

12. Plesner A-M, Bang S, Christiansen AH et al. Børnevaccinationsprogrammet i Danmark. 1. udgave. København: Sundhedsstyrelsen, 2000.
13. Hansen LF. Viden om mæslinger, fåresyge og røde hunde hos forældre i Roskilde Amt. Ugeskr Læger 2002;164:5745-7.
14. Evans M, Stoddart H, Candon L et al. Parents' perspectives on the MMR immunisation: a focus group study. Br J Gen Pract 2001;51:904-10.
15. Adjaye N. Measles immunization. Some factors affecting non-acceptance of vaccine. Publ Health 1981;95:181-8.
16. Sporton RK, Francis S-A. Choosing not to immunize: are parents making informed decisions? Family Practice 2001;18:181-8.

Fire års erfaringer med sentinel node-operation ved brystcancer

Overlæge Hanne Galatius & overlæge Charlotte Lanng

Hørsholm Sygehus, Brystkirurgisk Klinik

Resume

Introduktion: *Sentinel node* (SN)-teknik er i stigende grad blevet indført i brystkirurgien til statuering af aksillen. Hittidige erfaringer har vist, at SN-teknik er lige så nøjagtig som aksildissektion. Her fremlægges resultaterne fra 47 måneders prospektiv registrering af SN-operationerne.

Materiale og metoder: I perioden fra den 1. februar 2001 til den 31. december 2004 blev 838 patienter, svarende til 63% af de patienter, der blev behandlet for primær mammacancer, opereret med SN-teknik. SN er blevet detekteret ved hjælp af farvestof og isotop. Hvis SN ikke blev detekteret, blev der foretaget aksildissektion. SN blev undersøgt peroperativt med frysemikroskopi. Patienter, som ved fryseundersøgelsen fik påvist metastaser blev aksildissekeret ved samme operation. Blev metastasen først påvist ved paraffinundersøgelsen blev aksildissektionen foretaget ved et senere indgreb.

Resultater: *Sentinel node* blev detekteret hos 91%. Detektionsraten steg signifikant i løbet af perioden. 86 (25%) af patienterne med metastase til SN havde falsk negative resultater af fryseundersøgelser. Af disse fik 75 foretaget aksildissektion ved en senere operation. Hos 50 patienter (6%) blev der fjernet en ekstraaksillær lymfeknude, som i tre (0,4%) tilfælde ændrede patientens sygdomsstatus. I løbet af observationsperioden fandtes recidiv hos tre patienter.

Konklusion: Resultaterne af vores undersøgelse viser, at vi lever op til international standard ved SN-teknik. Vi mener, at kirurgens erfaring har stor betydning for detektionsraten. Herudover finder vi, at løbende kvalitetskontrol er nødvendig, således at man kan gribe ind ved manglende opfyldelse af kvalitetskriterier.

I de seneste år er den kirurgiske behandling af brystkræft blevet ændret, således at flere og flere kvinder får foretaget brystbevarende operation i stedet for mastektomi, ligesom man i

stigende grad har indført *sentinel node* (SN)-teknik til statuering af aksillen [1, 2].

Kvinder, der får foretaget aksildissektion, har 30-80% risiko for at få problemer med armen i form af lymfødem, nedsat bevægelighed af skulderen, sensibilitetsforstyrrelser eller smerter. I flere arbejder har man påvist, at risikoen for disse komplikationer er mindre efter SN-operation end efter traditionel aksildissektion [2-4]. SN-teknik har i adskillige undersøgelser vist sig at være lige så nøjagtig, når man skal forudsige aksilstatus, som regelret aksildissektion har været [2, 4, 5]. I dette arbejde gøres der rede for 47 måneders erfaring med SN-teknik.

Vi foretog den første SN-operation i sommeren 1999, og efterfølgende fik 91 patienter foretaget SN-operation med aksilbackup. Resultaterne af denne serie viste, at afdelingen levede op til Danish Breast Cancer Group (DBCG)-standard med en detektionsrate af SN på over 80% og en falsk negativ rate på under 3,3%. Den 1. februar 2001 tog vi konsekvensen af dette og indførte som rutine SN-operation uden aksilbackup.

Metode

Inklusionskriterier

Patienter med biopsiverificeret unicentrisk brystkræft med en præoperativt ultrasonisk vurderet tumorstørrelse på mindre end 30 mm (fra 1. september 2004 mindre end 40 mm) og uden kliniske eller ultrasoniske tegn på spredning til aksillymfeknuder fik tilbud om SN-operation. I starten ekskluderedes patienter, som havde fået foretaget primær excisionsbiopsi, men fra den 1. september 2001 inkluderedes også denne gruppe patienter. Siden den 1. april 2002 har kvinder, som fik foretaget mastektomi på grund af udbredt ductalt carcinoma in situ (DCIS), ligeledes fået tilbudt SN-operation. Fra den 1. september 2004 har kvinder med multifokale, men ikke multicentriske tumorer fået tilbudt SN-operation. Multifokalitet har vi defineret som flere tumorer inden for samme

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

segment, og multicentricitet har vi defineret som tumorer i flere segmenter.

Skintigrafi

Alle patienterne fik dagen forud for operationen foretaget lymfeskindigrafi med injektion af 2×15 MBq ^{99m}Tc -Nanocoll omkring tumoren eller i en eventuel biopsikavitets vægge. Fra den 1. september 2004 ændredes injektionsstedet til at være subareolært.

Farvestof

Hovedparten af patienterne fik injiceret 0,5-1,0 ml Patent Blue peritumoralt eller i en biopsikavitetsvægge. Fra den 1. september 2004 ændredes injektionsstedet til at være subareolært suppleret med en dråbe dermalt over tumor.

Teknik

Sentinel node blev fundet vejledt af både gammaprobe og farvestof, idet en lymfeknude blev defineret som SN, hvis tælle-tallet var mere end dobbelt så højt som baggrunden (tælle-tallet over leveren) og/eller lymfeknuden var blå eller havde et afferent blå lymfekar. Vi har tilstræbt kun at fjerne tre SN; blev der fundet flere end seks SN, blev der foretaget fuld aksildissektion.

Patologi

SN blev undersøgt peroperativt i overensstemmelse med DBCG's retningslinjer. Efter den 1. januar 2003 blev der også foretaget immunfarvning på frysesnittene. Siden den 1. marts 2004 har afdelingen deltaget i International Breast Cancer Study Group's (IBCSG) mikrometastase (MM)-studie, hvor SN blev undersøgt med betydelig flere snit.

Metastaserne blev defineret som makrometastaser, hvis de var større end 2 mm, og mikrometastaser, hvis de var mindre end eller lig med 2 mm og større end 0,2 mm eller havde flere end ti celler. Metastaser som var mindre end ti celler blev registreret som enkeltcellemetastaser.

Videre operation

Fandt man ikke SN eller var der maligne celler i lymfeknuden ved frysemikroskopien, blev der foretaget aksildissektion umiddelbart. Hos patienter med DCIS blev der dog ikke foretaget aksildissektion, hvis SN ikke blev fundet.

Blev der ved den efterfølgende paraffinundersøgelse af SN påvist metastaser, som ikke var fundet ved frysemikroskopiundersøgelsen, blev patienten reopereret med aksildissektion.

Anden lokalisation af SN

Afslørede lymfeskindigrafi en SN med en anden lokalisation end aksillen, blev denne forsøgt fjernet, hvis aksil-SN'en var uden metastase ved frysemikroskopi, eller hvis den ikke kunne lokaliseres, i sidstnævnte tilfælde blev der samtidig foretaget fuld aksildissektion.

Resultater

I perioden fra den 1. februar 2001 til den 31. december 2004 fik 838 patienter, svarende til 63% af alle patienter opereret for primær mammacancer, inklusive 18 patienter med DCIS, foretaget SN-operation. Medianalderen var 59 år (28-98 år), mediantumorstørrelsen var 15 mm (1-70 mm) og hovedparten af patienterne havde invasivt dukalt karcinom (**Figur 1**).

Detektion

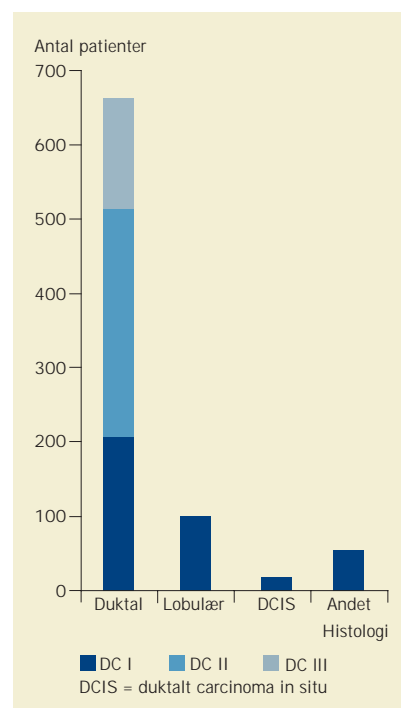
I hele perioden blev SN detekteret hos 764 patienter, hvilket giver en detektionsrate på 91%. I 2001 var detektionsraten 85%, i 2002 var raten 88%, i 2003 92% og i 2004 96% (**Figur 2**). Detektionsraten er signifikant forbedret år for år ($\chi^2 = 20,10$; sikkerhedsgrænser (df) = 3; p = 0,000). Vi har mediant fjernet to SN (spændvidde 1-6). Hos 254 (30%) patienter blev der fjernet en enkelt SN.

Karakteristik af sentinel node

I alt 638 patienter, der tegnede sig for 84% af de detekterede SN, havde en SN med en radioaktivitet, der var mindst det dobbelte af baggrunden (hot), hos 563 patienter (74%) var SN både hot og blå, mens 126 patienter (17%) havde en SN, som alene var blå eller havde et tilførende blå lymfekar.

DCIS

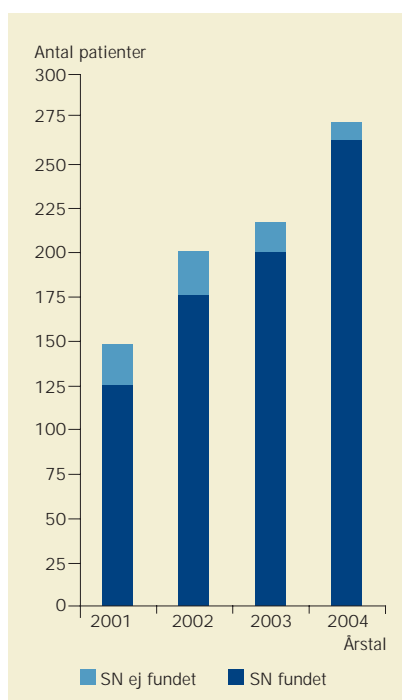
Hos 18 patienter var den endelige diagnose DCIS, i to tilfælde fandtes positiv SN (en var en enkeltcellemetastase, og der blev ikke foretaget aksildissektion, en var en makrometastase til SN, og de 12 øvrige lymfeknuder var uden metastaser). Flere patienter blev opereret med mastektomi og SN på grund af



Figur 1. Histologisk fordeling af mammatumorerne. DC I, II og III angiver malignitetsgrad. »Andet« omfatter 51 tilfælde af andre mammakarcinomer, tre tilfælde hvor tumor var for lille til endelig klassificering og en benign tumor.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

Figur 2. Detektionsrate af sentinel node (SN).



udbredt DCIS præoperativt og fik postoperativt diagnosticeret foci med invasiv cancer.

Frysemikroskopi/paraffinundersøgelse

Hos 86 patienter (25% af de aksilpositive patienter, 10% af alle patienter) viste en frysemikroskopi negativt resultat, mens en efterfølgende paraffinundersøgelse viste metastaser (falsk negativ fryseundersøgelse). Femoghalvfjerds fik foretaget aksildissektion ved en senere operation. De resterende 11 fordelte sig således: fire patienter fik konstateret lungemetastaser, tre patienter fravalgte yderligere operation og tre patienter deltog i MM-studiet og blev randomiseret til »ingen aksildissektion«. En patient med DCIS havde en enkeltcellemetastase.

I 52 tilfælde (60%) drejede det sig om mikrometastaser, 11 (13%) kunne kun ses ved immunohistokemisk undersøgelse.

Efter indførelse af rutineimmunohistokemi pr. 1. januar 2003 faldt antallet af falsk negative SN ved fryseundersøgelse til 23% af de aksilpositive patienter, hvilket er signifikant mindre end i de to foregående år, hvor falsk negativ-raten var 35% ($\chi^2 = 5,21$; $df = 1$; $p = 0,022$). Andelen af patienter med metastasebærende SN og falsk negativt frysesnit var højere blandt de patienter, der indgik i MM-projektet (otte ud af 20 mod 25 ud af 97) end blandt de patienter, der ikke indgik i MM-studiet. Forskellen er dog ikke signifikant ($\chi^2 = 1,66$; $df = 1$; $p = 0,198$).

Metastaser

I alt 344 patienter (41%) havde metastaser til SN. Hos 193 patienter (56%) fandtes kun metastase til en SN, heraf var 81 (42%) mikrometastaser, og af disse var ni enten enkeltcellemetastaser eller alene fundet ved immunohistokemi.

Hos 151 patienter fandtes der flere metastatiske lymfeknuder. Af disse havde de 23 (15%) kun en mikrometastase i SN (heraf fire enkeltcellemetastaser). Hos patienter med metastaser til en SN så man flere tilfælde med kun mikrometastaser end hos patienter med metastaser til flere SN ($\chi^2 = 28,71$; $df = 1$; $p = 0,000$) (Figur 3).

I 209 af de 344 tilfælde med metastaser var der udtaget mere end en SN. I 91% af disse var der metastaser til den eller de mest hotte eller blå SN. I to tilfælde (0,6%) var der metastase til en klinisk suspekt lymfeknude, som hverken var hot eller blå.

Sentinel node lokaliseret uden for aksillen

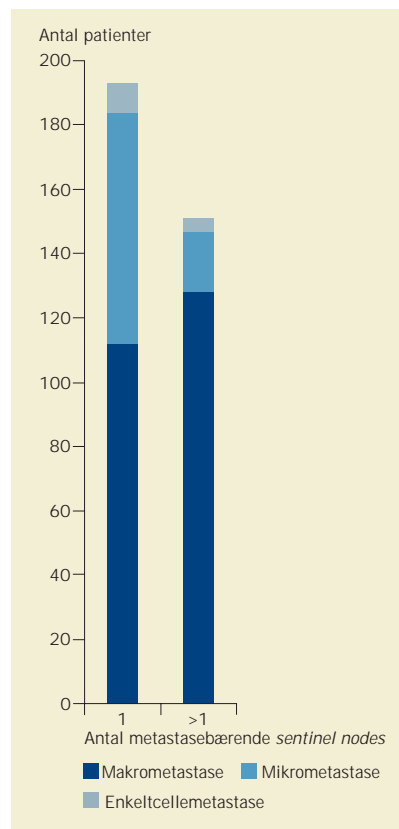
I 110 tilfælde (13%) viste skintigrafien opladning andre steder end i aksillen. Halvtreds patienter (6%) fik fjernet en ekstra-aksillær lymfeknude. I tre tilfælde (0,4%) ændrede det patientens kræftstadiet.

Recidiv

Observationsperioden var maksimalt 47 måneder. I denne periode blev der hos tre patienter (0,35%) fundet yderligere aksilsygdom.

Diskussion

SN-teknikken har hurtigt vundet indpas i brystkirurgien. De fleste eksperter inden for området er enige i, at konceptet er



Figur 3. Størrelse af metastase i forhold til antallet af metastasebærende sentinel nodes. Enkeltcellemetastase/immuno alene er $\leq 0,2$ mm, mikrometastase er $> 0,2$ mm og ≤ 2 mm, og makrometastase er > 2 mm.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

valideret tilstrækkeligt til at være guldstandard [1, 2, 6]. Der er dog fortsat diskussion om en række elementer såsom certificering i SN-teknik, patientselektion og injektionsteknik.

I vores undersøgelse var der en signifikant ($p < 0,001$) forbedring af detektionsraten over tid, hvilket underbygger vigtigheden af, at den enkelte kirurg optrænes i proceduren (Figur 2). DBCG har udfærdiget retningslinjer for certificering af afdelinger med hensyn til SN-proceduren [7]. Der er ikke anført noget om certificering af den enkelte kirurg. Vi har i vores afdeling valgt, at kirurger uden erfaring i SN-teknik superviseres gennem de første 20 procedurer for at undgå aksilbackup, alene for at følge principperne om oplæring. For at denne oplæringsperiode ikke skal tage for lang tid, må det kræves, at der foretages et rimeligt antal procedurer i afdelingen. Herudover er det vigtigt at vedligeholde kompetencen, og den enkelte kirurg bør som minimum foretage 4-6 SN-procedurer pr. måned [2, 8-10].

I tilfælde hvor man præoperativt har konstateret DCIS med udbredte forandringer (> 40 mm) vil man ofte tilbyde mastektomi, men hermed har man forpasset muligheden for at foretage SN-diagnostik. En del af disse patienter viser sig ved endelig mikroskopi at have en invasiv cancer, og mange anbefaler derfor SN-teknik til denne gruppe patienter [11, 12]. Baseret på disse studier har vi tilbudt SN til patienter med udbredt DCIS, som nødvendiggjorde mastektomi.

I vores undersøgelse har vi anvendt en kombination af farvestof og isotop til detektion af SN. Dette har forbedret vor detektionsrate, idet vi hos nogle patienter har fundet en blå, men ikke hot lymfeknude og hos andre fundet en hot, men ikke blå lymfeknude. I litteraturen har det været debatteret, hvilken teknik der var den optimale. Det ser ud til, at detektionsraten øges ved anvendelse af to tracere [10, 13, 14]. Ved en forespørgsel er det blevet konstateret, at op mod 90% af de amerikanske kirurger bruger en kombinationsteknik [6]. Der er enighed om, at samtidig anvendelse nedsætter falsk negativtativraten [6, 10].

I vores undersøgelse blev isotop og farvestof i starten injiceret enten peritumoralt eller i vævet omkring en biopsikavit. Da man i flere undersøgelser påviste, at detektionsraten forbedres ved injektion intradermalt eller peri/subareolært, og man samtidig påviste, at lymfedrænen går til de samme SN i aksillen, ændrede vi pr. 1. september 2004 injektionsstedet til at være subareolært [10, 14, 15]. Vi opnåede herved en forbedret detektionsrate. Ved subareolære/subdermale injektionsteknikker opdager man sjældnere mammaria interna-lymfeknuder [2, 13, 14]. Vi har i vores opgørelse tre tilfælde, hvor ikkeaksillære SN har ændret patientens kræftstadium. Dette er mindre end 1% af tilfældene med metastaser. Vi har foreløbig konkluderet, at gevinsten ved subareolær injektion i form af øget detektionsrate for aksillære SN er større end gevinsten ved en mulig »opgradering« af enkelte patienter.

Ved mikroskopi fandtes metastasebærende SN hos 344

patienter (41,1%). Dette er i overensstemmelse med resultaterne i andre undersøgelser [4, 5, 15], hvori man har fundet metastatiske lymfeknuder hos 30-75% afhængigt af tumorstørrelsen. Vi fandt mikrometastase hos 104 patienter ud af 344 positive SN (30%). Dette svarer til, hvad Veronesi *et al* fandt i deres opgørelse (34%) [4].

Ved den peroperative frysemikroskopiske undersøgelse blev der fundet en falsk negativ rate på 25% af aksilpositive patienter svarende til 10% af hele populationen, hvilket er i overensstemmelse med resultaterne i andre arbejder, hvori man har fundet en falsk negativ-rate på 0-43% [2, 5]. Efter indførelse af immunohistokemisk undersøgelse på frysensnit er falsk negativ-raten faldet signifikant i vores undersøgelse. Ulempen ved immunhistokemisk undersøgelse er, at man i nogle tilfælde påviser enkeltcellemetastaser, som kun kan ses ved denne metode, og hvis kliniske betydning er ukendt.

I vores arbejde har vi fundet tre recidiver (0,35%). Observationstiden er dog meget kort. Der foreligger endnu ikke resultater fra randomiserede undersøgelser, men resultaterne fra en større opfølgingsundersøgelse viste en recidivrate på 0,25% efter en median opfølgningstid på 31 måneder [17].

Konklusion

Resultaterne af vores undersøgelse viser, at vi lever op til international standard ved SN-teknik. Undersøgelsen viste i lighed med resultaterne i andre studier, at indførelse af proceduren kræver oplæring. Vi mener, at kirurgens erfaring har større betydning for detektionsraten end nogen anden faktor. Vi mener derfor, at ud over certifikation af institutionen bør den enkelte kirurg også certificeres. Herudover finder vi, at løbende kvalitetskontrol er nødvendig, således at man kan gribe ind ved manglende opfyldelse af kvalitetskriterier.

Korrespondance: Hanne Galatius, Brystkirurgisk Klinik, Hørsholm Sygehus, DK-2970 Hørsholm. E-mail: haga@fa.dk

Antaget: 26. oktober 2005

Interessekonflikter: Ingen angivet

Taksigelser: Cand.scient. Anders Galatius takkes for hjælp til databehandling.

Litteratur

- Schwartz GF, Giuliano AE, Veronesi U *et al*. Proceedings of the consensus conference on the role of sentinel lymph node biopsy in carcinoma of the breast April 19-22, 2001. *The Breast* 2002;11:362-73.
- Kelley MC, Hansen N, McMasters KM. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Am J Surg* 2004;188:49-61.
- Burak WE, Hollenbeck ST, Zervos EE *et al*. Sentinel lymph node biopsy results in less postoperative morbidity compared with axillary lymph node dissection for breast cancer. *Am J Surg* 2002;183:23-7.
- Veronesi U, Paganelli G, Viale G *et al*. A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N Engl J Med* 2003;349:546-53.
- Lauridsen MC, Garne JP, Sørensen FB *et al*. Sentinel node lymph biopsy in breast cancer. *Act Oncol* 2004;43:20-6.
- Lucci Jr A, Kelemen PR, Miller III C *et al*. National practice patterns of sentinel lymph node dissection for breast cancer. *J Am Col Surg* 2001;192:453-8.
- www.DBCG.dk (under kirurgiske retningslinjer) /nov. 2005.
- Sanidas EE, de Bree E, Tsiftsis DD. How many cases are enough for accreditation in sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *Am J Surg* 2003;185:201-10.

- Cox CE, Salud CJ, Cantor A et al. Learning curves for breast cancer sentinel lymph node mapping based on surgical volume analysis. *J Am Coll Surg* 2001;193:593-600.
- Chagpar AB, Martin RC, Scoggins CR et al. Factors predicting failure to identify a sentinel lymph node in breast cancer. *Surgery* 2005;138:56-63.
- Klauber-DeMore N, Tan LK, Liberma L et al. Sentinel Lymph Node Biopsy: Is it indicated in patients with high-risk ductal carcinoma-in-situ and ductal carcinoma-in-situ with microinvasion? *Ann Surg Oncol* 2000;7:636-42.
- Yen TWF, Hunt KK, RossMI et al. Predictors of invasive breast cancer in patients with an initial diagnosis of ductal carcinoma in situ: a guide to selective management of ductal carcinoma in situ. *J Am Coll Surg* 2005;200:516-26
- Dupont EL, Kamath VJ, Ramnath EM et al. The role of lymphoscintigraphy in the management of the patient with breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2001;8:354-60.
- Tuttle TM, Zogakis TG, Dunst CM et al. A review of technical aspects of sentinel lymph node identification for breast cancer. *Am Coll Surg* 2002;195:261-8.
- Shimazu K, Tamaki Y, Tagichi T et al. Comparison between periareolar and peritumoral injection of radiotracer for sentinel lymph node biopsy in patients with breast cancer. *Surg* 2002;31:277-86.
- Wong SL, Cao C, Edwards MJ et al. Accuracy of sentinel lymph node biopsy for patients with T2 and T3 breast cancers. *Am Surg* 2001;67:522-6.
- Naik AM, Fey J, Gemignani M et al. The risk of axillary relapse after sentinel lymph node biopsy for breast cancer is comparable with that of axillary lymph node dissection. *Ann Surg* 2004;240:462-71.

Er relative risici og odds-ratioer i resumeer troværdige? Sekundærpublikation

Overlæge Peter C. Gøtzsche

H:S Rigshospitalet, Det Nordiske Cochrane Center

Resume

Det første resultat i 520 resumeer, hvori man angav relative risici eller odds-ratioer, var statistisk signifikant i 70% af de randomiserede forsøg, 84% af kohortestudierne og 84% af case-kontrolstudierne. Mange resultater kom fra subgruppeanalyser eller sekundære analyser, eller biasede udvalg af resultater. Fordelingen af p-værdier i intervallet 0,04-0,06 var ekstremt skæv for randomiserede forsøg, men de fleste signifikante resultater var forkerte, meget tvivlsomme eller kunne diskuteres. Skævheden var endnu større i observationelle studier. Signifikante resultater i resumeer bør tolkes meget varsomt.

I en forskningsartikel læser de fleste kun resumeet. Det er derfor vigtigt, at resumeet klart afspejler studiet og præsenterer resultaterne på en balanceret måde. Dette er ikke altid tilfældet. I en undersøgelse blev det fundet, at bias i konklusionen eller resumeet af sammenlignende forsøg med nonsteroid antiinflammatoriske præparater konsekvent favoriserede det nye præparat frem for kontrolpræparatet i 81 forsøg og favoriserede kontrolpræparatet i kun et forsøg [1]. I en anden undersøgelse af 73 observationelle studier blev der fundet en overvægt af p-værdier mellem 0,01 og 0,05 i resumeerne, hvilket tyder på bias i analysen eller rapporteringen [2].

Jeg undersøgte i et stort udvalg af forskningsartikler, om p-værdier i resumeer generelt er troværdige.

Metode

Fordelingen af p-værdier i resumeer af randomiserede forsøg og observationelle studier blev sammenlignet, og årsagerne til

eventuelle skævheder, især for p-værdier, som lå tæt på det konventionelle signifikansniveau, $p < 0,05$, blev undersøgt.

Jeg søgte på PubMed efter resumeer af artikler, som var publiceret i 2003 og indeholdt ordene *relative risk* eller *odds ratio* i et hvilket som helst felt. Der var 260 randomiserede forsøg, hvori man rapporterede om mindst et binært effektmål, og jeg indsamlede derefter en stikprøve på 130 kohortestudier og 130 case-kontrolstudier ud fra en randomiseringsliste [3].

Den først rapporterede relative risiko eller odds-ratio og p-værdien blev benyttet. Hvis der ikke var nogen p-værdi, beregnede jeg den fra sikkerhedsintervallet, når dette forelå, ved at anvende normalfordelingstilnærmelsen efter logtransformation. Hvis det første resultat ikke var statistisk signifikant, noteredes, om der var nogen signifikante resultater i resten af resumeet.

Fordelingerne af p-værdier mellem forsøg og observationelle studier og mellem kohortestudier og case-kontrolstudier blev sammenlignet med Mann-Whitney-testen efter kategorisering [2].

Endelig undersøgte jeg, om rapporterede p-værdier i intervallet 0,04-0,06 var korrekte ved at sammenligne med metode- og resultatafsnittet efter at have skaffet hele artiklen. Alle data blev dobbelttjekket [3] for at reducere risikoen for taste- eller fortolkningsfejl.

Resultater

Det først rapporterede binære effektmål i resumeet var den relative risiko i 52% af de randomiserede forsøg, 35% af kohortestudierne og 4% af case-kontrolstudierne. Dette resultat var statistisk signifikant ($p < 0,05$) i 70% af forsøgene, i 84% af kohortestudierne og i 84% af case-kontrolstudierne. P-værdierne var mere ekstreme i observationelle studier end i randomiserede forsøg ($p < 0,001$) og mere ekstreme i kohorte-