onderwerpen, zoals het bestuderen van bijvoorbeeld diagnostische testen, risicofactoren van ziekte, of bijwerkingen van geneesmiddelen is het patiënt-controleonderzoek een efficiënte onderzoeksofzet. De efficiëntieslag wordt vooral gemaakt doordat het vóórkomen van de determinant niet in de gehele populatie wordt gemeten, maar alleen bij de 'patiënten' en bij de 'controles' (een klein deel van de onderliggende populatie). De achilleshiel van het patiënt-controleonderzoek is het selecteren van controles. Bij het beoordelen van een patiënt-controleonderzoek dient een lezer zich altijd af te vragen of de controles een betrouwbaar beeld geven van het vóórkomen van de determinant in de populatie waarbinnen het onderzoek wordt uitgevoerd.

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

Aanvaard op 10 januari 2013

Belangenconflict en financiële ondersteuning: geen gemeld.

Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2013;157:A5697

**> KIJK OOK OP WWW.NTVG.NL/KLINISCHEPRAKTIJK**

## LITERATUUR

- 1 Wassink WF. Ontstaansvoorwaarden voor longkanker. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 1948;92:3732-47.
- 2 Doll R, Hill AB. Smoking and carcinoma of the lung; preliminary report. *BMJ.* 1950;2:739-48.
- 3 Wynder EL, Graham EA. Tobacco smoking as a possible etiologic factor in bronchiogenic carcinoma; a study of 684 proved cases. *JAMA.* 1950;143:329-36.
- 4 Herbst AL, Ulfelder H, Poskanzer DC. Adenocarcinoma of the vagina. Association of maternal stilbestrol therapy with tumor appearance in young women. *N Engl J Med.* 1971;284:878-81.
- 5 Vessey MP, Doll R. Investigation of relation between use of oral contraceptives and thromboembolic disease. *BMJ.* 1968;2:199-205.
- 6 McEvoy SP, Stevenson MR, McCartt AT, et al. Role of mobile phones in motor vehicle crashes resulting in hospital attendance: a case-crossover study. *BMJ.* 2005;331:428.
- 7 Vandenbroucke JP, Pearce N. Incidence rates in dynamic populations. *Int J Epidemiol.* 2012;41:1472-9.
- 8 Vandenbroucke JP, Pearce N. Case-control studies: basic concepts. *Int J Epidemiol.* 2012;41:1480-9.
- 9 Grobbee DE, Hoes AW. *Clinical Epidemiology: principles, methods, and applications for clinical research.* 1st ed. Sudbury: Jones and Bartlett; 2008.
- 10 Sluijs I, Forouhi NG, Beulens JW, et al. The amount and type of dairy product intake and incident type 2 diabetes: results from the EPIC-InterAct Study. *Am J Clin Nutr.* 2012;96:382-90.
- 11 Greenland S, Thomas DC. On the need for the rare disease assumption in case-control studies. *Am J Epidemiol.* 1982;116:547-53.
- 12 Larjavaara S, Schüz J, Swerdlow A, et al. Location of gliomas in relation to mobile telephone use: a case-case and case-specular analysis. *Am J Epidemiol.* 2011;174:2-11.
- 13 Ebi KL, Zaffanella LE, Greenland S. Application of the case-specular method to two studies of wire codes and childhood cancers. *Epidemiology.* 1999;10:398-404.
- 14 Dennis J, Krewski D, Côté FS, Fafard E, Little J, Ghadirian P. Breast cancer risk in relation to alcohol consumption and BRCA gene mutations--a case-only study of gene-environment interaction. *Breast J.* 2011;17:477-84.
- 15 Knol MJ, Vandenbroucke JP, Scott P, Egger M. What do case-control studies estimate? Survey of methods and assumptions in published case-control research. *Am J Epidemiol.* 2008;168:1073-81.