

# Registrering av forskning baserad på nationella hälsoregister

**Cathrine Axfors**, leg läkare, med dr, forskarassistent, Universitetssjukhuset, Basel  
 ● [cathrine.axfors@usb.ch](mailto:cathrine.axfors@usb.ch), [cathrine.axfors@gmail.com](mailto:cathrine.axfors@gmail.com)

**Ole Fröbert**, överläkare, professor, Örebro universitetssjukhus och Aarhus universitet

**Perrine Janiaud**, PhD, research fellow, Universitetssjukhuset, Basel

**Emmanuel Zavalis**, läkarstudent, Karolinska institutet

**Lars G Hemkens**, MD, PhD, MPH, senior scientist, Universitetssjukhuset, Basel

**John P A Ioannidis**, professor i medicin, epidemiologi och folkhälsa, statistik och biomedicinsk datavetenskap, Stanford-universitetet, USA

**Medicinska forskare har allt mer** börjat diskutera vad som kan göras för att forskningen ska uppnå en högre grad av kliniskt användbara resultat som är robusta mot bias [1-4]. Mer robust studiedesign och transparent rapportering, till exempel genom preregistrering, har föreslagits som åtgärder. Med preregistrering menas att studiens planerade utförande registreras i ett offentligt arkiv innan rekryteringen börjar eller forskare får tillgång till data (Fakta 1), helst med en tidsstämplad statistisk analysplan läst för förändringar. Frånvaro av preregistrering lämnar mycket mer utrymme för snedvridning genom selektiv analysrapportering och publikationsbias [4-6].

Hälsoregister i Norden är extremt värdefulla underlag för forskning [7]. Teoretiska styrkor och begränsningar med forskning baserad på register [7-10] och andra källor för hälsodata [11, 12] har tidigare diskuterats, men utan att undersökas empiriskt. Denna meta-forskningsstudie syftar till att systematiskt utvärdera hur ofta svenska registerbaserade hälsorelaterade observationsstudier är registrerade före start (preregistrerade) och har en offentliggjord statistisk analysplan.

## METOD

Vi sökte systematiskt i Pubmed efter svenska registerbaserade studier publicerade 2010-2022 och valde slumpmässigt ut 750/16 806 träffar i statistikprogrammet R. Artiklar utan hälsorelaterat utfall med kvantitativt utfallsmått (som incidens, prevalens eller någon typ av effektmått; se Appendix 1 via Open Science Framework, [osf.io/9pmdr/](https://osf.io/9pmdr/)) exkluderades. Vi extraherade information från artiklarna om studieregistrering (före eller efter studiens start) och tillgängliggjord statistisk analysplan. För det senare genomfördes såväl referenslistor som eventuella studieregistreringar.

## RESULTAT

Av 750 slumpmässigt utvalda registerbaserade artiklar 2010-2022 exkluderades 377 som inte uppfyllde våra urvalskriterier (Appendix 2, [osf.io/9pmdr/](https://osf.io/9pmdr/)). Bland 373 inkluderade observationsstudier var enbart 6 (1,6 procent) registrerade, varav 2 före studiestart (preregistrerade; 0,5 procent). Dessa 2 studier var de enda som offentliggjort sin statistiska analysplan. En stor majoritet av studierna (304/373) testade statistiskt någon typ av samband, medan övriga var i huvudsak deskriptiva. Av associationsstudier utvärderade 69/304 någon typ av intervention (som läkemedelsbehandling eller operativa ingrepp). De 2 preregistrerade studierna med delad analysplan utvärderade läkemedelsbehandlingar.

## DISKUSSION

Vi fann att väldigt få (<2 procent) registerbaserade observationsstudier var offentligt registrerade, vilket

stämmer med en annan systematisk undersökning [13]. Preregistrering motverkar publikationsbias genom att studiers existens tillkännages oavsett deras resultat. För studier som inte avser behandlingsutvärderingar (till exempel studier av riskfaktorer för sjuk-

**»Preregistrering motverkar publikationsbias genom att studiers existens tillkännages oavsett deras resultat.«**

dom) kräver varken finansärer, förläggare eller andra intressenter i nuläget att studien registreras. Syftet med preregistrering är dock lika relevant för riskfaktorstudier, trots avsaknad av reglering, eftersom publikationsbias och selektiv rapportering kan snedvräda resultat även för sådana samband.

Frånvaron av registrering av observationsstudier är särskilt problematisk eftersom lejonparten var hypotesprövande med statistisk signifikanstestning. Registermaterial medger stor flexibilitet i metodval (till exempel hur urvalet selekteras, variabler kodas och justeringsvariabler väljs ut), vilka kan medföra stora variationer i resultat [14-16]. Litteraturens evidensvärde begränsas när det saknas garanti för att fynden inte rusplockats [4, 5]. Även till synes triviala analysval kan medföra bias i fall de influeras av hur data ser ut [3]. En stringent form av preregistrering där statistisk analysplan ingår är ett sätt att hålla forskaren vid sitt ord (så att inflation av typ 1-fel motverkas), vilket observerades i 0,5 procent av studier i vårt urval. Det räcker inte med att lyckosamt gissa resultatet på förhand [17], att enbart formulera en hypotes utan

## HUVUDBUDSKAP

- Vi utvärderade systematiskt hur vanligt det är med studieregistrering före datainsamlingens början (preregistrering) och offentliggörande av statistisk analysplan för svenska registerbaserade hälsorelaterade observationsstudier.
- I ett slumpmässigt urval av 373 registerbaserade observationsstudier publicerade 2010-2022 var enbart 2 studier preregistrerade med tillgänglig analysplan.
- Preregistrering och andra metoder för transparent rapportering kan användas för att stärka svensk registerbaserad forskning och motverka rapporteringsbias.

medföljande analysplan eller att översiktligt beskriva tillgängligt material, som i en så kallad kohortprofil. För att garantera en bibehållen låg nivå av falskt positiva fynd behöver analysen fastslås i tillräcklig detalj [18, 19]. Detta kan vara en diger uppgift i fall statistiska modeller används som ersättning för randomisering.

Att empiriska observationsstudier till överväldigande del saknar preregistrerad analysplan är varken begränsat till Sverige eller registerbaserad forskning (till exempel [20-23]), men detta ger inte anledning att bortse från problemet [24, 25]. Bland forum för att registrera observationsstudier kan nämnas Open Science Framework ([www.osf.io](http://www.osf.io)), där instruktionsmaterial och mallar finns. Även i [Clinicaltrials.gov](http://Clinicaltrials.gov) kan observationsstudier registreras, men formatet är inte specifikt anpassat. En nyligen publicerad associationsstudie baserad på Graviditetsregistret använde en analysplan som preregistrerats [26]. Analysplanens utformning underlättades av Graviditetsregistrets detaljerade variabelinformation, något som finns tillgängligt för flertalet register. Det bör noteras att preregistrering varken syftar till att begränsa explorativa analyser eller förhindra nödvändiga tillägg, vilka kan redovisas transparent i den slutliga publikationen [26].

I frågor där randomiserade studier är svårgenomförbara kan representativa kohortstudier vara ett viktigt komplement, och nordiska register har tydliga styrkor [7-10]. Nationella register var nyligen en värdefull källa till snabb information kring olika epidemiologiska aspekter vid covid-19-pandemin och tillhörande vaccinationskampanjer. Observationsstudier kan även vara oumbärliga för att studera skador av exponeringar och interventioner. Dock fann en tidigare undersökning att forskningsfrågan i observationsstu-

---

»Nationella register var nyligen en värdefull källa till snabb information kring olika epidemiologiska aspekter vid covid-19-pandemin och tillhörande vaccinationskampanjer.«

---

dier baserade på hälsodata sällan väljs för att komplettera randomiserade studier [27].

Vår metod har flera begränsningar. Registerbaserade studier som inte nämner sin datakälla i abstrakt eller titel kan ha missats i vår systematiska sökning. Relevanta rapporteringsriktlinjer för registerbaserade studier (Record och Consort-Routine) [28, 29] listar dock som första punkt att ange registrets namn och geografiska ursprung i titel eller abstrakt. Om studier som inte följer detta har en mindre fullständig rapportering även i andra avseenden, kan vårt urval representera registerstudier med särskilt god rapportering. Studier kan ha varit registrerade utan att hänvisa till detta i artikeln, även om det förtar en del av syftet (att kommunicera en stringent rapportering). Det är troligt att många fler studier följer en fördefi-

## FAKTA 1. Vad är rapporteringsbias och preregistrering?

**Rapporteringsbias:** Skev rapportering av studieresultat, som ger en snedvriden bild av hur väl en intervention fungerar eller hur viktig en riskfaktor är. Två typer av rapporteringsbias är publikationsbias, det vill säga att studier utan statistiskt signifikanta resultat i högre grad inte publiceras alls, och selektiv analysrapportering, då forskare bara rapporterar de studieanalyser som haft önskvärda resultat men utelämnar andra.

**Preregistrering av en studie:** Att en studie registreras i ett offentligt arkiv före studiens start (till exempel [Clinicaltrials.gov](http://Clinicaltrials.gov) eller Open Science Framework), tillsammans med särskilda detaljer om design. Kan motverka publikationsbias eftersom det ger överblick över samtliga planerade studier inom ett område och inte bara dem med särskilda resultat.

**Preregistrering av statistisk analysplan:** Att offentliggöra en detaljerad beskrivning av den statistiska analysen (eller dela den med relevant kontrollinstans) före studiens start. En särskilt stringent form av preregistrering, som kan motverka selektiv analysrapportering.

## FAKTA 2. Rekommendationer för ökad transparens hos registerbaserade observationsstudier

- Att motverka rapporteringsbias genom att offentliggöra den statistiska analysplanen före tillgång till studiedata (till exempel på Open Science Framework, där mallar och instruktioner finns).
- Att i större utsträckning använda en agnostisk (icke hypotesdriven) design, som undersöker ett helt spektrum av exponeringar eller utfall, med fullständig rapportering.
- Att som universitet, finansärer och förläggare införa incitament för preregistrering och att offentligt dela protokoll och analysplan.

nierad statistisk analysplan (som till exempel laddas upp i elektroniska loggböcker före databearbetning), även om den inte offentliggjorts. Att göra dessa planer öppet tillgängliga vore ett välkommet tillägg för transparens. Fastän det går att anta att epidemiologiska forskare använder sig av rekommenderad praxis tyder den medicinska litteraturens stora överskott på statistiskt signifikanta resultat [3, 30] på att observerade data tillåts influera analyserna i högre grad än vad som redovisas.

Den registerbaserade forskningen domineras i nuläget av hypotesdrivna sambandsstudier av enstaka utvalda riskfaktorer. Ett sådant paradigms är känsligt för rapporteringsbias i en publiceringskultur där så-

---

»Den registerbaserade forskningen domineras i nuläget av hypotesdrivna sambandsstudier av enstaka utvalda riskfaktorer.«

---

väl forskare som tidskrifter är mest intresserade av specifika resultat. Mest typiskt är intresset för statistiskt signifikanta resultat, men registerdata används också för att validera tidigare rapporterade fynd. Då

kan bias ibland verka i motsatt riktning för att motbevisa ett tidigare påstått samband, till exempel inom farmakoepidemiologi [13]. Vissa grenar av epidemiologi har anammat metoder för att systematiskt undersöka ett helt spektrum av exponerings- eller utfallsvariabler och presentera samtliga resultat [31-33]. Sådana agnostiska (icke hypotesdrivna) analyser kan fungera både för att generera hypoteser och för att motverka rapporteringsbias inom ett fält. Vi känner till två motsvarande innovativa farmakopétäckande undersökningar, baserade på Läkemedelsregistret [14, 34]. Även vissa andra metoder för ökad felkontroll, som

triangulering av analyser i separata urval [35] och andra valideringsmetoder [14], är hittills ovanliga i registerforskningen [13]. Försiktighet och uppfinningsriktighet gentemot den »meta-bias« som uppstår ur analys- och rapporteringsrutiner [36] skulle kunna stärka svensk registerbaserad forskning. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Citera som: *Läkartidningen*. 2024;121:23087

● Omnämningen: Postdokstipendium från Knut och Alice Wallenbergs Stiftelse (C. Axfors) finansierade detta arbete.

## REFERENSER

1. Glasziou P, Altman DG, Bossuyt P, et al. Reducing waste from incomplete or unusable reports of biomedical research. *Lancet*. 2014;383(9913):267-76.
2. Ioannidis JPA. Why most clinical research is not useful. *PLoS Med*. 2016;13(6):e1002049.
3. Gelman A, Loken E. The statistical crisis in science. *Am Sci*. 2014;102:460-5.
4. Dwan K, Gamble C, Williamson PR, et al; Reporting Bias Group. Systematic review of the empirical evidence of study publication bias and outcome reporting bias – an updated review. *PLoS One*. 2013;8(7):e66844.
5. Zarin DA, Tse T, Williams RJ, et al. Update on trial registration 11 years after the ICMJE policy was established. *N Engl J Med*. 2017;376(4):383-91.
6. Williams RJ, Tse T, Harlan WR, et al. Registration of observational studies: is it time? *CMAJ*. 2010;182(15):1638-42.
7. Thygesen LC, Ersbøll AK. When the entire population is the sample: strengths and limitations in register-based epidemiology. *Eur J Epidemiol*. 2014;29(8):551-8.
8. Olsen J. Register-based research: some methodological considerations. *Scand J Public Health*. 2011;39(3):225-9.
9. Maret-Ouda J, Tao W, Wahlin K, et al. Nordic registry-based cohort studies: possibilities and pitfalls when combining Nordic registry data. *Scand J Public Health*. 2017;45(17 Suppl):14-9.
10. Pottegård A, Friis S, Stürmer T, et al. Considerations for pharmacoepidemiological studies of drug-cancer associations. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2018;122(5):451-9.
11. Gavrilov-Yusim N, Friger M. Use of administrative medical databases in population-based research. *J Epidemiol Community Health*. 2014;68(3):283-7.
12. Hemkens LG, Contopoulos-Ioannidis DG, Ioannidis JPA. Routinely collected data and comparative effectiveness evidence: promises and limitations. *CMAJ*. 2016;188(8):E158-64.
13. Axfors C, Patel C, Ioannidis JPA. Published registry-based pharmacoepidemiologic associations show limited concordance with agnostic medication-wide analyses. *J Clin Epidemiol*. 2023;160:33-45.
14. Patel CJ, Ji J, Sundquist J, et al. Systematic assessment of pharmaceutical prescriptions in association with cancer risk: a method to conduct a population-wide medication-wide longitudinal study. *Sci Rep*. 2016;6(1):31308.
15. Patel CJ, Burford B, Ioannidis JPA. Assessment of vibration of effects due to model specification can demonstrate the instability of observational associations. *J Clin Epidemiol*. 2015;68(9):1046-58.
16. Wagenmakers EJ, Sarafoglou A, Aczel B. One statistical analysis must not rule them all. *Nature*. 2022;605(7910):423-5.
17. Ledgerwood A. The pre-registration revolution needs to distinguish between predictions and analyses. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018;115(45):E10516-7.
18. Wang SV, Pinheiro S, Hua W, et al. STaRT-RWE: structured template for planning and reporting on the implementation of real world evidence studies. *BMJ*. 2021;372:m4856.
19. Berger ML, Sox H, Willke RJ, et al. Good practices for real-world data studies of treatment and/or comparative effectiveness: recommendations from the joint ISPOR-ISPE Special Task Force on real-world evidence in health care decision making. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2017;26(9):1033-9.
20. Wright BD, Vo N, Nolan J, et al. An analysis of key indicators of reproducibility in radiology. *Insights Imaging*. 2020;11(1):65.
21. Smith CA, Nolan J, Tritz DJ, et al. Evaluation of reproducible and transparent research practices in pulmonology. *Pulmonology*. 2021;27(2):134-43.
22. Sherry CE, Pollard JZ, Tritz D, et al. Assessment of transparent and reproducible research practices in the psychiatry literature. *Gen Psychiatry*. 2020;33(1):e100149.
23. Hardwicke TE, Thibault RT, Kosie JE, et al. Estimating the prevalence of transparency and reproducibility-related research practices in psychology (2014-2017). *Perspect Psychol Sci*. 2022;17(1):239-51.
24. Nosek BA, Ebersole CR, DeHaven AC, et al. The preregistration revolution. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018;115(11):2600-6.
25. Dal-Ré R, Ioannidis JP, Bracken MB, et al. Making prospective registration of observational research a reality. *Sci Transl Med*. 2014;6(224):224cm1.
26. Axfors C, Wikström AK, Sundström Poromaa I, et al. Pre-pregnancy participation and performance in world's largest cross-country ski race as a proxy for physical exercise and fitness, and perinatal outcomes: prospective registry-based cohort study. *BJOG*. 2023;130(8):891-901.
27. Hemkens LG, Contopoulos-Ioannidis DG, Ioannidis JPA. Current use of routinely collected health data to complement randomized controlled trials: a meta-epidemiological survey. *CMAJ Open*. 2016;4(2):E132-40.
28. Benchimol EI, Smeeth L, Guttman A, et al; RECORD Working Committee. The Reporting of studies conducted using observational routinely-collected health data (RECORD) statement. *PLoS Med*. 2015;12(10):e1001885.
29. Kwakkenbos L, Imran M, McCall SJ, et al. CONSORT extension for the reporting of randomised controlled trials conducted using cohorts and routinely collected data (CONSORT-ROUTINE): checklist with explanation and elaboration. *BMJ*. 2021;373:n857.
30. Barnett AG, Wren JD. Examination of CIs in health and medical journals from 1976 to 2019: an observational study. *BMJ Open*. 2019;9(11):e032506.
31. Patel CJ, Ioannidis JPA. Placing epidemiological results in the context of multiplicity and typical correlations of exposures. *J Epidemiol Community Health*. 2014;68(11):1096-100.
32. Patel CJ, Rehkopf DH, Leppert JT, et al. Systematic evaluation of environmental and behavioural factors associated with all-cause mortality in the United States national health and nutrition examination survey. *Int J Epidemiol*. 2013;42(6):1795-810.
33. VanderWeele TJ. Outcome-wide epidemiology. *Epidemiol*. 2017;28(3):399-402.
34. Sen A, Vardaxis I, Lindqvist BH, et al. Systematic assessment of prescribed medications and short-term risk of myocardial infarction – a pharmacoepidemiology-wide association study from Norway and Sweden. *Sci Rep*. 2019;9(1):8257.
35. Lawlor DA, Tilling K, Davey Smith G. Triangulation in aetiological epidemiology. *Int J Epidemiol*. 2016;45(6):1866-86.
36. Goodman S, Dickersin K. Metabias: a challenge for comparative effectiveness research. *Ann Intern Med*. 2011;155(1):61-2.

## SUMMARY

### Registration of national health registry-based research

In medical research as a whole, frequent inaccurate or biased findings are of international concern. One measure against reporting biases is study registration before the start of data collection (preregistration), preferably together with the statistical analysis plan. This meta-research study systematically evaluated registration of Swedish observational research based on national health registries. In a random sample of registry-based observational studies published 2010–2022, very few were preregistered with a publicly available analysis plan (<1 procent). Ideas from the meta-research literature can be leveraged to strengthen the brand of Swedish registry-based observational studies and counteract reporting bias.