

Patiënt-cross-overstudies

OBSERVATIONEEL ONDERZOEK NAAR RISICOFACTOREN MET DE PATIËNT ALS ZIJN EIGEN CONTROLEPERSOON

Rachel E.J. Roach, Bob Siegerink en Willem M. Lijfering

De patiënt-cross-overstudie is een relatief onbekende onderzoeksmethode waarmee kortdurende, voorbijgaande risicofactoren van acuut optredende ziektes kunnen worden geïdentificeerd.

Bij dergelijk onderzoek worden 2 tijdsperiodes binnen dezelfde persoon vergeleken. Wanneer een bepaalde blootstelling in de periode direct voorafgaand aan de ziekte vaker voorkomt dan in een eerdere periode, de controleperiode, is het aannemelijk dat de blootstelling bijdraagt aan het ontstaan van de ziekte.

Het probleem van verstoring ('confounding') wordt in patiënt-cross-overonderzoek geminimaliseerd omdat de patiënt als zijn eigen controlepersoon dient.

Een potentiële beperking is dat men over voldoende biologische kennis van het ziektebeeld dient te beschikken om een goede inschatting van de risicoperiode te kunnen maken.

Door de opkomst van registeronderzoek is het te verwachten dat het gebruik van de patiënt-cross-overstudie in de toekomst toeneemt.

Wij lichten deze onderzoeksmethode toe aan de hand van de vraag of inname van antibiotica de kans op een ongewenste zwangerschap vergroot bij vrouwen die de anticonceptiepil gebruiken.

De patiënt-controlestudie is een veel gebruikte onderzoeksmethode in medisch wetenschappelijk onderzoek.¹ Bij deze methode kan worden onderzocht welke factoren het ontstaan van een ziekte beïnvloeden door een groep patiënten met die ziekte te vergelijken met een controlegroep. De controlegroep in dit type onderzoek geeft weer hoe vaak de onderzochte factor, ook wel de blootstelling genoemd, voorkomt in de populatie waaruit de patiënten afkomstig zijn, de bronpopulatie.¹ Men gaat er hierbij van uit dat een ziekmakende blootstelling vaker voorkomt in de groep patiënten dan in de controlegroep. Is de blootstelling niet ziekmakend of zelfs beschermend, dan zal deze respectievelijk even vaak voorkomen bij patiënten als bij controles of minder vaak voorkomen bij patiënten dan bij controles. Het opzetten van een patiënt-controleonderzoek is echter niet altijd mogelijk. Een patiënt-cross-overstudie kan dan uitkomst bieden.

Om een goede schatting van het onderzochte risico te geven moeten de patiënten in een patiënt-controleonderzoek namelijk zoveel mogelijk zonder selectie geïnccludeerd worden, dat wil zeggen dat de kans om geïnccludeerd te worden voor iedereen met de ziekte gelijk moet zijn.^{1,2} Ook het identificeren van de juiste controlegroep

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

R.E.J. Roach, BSc, onderzoeker in opleiding;

dr. B. Siegerink, epidemioloog (tevens: Eindhoven Science

Laboratorium); dr. W.M. Lijfering, arts-epidemioloog, (tevens: afd. Trombose en Hemostase).

Contactpersoon: dr. W.M. Lijfering (w.m.lijfering@lumc.nl).

is belangrijk. Als de gekozen controlegroep niet goed weergeeft hoe vaak de blootstelling in de bronpopulatie voorkomt, zullen de resultaten van de studie vertekend zijn. In sommige situaties is echter geen duidelijke controlegroep aanwezig waarmee patiënten kunnen worden vergeleken. Ook is het aanwijzen van de bronpopulatie in sommige patiënt-controlestudies moeilijk. Dat geldt bijvoorbeeld bij de vraag: 'Wat is het effect van een woedeaanval op het krijgen van een myocardinfarct?', een van de onderzoeksvragen aan de hand waarvan de patiënt-cross-overmethode bedacht is.³ De bronpopulatie zou in dit voorbeeld moeten bestaan uit mensen die op het moment dat er bij de patiënten een myocardinfarct optrad een woedeaanval hadden kunnen hebben en bovendien hetzelfde risico als patiënten hadden om een myocardinfarct te krijgen.⁴ Daarnaast is het moeilijk om uit een controlegroep betrouwbare data te verkrijgen over de frequentie van woedeaanvallen. De patiënt-cross-overstudie is een relatief onbekende onderzoeksmethode waarmee in dergelijke situaties toch het verband tussen een blootstelling en een ziekte kan worden onderzocht.³

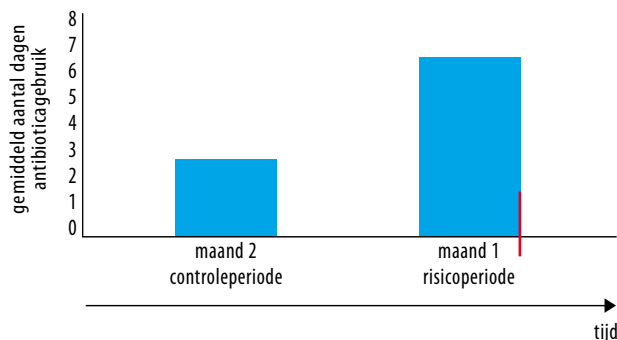
STUDIE-OPZET

De patiënt-cross-overstudie is voor het eerst in 1991 door Malcolm Maclure beschreven, onder andere aan de hand van bovenstaand voorbeeld waarin hij een verband tussen woedeaanvallen en het krijgen van een myocardinfarct heeft aangetoond.³ Bij een patiënt-cross-overstudie vergelijken de onderzoekers 2 tijdperiodes bij dezelfde persoon. De onderzoeksvraag luidt hierbij niet 'waarom is de patiënt ziek geworden en de controlepersoon niet?', maar 'waarom is de patiënt nu wel ziek geworden en in een eerdere periode niet?'.^{3,6} Deze studieopzet is uitermate geschikt voor het bestuderen van 'triggers' (kortdurende, voorbijgaande risicofactoren) van ziekte. De opzet is vergelijkbaar met een cross-overtrial, waarbij bijvoorbeeld 2 behandelingen worden vergeleken door ze in verschillende periodes aan dezelfde patiënten te geven.⁵ Om een patiënt-cross-overstudie uit te voeren wordt de tijd vóór het ontstaan van de ziekte in een aantal periodes opgedeeld. De periode vlak voor het ontstaan van de ziekte is de risicoperiode en een andere, meestal eerdere, periode wordt de controleperiode genoemd. Hierbij geldt dat hoe sneller de 2 periodes op elkaar volgen, hoe betrouwbaarder de resultaten van het onderzoek worden. Het aantal patiënten dat is blootgesteld aan een trigger in de risicoperiode maar niet in de controleperiode, wordt vervolgens vergeleken met het aantal patiënten dat is blootgesteld aan diezelfde trigger in de controleperiode, maar niet in de risicoperiode. Wanneer meer patiënten alleen in de risicoperiode zijn blootgesteld, is het aannemelijk dat de trigger bijdraagt aan het ontstaan van de ziekte. Wanneer dit aantal in beide periodes echter gelijk

is, is er geen verband tussen de blootstelling aan de trigger en het ontstaan van de ziekte.^{3,6}

Een voorbeeld De vraag of een antibioticakuur de kans op het falen van de anticonceptiepil vergroot, kan goed met het patiënt-cross-overdesign worden onderzocht.^{7,8} De 'patiënten' in deze patiënt-cross-overstudie zijn vrouwen die ondanks pilgebruik zwanger zijn geworden. De blootstelling waar men in geïnteresseerd is, is antibioticagebruik. Met reguliere onderzoeksmethoden is moeilijk te onderzoeken of er een verband is, omdat de kans op zwangerschap niet alleen afhangt van antibioticagebruik, maar ook van andere, variabele factoren zoals vruchtbaarheid, therapietrouw, seksueel gedrag, enzovoort.⁹ Om vertekening van de onderzoeksresultaten te voorkomen, zou men een controlegroep moeten aanwijzen waarin alle andere factoren ongeveer gelijk gemeten of uitgevraagd zijn: een vrijwel onmogelijke taak.

De kans dat deze factoren bij de patiënten zelf in korte tijd veel zijn veranderd, is echter klein. Daarom kan de blootstelling aan antibiotica in de maand van conceptie worden vergeleken met de blootstelling in een eerdere maand binnen de groep vrouwen die ongewenst zwanger zijn geworden. In figuur 1 is het gemiddelde aantal dagen waarop de vrouwen aan antibiotica waren blootgesteld in de risicoperiode hoger dan in de controleperiode. Er bestaat dus een verband tussen antibioticagebruik en het falen van de anticonceptiepil. Wij willen hier overigens benadrukken dat er in de literatuur geen sluitend bewijs is geleverd voor de relatie tussen antibioticagebruik en het falen van de anticonceptiepil.^{7,8} Ook is het niet mogelijk om andere verschillen tussen de controleperiode en de risicoperiode volledig uit te sluiten. Wij hebben dit voorbeeld alleen gebruikt omdat het naar onze mening een helder klinisch voorbeeld is om de patiënt-cross-overmethode te illustreren.



FIGUUR Het antibioticagebruik in 2 verschillende maanden van vrouwen die ondanks pilgebruik zwanger werden. De rode streep geeft het moment van conceptie weer.

ANALYSES

In de analyse van een patiënt-cross-overstudie worden alleen patiënten meegenomen die in de ene periode wel en in de andere periode niet zijn blootgesteld; dit worden de patiënten met een 'discordante' blootstelling genoemd.^{3,6} In het voorbeeld van antibioticagebruik en zwangerschap wil dat zeggen dat alleen de gegevens worden geanalyseerd over vrouwen die óf in de controleperiode óf in de risicoperiode antibiotica hebben gebruikt. Vrouwen die niet aan antibiotica zijn blootgesteld en vrouwen die in beide periodes antibiotica gebruikten (de 'concordante' patiënten), worden niet verder meegenomen in de analyse. Deze vrouwen zijn immers gedurende de controleperiode onder blootstelling aan antibiotica niet zwanger geworden of – in de risicoperiode – juist wel zwanger geworden zonder blootstelling aan antibiotica. Er is dan dus niet te zeggen dat de blootstelling aan de uitkomst heeft bijgedragen.

Met behulp van statistische programma's voor conditionele logistische regressie wordt de verhouding van discordante patiënten die alleen in de controleperiode zijn blootgesteld, en discordante patiënten die alleen in de risicoperiode zijn blootgesteld bepaald.^{3,6,10} Als de controleperiode en de risicoperiode even lang zijn, volstaat het om alleen naar de patiëntenaantallen per periode te kijken. Wanneer de controleperiode en de risicoperiode echter niet even lang zijn, bijvoorbeeld als de maand voor een ziekte en de week voor een ziekte worden vergeleken, moet de onderzoeker ook rekening houden met de lengte van de observatieperiodes om de onderzoeksuitkomsten goed te kunnen schatten.

De resultaten van patiënt-cross-overonderzoek worden verkregen in de vorm van een oddsratio, wat geïnterpreteerd kan worden als een relatief risico als de onderzochte ziekte zeldzaam is.¹¹ Tabel 1 geeft een getallenvoorbeeld om het principe van de patiënt-cross-overstudieopzet te verduidelijken.

WANNEER UITVOEREN?

Om een patiënt-cross-overstudie uit te kunnen voeren is het belangrijk dat de onderzoeksvraag aan 2 voorwaarden voldoet.^{3,6} Ten eerste moet de blootstelling van korte duur zijn en van voorbijgaande aard: een trigger. De invloed van een genetische afwijking op een ziekte kan bijvoorbeeld niet met deze methode worden onderzocht, omdat genetische afwijkingen altijd in gelijke mate in de risicoperiode en de controleperiode aanwezig zijn. In dat geval zijn er dus geen patiënten met een discordante blootstelling. Ten tweede moet de ziekte binnen korte tijd na de blootstelling ontstaan (acute 'onset'). Wanneer dit niet het geval is, is het immers waarschijnlijk dat niet alleen de blootstelling veranderd is, maar dat ook andere factoren veranderd zijn die op de ziekte van invloed kun-

TABEL 1 Getallenvoorbeeld van een fictief onderzoek waarbij de patiënt-cross-overmethode is toegepast

studieopzet

In deze studie is het antibioticagebruik onderzocht van 100 vrouwen die ondanks pilgebruik zwanger zijn geworden. Er is informatie verzameld over de blootstelling aan antibiotica in de maand van conceptie (de risicoperiode) en in de maand daarvoor (de controleperiode).

verzamelde gegevens

aantal vrouwen	blootstelling in risicoperiode	blootstelling in controleperiode	concordant/discordant
15	ja	nee	discordant
5	nee	ja	discordant
1	ja	ja	concordant
79	nee	nee	concordant

analyse

Alleen de vrouwen met een discordante blootstelling zijn relevant voor de analyses.

15 vrouwen waren alleen blootgesteld in de risicoperiode; 5 vrouwen waren alleen blootgesteld in de controleperiode.

De oddsratio is $15 : 5 = 3$.

conclusie

Het risico om tijdens pilgebruik zwanger te worden is 3 maal zo hoog wanneer antibiotica worden gebruikt dan wanneer geen antibiotica worden gebruikt.

nen zijn, zoals de leeftijd. Hierdoor kan het ontstaan van de ziekte niet zuiver aan het verschil in blootstelling tussen de observatieperiodes worden toegeschreven. Bij een onderzoek naar het effect van roken op het ontstaan van longkanker bijvoorbeeld, zou de tijd tussen de controleperiode en de risicoperiode in een patiënt-cross-overstudie tientallen jaren lang moeten zijn om het effect van roken waar te nemen. In die tijd veranderen echter ook zoveel andere factoren dat de vergelijking tussen controle- en risicoperiode nauwelijks informatie meer oplevert. Bovendien kan roken in dit voorbeeld ook niet als blootstelling worden onderzocht omdat het niet kortdurend en van voorbijgaande aard is.

TOEPASSINGEN

Tegenwoordig is registeronderzoek in opkomst, waarin verschillende databronnen zoals apothekersgegevens en ziekenhuisopnamedata, voor onderzoeksdoeleinden worden gebruikt.¹² Op deze manier kunnen in korte tijd de gegevens van veel patiënten verzameld en geanalyseerd worden. Een nadeel van registers is echter dat er vaak geen duidelijke controlegroep aanwezig is die de frequentie van een blootstelling in de bronpopulatie weergeeft. Ook is het onpraktisch om een controlegroep uit de bronpopulatie via reguliere methoden te includeren, omdat daarmee de efficiëntie van registeronderzoek verloren gaat. In dergelijke situaties biedt een patiënt-cross-overopzet uitkomst; daarmee zijn toch, op eenvoudige wijze, betrouwbare risicoschattingen te maken. De vraag of er een relatie bestaat tussen antibioticagebruik en het ontwikkelen van een vaginale candida-infectie is bijvoorbeeld op deze manier beantwoord.¹³ In een apothekersdatabase zijn onderzoekers nagegaan hoe vaak een vaginale candida-infectie (ofwel een voorschrift voor vaginale antimycotica) voorafgegaan werd door antibioticagebruik (ofwel een antibioticavoorschrift). Omdat de gegevens in een database meestal nauwkeurig worden bijgehouden is de betrouwbaarheid van de onderzoeksresultaten op deze manier vaak groter dan wanneer bijvoorbeeld vragenlijsten voor de dataverzameling zouden worden gebruikt.

Naast registeronderzoek is het patiënt-cross-overdesign ook geschikt voor onderzoek naar zeldzame ziekten of moeilijk uit te vragen combinaties van blootstelling en ziekte, zoals bij de eerder genoemde voorbeelden over het effect van een woedeaanval op het krijgen van een myocardinfarct, en over antibioticagebruik en zwangerschap.

TABEL 2 Voorbeelden van onderwerpen die zijn onderzocht in patiënt-cross-overstudies

blootstelling	uitkomst	referentie
mobielen bellen	verkeersongelukken	Maclure, 1997 ¹³
vermoeidheid	verkeersongelukken	Lombardi, 2010 ¹⁴
nekmanipulatie	herseneninfarct	Cassidy, 2008 ¹⁵
stressvolle 'life-events'	herseneninfarct	Guiraud, 2012 ¹⁶
kersenconsumptie	jichtaanval	Zhang, 2012 ¹⁷
hittegolf	mortaliteit	Tong, 2012 ¹⁸
temperatuursverandering	astma exacerbatie	Buckley, 2012 ¹⁹
bevallens	subarachnoidale bloedingen	Tiel Groenesteghe, 2009 ²⁰
lichamelijke inspanning	subarachnoidale bloedingen	Anderson, 2003 ²¹
infectie	veneuze trombose	Smeeth, 2006 ²²

Tabel 2 bevat andere vraagstellingen die in het verleden zijn onderzocht met patiënt-cross-overmethoden. Dit zijn voorbeelden van kortdurende, voorbijgaande blootstellingen (triggers) en uitkomsten die binnen korte tijd na de blootstelling ontstaan (acute onset).¹⁴⁻²³

VOORDELEN

Het grote voordeel van de patiënt-cross-overmethode is dat de patiënt als zijn eigen controlepersoon dient. In een patiënt-controlestudie kan de controlegroep verschillen van de patiëntengroep in factoren als leeftijd, rookgedrag, lichamelijke activiteit, enzovoort.^{1,2} Wanneer deze factoren ook van invloed zijn op het ontwikkelen van de ziekte, kunnen zij de onderzoeksuitkomsten verstoren. In een patiënt-cross-overonderzoek wordt dit probleem van verstoring (ook wel 'confounding' genoemd) sterk verminderd.^{3,11} Het effect van vaste confounding door bijvoorbeeld geslacht, sociaal economische status en familiegeschiedenis, wordt opgeheven doordat deze factoren in gelijke mate in de risico- en controleperiode van de patiënt aanwezig zijn. Daarnaast wordt het effect van variabele confounders zoals lichaamsactiviteit en rookgedrag verminderd omdat er weinig verschil is tussen de controleperiode en de risicoperiode in deze factoren.³

NADELEN

De patiënt-cross-overmethode heeft ook een aantal nadelen. Zo dient de onderzoeksvraag aan specifieke voorwaarden te voldoen. Allereerst kunnen alleen voorbijgaande oorzaken van acute uitkomsten worden onderzocht. Daarnaast moet de onderzoeker over voldoende biologische kennis van de blootstelling beschikken om de juiste duur van de observatieperiode te kunnen vaststellen. In het voorbeeld van antibiotica en anticonceptie is de observatieperiode 1 maand: de duur van een anticonceptiecyclus. In andere situaties is de juiste lengte van de observatieperiode echter minder duidelijk. Wanneer de duur van de observatieperiode verkeerd wordt vastgesteld, wordt het effect van de blootstelling op het ontstaan van de ziekte onderschat. Indien de observatieperiode te lang wordt geschat, wordt het effect van de blootstelling 'verdund' doordat er teveel niet-blootgestelde tijd is.²⁴ Wanneer de observatieperiode daarentegen te kort wordt geschat, hebben blootgestelde personen te weinig tijd om de ziekte te ontwikkelen waardoor ook een kleiner effect van de blootstelling zal worden gevonden.²⁴

Biologische kennis over de werking van de te bestuderen blootstelling is ook om een andere reden van belang. Hoewel het effect van variabele confounders in een patiënt-cross-overonderzoek kleiner is dan in andere onderzoeksmethoden omdat de patiënt met zichzelf wordt vergeleken, zijn verschillen tussen de controleperiode en

de risicoperiode niet uit te sluiten. Kennis over het onderliggende ziektemechanisme verkregen uit andere studies, bijvoorbeeld de farmacologische interactie tussen antibioticagebruik en de anticonceptiepil, kan helpen om de daadwerkelijke oorzaak te onderscheiden van andere factoren die samenhangen met de onderzochte blootstelling.

Ten slotte is de patiënt-cross-overstudie een observationeel onderzoeksdesign. Omdat informatie over de aanwezigheid van de blootstelling pas achteraf verkregen wordt, is het mogelijk dat patiënten de aanwezigheid van de blootstelling in deze periodes verkeerd rapporteren (ook wel 'recall bias' genoemd). Hoewel dit ook in andere onderzoeksopzetten kan optreden is recall bias in een patiënt-cross-overstudie mogelijk een groter probleem omdat de patiënt zich van meerdere periodes informatie moeten herinneren en daarbij ook de juiste volgorde van de periodes moet onderscheiden. De betrouwbaarheid van het resultaat hangt daarom af van de kwaliteit van de verzamelde data; automatisch verzamelde data zoals farmacologische registraties kunnen mogelijk uitkomst bieden.

CONCLUSIE

De patiënt-cross-overstudie is een efficiënte manier om de relatie tussen een voorbijgaande blootstelling en een acuut optredende ziekte te onderzoeken. Omdat de patiënt als zijn eigen controlepersoon dient, wordt confounding door vaste factoren opgeheven en wordt confounding door variabele factoren verminderd. De patiënt-cross-overmethode is goed toepasbaar wanneer een reguliere controlegroep voor een patiënt-controlestudie moeilijk aanwijsbaar is door de aard van de onderzoeksvraag. Door de opkomst van registeronderzoek is het te verwachten dat de patiënt-cross-overmethode in de toekomst steeds vaker zal worden gebruikt.

- De patiënt-cross-overstudie is een methode om het verband tussen een voorbijgaande blootstelling aan een risicofactor en een acuut optredende ziekte te onderzoeken.
- Bij een patiënt-cross-overonderzoek wordt gekeken of een patiënt blootgesteld was aan een trigger in de periode vlak voordat de ziekte ontstond, en naar de aanwezigheid van die trigger in een eerdere periode in het leven van diezelfde patiënt.
- Het voordeel van een patiënt-cross-overstudie is dat vertekening van de onderzoeksresultaten door onvergelykbaarheid van groepen wordt opgeheven omdat de patiënt als zijn eigen controlepersoon fungeert.
- Kennis over de biologische werking van de te bestuderen blootstelling is van belang om een onderschatting van de onderzoeksresultaten te voorkomen.

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.

Dr. Anske van der Bom, arts-epidemioloog (LUMC, afd. Klinische Epidemiologie en Sanquin Research Leiden), beoordeelde een eerdere versie van dit artikel.

Belangenconflict en financiële ondersteuning: geen gemeld.

Aanvaard op 6 maart 2013

Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2013;157:A5896

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

LITERATUUR

- 1 Vandenbroucke JP, Hofman A. Grondslagen der epidemiologie. 6e dr. Hfdst. 6 Maarssen: Elsevier gezondheidszorg; 2004:91-105.
- 2 Rothman KJ. Epidemiology an Introduction. 1e dr. Hfdst. 4. New York: Oxford University Press; 2002:73-89.
- 3 Maclure M. The case-crossover design: a method for studying transient effects on the risk of acute events. Am J Epidemiol. 1991;133:144-53.
- 4 Groenwold RHH, Hoes AW, Vandenbroucke JP. Patiënt-controleonderzoek: het belang van de juiste controlepersonen. Ned Tijdschr Geneeskd. 2013;157:A5697
- 5 Bonten TN, Siegerink B, van der Bom JG. Cross-overstudies. Ned Tijdschr Geneeskd. 2013;157:A5542.
- 6 Maclure M, Mittleman MA. Should we use a case-crossover design? Annu Rev Public Health. 2000;21:193-221.
- 7 Toh S, Mitchell AA, Anderka M. Jong-van den Berg LT de, Hernandez-Diaz S. Antibiotics and oral contraceptive failure - a case-crossover study. Contraception. 2011;83:418-25.
- 8 Koopmans PC, Bos JH. Jong-van den Berg LT de. Are antibiotics related to oral combination contraceptive failures in the Netherlands? A case-crossover study. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2012;21:865-71.
- 9 Trussell J. Contraceptive failure in the United States. Contraception. 2004;70:89-96.
- 10 Breslow NE, Day NE. Statistical Methods in Cancer Research. 1e dr. Hfdst. 7. Lyon: International Agency for Research on Cancer;1980:350.
- 11 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.

- 12 Koek HL, de Bruin A, Gast A, et al. Decline in incidence of hospitalisation for acute myocardial infarction in the Netherlands from 1995 to 2000. *Heart*. 2006;92:162-5.
- 13 Andersen M, Gaist D, Hallas J, Maclure M. Case-crossover study of antibiotics and vaginal candidiasis: estimation of induction time and duration of effect period [Abstract]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 1998;7(S2):205-6.
- 14 Maclure M, Mittleman MA. Cautions about car telephones and collisions. *N Engl J Med*. 1997;336:501-2.
- 15 Lombardi DA. The case-crossover study: a novel design in evaluating transient fatigue as a risk factor for road traffic accidents. *Sleep*. 2010;33:283-4.
- 16 Cassidy JD, Cote P, Boyle E, Hogg-Johnson S, Bondy S, He H. Risk of vertebrobasilar stroke and chiropractic care: results of a population based case-control and case-crossover study. *Spine*. 2008;33:S176-83.
- 17 Guiraud V, Touzé E, Rouillon F, Godefroy O, Mas JL. Stressful life events as triggers of ischemic stroke: a case-crossover study. *Int J Stroke*. 2012 (epub).
- 18 Zhang Y, Neogi T, Chen C, Chaisson C, Hunter D, Choi HK. Cherry consumption and the risk of recurrent gout attacks. *Arthritis Rheum*. 2012;64:4004-11.
- 19 Tong S, Wang XY, Guo Y. Assessing the short-term effects of heatwaves on mortality and morbidity in Brisbane, Australia: comparison of case-crossover and time series analyses. *PLoS ONE*. 2012;7:e37500.
- 20 Buckley JP, Richardson DB. Seasonal modification of the association between temperature and adult emergency department visits for asthma: a case-crossover study. *Environ Health*. 2012;11:55.
- 21 Tiel Groenestege AT, Rinkel GJ, van der Bom JG, Algra A, Klijn CJ. The risk of aneurysmal subarachnoid hemorrhage during pregnancy, delivery, and the puerperium in the Utrecht population: case-crossover study and standardized incidence ratio estimation. *Stroke*. 2009;40:1148-51.
- 22 Anderson C, Ni Mhurchu C, Scott D, Bennett D, Jamrozik K, Hankey G; Australasian Cooperative Research on Subarachnoid Hemorrhage Study Group. Triggers of subarachnoid hemorrhage: role of physical exertion, smoking, and alcohol in the Australasian Cooperative Research on Subarachnoid Hemorrhage Study (ACROSS). *Stroke*. 2003;34:1771-6.
- 23 Smeeth L, Cook C, Thomas S, Hall AJ, Hubbard R, Vallance P. Risk of deep vein thrombosis and pulmonary embolism after acute infection in a community setting. *Lancet*. 2006;367:1075-9.
- 24 Rothman KJ. Induction and latent periods. *Am J Epidemiol*. 1981;114:253-9.