

Kurzfassung

Im Rahmen des Generalauftrags wurde das Thema Evaluation von Maßnahmen zur Aufwandsreduktion bei der systematischen Identifikation und der Erhebung von Confoundern bearbeitet.

Fragestellung

Ziele der vorliegenden Untersuchung sind aufbauend auf dem Arbeitspapier GA23-02:

- Prüfung von Möglichkeiten zur Aufwandsreduktion bei der systematischen Literaturrecherche für die Confounderidentifikation,
- Prüfung weiterer Möglichkeiten zur Aufwandsreduktion bei der nachfolgenden Datenerhebung (z. B. in einem Register) durch die Reduktion der Zahl der für die nicht randomisierte Studie zu erhebenden Confounder,
- Ableitung von Handlungsempfehlungen zur weiteren Aufwandsreduktion bei der systematischen Identifikation und der Erhebung von Confoundern im Sinne einer Weiterentwicklung der Handlungsempfehlungen aus dem Arbeitspapier GA23-02,

jeweils unter Berücksichtigung des potenziell damit einhergehenden Verlustes der Ergebnissicherheit.

Methoden

Aufwandsreduktion bei der Literaturrecherche für die systematische Confounderidentifikation

Im Rahmen dieses Projektes wurde anhand von 2 Anwendungsbeispielen (schubförmig remittierende multiple Sklerose [RRMS] und Mantelzell-Lymphom [MCL]) geprüft, ob ein alleiniger Rückgriff auf Sekundärliteratur (d. h. systematische Übersichten) zur Identifikation der Primärpublikationen und somit zur Confounderidentifikation genutzt werden kann und ob dies einen ausreichend sensitiven Ansatz darstellt. Hierzu wurden zunächst relevante systematische Übersichtsarbeiten identifiziert und anschließend basierend auf der Qualität der Informationsbeschaffung, Abdeckung bez. Fragestellung, Studientypen und Aktualität eine Auswahl getroffen. Die in den Übersichten eingeschlossenen Primärpublikationen wurden erfasst und die Primärpublikationen, die die Ein- und Ausschlusskriterien erfüllten, zur Extraktion der potenziellen Confounder-Variablen herangezogen. Die extrahierten Variablen wurden jeweils mit einem Referenzstandard abgeglichen. Der Referenzstandard war jeweils ein definiertes Set an Confoundern zum einen aus dem Projekt GA23-02 und zum anderen aus dem Beschluss zur Forderung einer AbD für den Wirkstoff Brexucabtagen-Autoleucel. Der potenzielle Informationsverlust wurde dargestellt. Darüber hinaus wurde anhand der

Ergebnisse der Einfluss des Studientyps, die Bedeutung der Aktualität der Recherche nach Primärstudien sowie der Einfluss eines Sättigungskriteriums geprüft. Abschließend wurde der Aufwand für die Studienidentifikation mittels bibliografischer Recherche nach Primärstudien mit der Studienidentifikation auf der Grundlage von systematischen Übersichten verglichen.

Aufwandsreduktion bei der Datenerhebung

Anhand einer orientierenden Recherche in PubMed wurde geprüft, ob in der Literatur Ansätze zur systematischen Reduktion eines Confounder-Sets basierend auf inhaltlichen Überlegungen unabhängig vom auszuwertenden Datensatz beschrieben werden.

Aufbauend auf den Untersuchungen in GA23-02 wurde geprüft, welche weiteren Möglichkeiten zur Aufwandsreduktion der Confoundererhebung bestehen. Dies wurde zum einen empirisch über den umfangreichen Datensatz zu den identifizierten potenziellen Confounder-Variablen in der Indikation RRMS untersucht. Zum anderen wurden die in der Anhörung zum vorläufigen Rapid Report A25-13 vorgebrachten Anregungen dahin gehend geprüft, ob sie weitere relevante Maßnahmen zur Aufwandsreduktion darstellen. Die als geeignet identifizierten Maßnahmen wurden auf die in GA23-02 identifizierten 28 Confounder angewendet und anhand dieses Beispiels diskutiert, welche Auswirkungen des Vorgehens auf die Ergebnissicherheit zu erwarten sind.

Ableitung von Anforderungen an eine systematische Confounderidentifikation (Handlungsempfehlungen)

Abschließend wurden anhand der gesichteten Literatur und den Ergebnissen der Untersuchungen konkrete Handlungsempfehlungen zur systematischen Identifikation und der Erhebung von Confoundern für nicht randomisierte vergleichende Studien aus GA23-02 im Sinne der Aufwandsreduktion weiterentwickelt. Hierbei wurde im Speziellen geprüft, inwieweit sich für Fragestellungen mit erwartbar weniger umfassender Studienlage (wie beispielsweise Fragestellungen der anwendungsbegleitenden Datenerhebung [AbD]) besondere Anforderungen ergeben.

Ergebnisse

Aufwandsreduktion bei der Literaturrecherche

Aus dem Beispiel MCL kann abgeleitet werden, dass bei Vorliegen aktueller, qualitativ hochwertiger systematischer Übersichten, die die gesamte Fragestellung abdecken, über die darin eingeschlossenen Studien ein Großteil der potenziell relevanten Confounder identifiziert werden kann.

Beim Beispiel RRMS konnte über die systematischen Übersichten nicht die gesamte Fragestellung abgedeckt werden und es wurde eine zusätzliche Suche nach Primärstudien für

einen Teilaspekt (Kohortenstudien für Glatirameracetat) notwendig. Es wurde deutlich, dass in dieser Situation keine Aufwandsreduktion möglich ist.

Beide Beispiele zeigen, dass der Informationsverlust am geringsten war, wenn alle verfügbaren Studientypen bzw. Quellen genutzt werden. Am Beispiel RRMS waren dies RCTs und Kohortenstudien; beim Beispiel MCL auch 1-armige Studien, da dort nur wenige andere Studientypen vorlagen.

Bei beiden Beispielen war das Heranziehen von Primärstudien mit einem Erscheinungsjahr bis 1 oder 2 Jahre vor der Erstellung des Referenzstandards notwendig, um nahezu alle potenziellen Confounder identifizieren zu können. Aus diesem Grund sollte die Recherche bei einem prospektiven Studiendesign zu Beginn der Datenerhebung – bzw. bei einem retrospektiven Studiendesign zum Zeitpunkt der Finalisierung des Studienprotokolls – nicht älter als 12 Monate sein.

Es konnte anhand des RRMS-Beispiels gezeigt werden, dass die Informationsbeschaffung über systematische Übersichten im Vergleich zum Vorgehen der externen Sachverständigen grundsätzlich zeitsparender und eine Möglichkeit zur deutlichen Aufwandsreduktion sein kann. Hier ist jedoch zu beachten, dass dies nur in Situationen möglich ist, in denen über systematische Übersichten die gesamte Fragestellung abgedeckt werden kann.

Aufwandsreduktion bei der Datenerhebung

Systematische Ansätze zur Reduktion eines Confounder-Sets

Durch die orientierende Recherche nach Publikationen zu systematischen Ansätzen zur Reduktion eines Confounder-Sets wurden 3 Publikationen identifiziert, die zumindest in Teilen dieses Thema behandeln. In diesen wurden prognostische Faktoren für den Endpunkt durch eingebundene klinische Expertinnen und Experten entsprechend ihrer Bedeutung kategorisiert und dadurch die wichtigsten Faktoren identifiziert. Diese Publikationen wurden im Abschnitt zur Relevanzbewertung der Confounder berücksichtigt. Weitere Ansätze zur Selektion von Confoundern, welche über die in der Anhörung bereits genannten Anregungen hinausgehen und nicht auf statistischen Verfahren basieren, wurden nicht gefunden.

Welche weiteren Möglichkeiten zur Aufwandsreduktion der Confoundererhebung bestehen, wurde zum einen empirisch über den umfangreichen Datensatz in der Indikation RRMS und zum anderen anhand der in der Anhörung zum vorläufigen Rapid Report A25-13 vorgebrachten Anregungen geprüft. Basierend auf dem RRMS-Datensatz konnten keine weitergehenden Kriterien, als die in der Anhörung bereits genannten, identifiziert werden.

Die folgenden Maßnahmen wurden als nicht zur systematischen Reduktion des Confounder-Sets geeignet eingeschätzt und werden daher in der Kurzfassung nicht näher beschrieben: Anlegen von Schwellenwerten hinsichtlich der Häufigkeit der Nennung in der Literatur,

Berücksichtigung der Art der Quelle sowie der Qualität der Quelle, Berücksichtigung von Korrelationen, Fokussierung auf Faktoren, die die Therapieentscheidung beeinflussen sowie der Verzicht auf instrumentelle Variablen.

Grundsätzlich ist zu beachten, dass einzelne Maßnahmen ggf. mit einem höheren Aufwand während der Planung der Studie einhergehen können, diese anschließend aber – insbesondere in einem prospektiven Studiendesign – den Aufwand der Erhebung, bspw. durch die Reduktion der Anzahl der im Register zu erhebenden Variablen, deutlich erleichtern. Insgesamt wird der Gesamtaufwand, bestehend aus Planung und Erhebung, betrachtet. Auch wenn bei den folgenden Ausführungen primär von einem prospektiven Studiendesign ausgegangen wird, gelten die daraus abgeleiteten Empfehlungen nichtsdestotrotz gleichermaßen für retrospektive Studien.

Erarbeitung gerichteter azyklischer Graphen

In mehreren Stellungnahmen wurde auf gerichtete azyklische Graphen (directed acyclic graphs [DAGs]) als Möglichkeit zur Identifikation eines Minimalsets an Confoundern und damit zur systematischen Reduktion des zu erhebenden Confounder-Sets hingewiesen.

Es wurde ein (2-teiliger) insgesamt 7,5-stündiger Workshop mit 4 praktizierenden Klinikerinnen und Klinikern durchgeführt. Zusätzlich zu den klinischen Expertinnen und Experten wurde eine Methodikerin mit Expertise in DAGs als externe Sachverständige eingebunden.

Das in GA23-02 identifizierte Confounder-Set umfasste insgesamt 28 Variablen. Die im Workshop eingebrachten begründeten Änderungen der Klinikerinnen und Kliniker führte zu einem Confounder-Set aus 31 Variablen. Mittels des DAG wurden 3 minimal ausreichende Adjustierungssets identifiziert, welche jeweils 27 Confounder umfassen. Jedes Confounder-Set für sich wäre theoretisch für eine vollständige Adjustierung ausreichend. Da jedoch in allen Sets die beiden nicht messbaren Confounder Erwartung an die Behandlung und Patientenwunsch enthalten sind, ist auch nach der Adjustierung für alle erhebbaren Confounder davon auszugehen, dass residuelles Confounding vorliegen wird.

Insgesamt wurde in dem Workshop unter Experteneinbindung ein DAG bestehend aus 31 Variablen für die vorliegende Fragestellung erstellt. Der Aufwand zur Erarbeitung des DAG wird als überschaubar eingeschätzt. Im vorliegenden Beispiel war mit 4 Confoundern zwar lediglich eine geringe Aufwandsreduktion möglich, allerdings besteht das Potenzial je nach Fragestellung bzw. Indikation eine höhere Anzahl an Confoundern einzusparen. Ein wesentlicher Vorteil der Erstellung eines DAG ist die transparente Dokumentation der zugrunde liegenden Annahmen. Unsicherheiten bezüglich getroffener Annahmen können gekennzeichnet und deren potenzielle Auswirkung auf das minimal ausreichende Adjustierungsset überprüft werden.

Relevanz der Confounder – Bewertung der Stärke des Einflusses auf die Effektschätzung

Das Ziel der zuvor beschriebenen DAG-Erstellung ist, diejenige Teilmenge der identifizierten Confounder zu ermitteln, für die mindestens adjustiert werden muss, um alle identifizierten Confounder adäquat in der Auswertung zu berücksichtigen. Die in diesem Schritt in den minimal ausreichenden Adjustierungssets identifizierten Confounder können jedoch einen deutlich unterschiedlichen Einfluss auf die Effektschätzung haben. Damit ist ein weiterer inhaltlich begründeter Ansatz ein Confounder-Set zu reduzieren, nur diejenigen Confounder auszuwählen, die den größtmöglichen Einfluss auf die Effektschätzung haben bzw. diejenigen aus dem Set zu entfernen, die den geringsten Einfluss aufweisen. Ein möglicher Ansatz sich dem Einfluss der Confounder auf die Effektschätzung anzunähern, ist, die inhaltliche Einschätzung der Relevanz der identifizierten Confounder zu ermitteln.

Um zu prüfen, wie eine Relevanzbewertung zur Reduktion von Confoundern beitragen kann, wurde im vorliegenden Projekt – analog zum Vorgehen der externen Sachverständigen in GA23-02 und den 3 identifizierten Publikationen – eine Umfrage zur Bewertung der Stärke des Einflusses der identifizierten Confounder durchgeführt. Die Bewertung erfolgte durch klinische Expertinnen und Experten mit Expertise in der entsprechenden Indikation (hier RRMS).

Ausgangspunkt für die Umfrage bildete das Ergebnis des DAG-Workshops (31 Confounder). Für jeden Confounder wurde auf einer 5-Punkt-Skala von 1 („sehr gering“) bis 5 („sehr stark“) die Stärke des Einflusses auf die Therapieentscheidung bzw. auf die Endpunkte abgefragt.

Insgesamt nahmen 18 Klinikerinnen und Klinikern an der Umfrage teil. Alle Teilnehmenden füllten die Umfrage vollständig aus. Um ein Ranking der Confounder zu ermöglichen, ist es notwendig die beiden getrennten Bewertungen (Stärke des Einflusses auf die Therapieentscheidung bzw. Endpunkte) zusammenzufassen. Hierzu gibt es verschiedene Möglichkeiten. Im Sinne eines pragmatischen Vorgehens wurde für jeden der Teilnehmenden und für jeden Confounder das arithmetische Mittel gewählt. Dies entspricht einer 1:1 Gewichtung. Das Ranking der Confounder wurde anhand des Medians vorgenommen.

Insgesamt wurde die Stärke des Einflusses von 10 der 31 Variablen durch die Klinikerinnen und Kliniker im Median mit ≥ 4 Punkten (d. h. stark oder sehr stark) bewertet. 3 Variablen wurden im Median mit ≤ 2 Punkten (d. h. gering oder sehr gering) bewertet.

Sollte eine Reduktion des über die vorherigen Schritte identifizierten Confounder-Sets notwendig sein, kann das aus der Umfrage abgeleitete Ranking der Confounder als Grundlage dienen. Hier sollte ein Cut-off gewählt werden, der sich an der erwarteten Bedeutung der Confounder orientiert. Dadurch werden diejenigen Confounder aus dem finalen Set entfernt, denen der geringste Einfluss beigemessen wird. Durch das Anlegen eines Cut-offs von ≤ 2 Punkten im Median werden diejenigen Confounder aus dem finalen Set entfernt, deren Stärke

des Einflusses als sehr gering (1 Punkt) oder gering (2 Punkte) bewertet wurde. Dies führt im vorliegenden Confounder-Set zu einer Reduktion von 3 Confoundern (Abstammung, Bildungsgrad und Art der beruflichen Tätigkeit).

Zusammenfassende Gegenüberstellung geeigneter und nicht geeigneter Maßnahmen zur Reduktion eines Confounder-Sets

Das Ziel der Reduktion eines Confounder-Sets muss immer im Kontext mit dem damit einhergehenden Verlust an Ergebnissicherheit betrachtet werden. Ein Ausschluss von Confoundern sollte deshalb immer inhaltlich begründet sein. Die Maßnahmen (Schwellenwerte, Berücksichtigung der Art oder Qualität der Quelle, Korrelationen, Fokussierung auf Faktoren die die Therapieentscheidung beeinflussen, Verzicht auf instrumentelle Variablen) haben sich als nicht zielführend für die Reduktion des Confounder-Sets erwiesen, da diese nicht ausreichend inhaltlich begründet sind.

Einzig die Erarbeitung eines DAG und ggf. die anschließende Bewertung der Confounder hinsichtlich der Stärke des Einflusses auf die Therapieentscheidung und die Endpunkte (und damit der vermuteten Stärke des Einflusses auf die Effektschätzung) stellen geeignete Maßnahmen zur systematischen und transparenten Reduktion eines Confounder-Sets dar. In einem DAG werden die der Fragestellung zugrunde liegenden Annahmen über die qualitativen kausalen Zusammenhänge explizit und damit transparent gemacht und die Reduktion basiert auf inhaltlichen Überlegungen. Auch wenn das DAG im vorliegenden Beispiel nicht zu einer relevanten Reduktion an zu erhebenden Confoundern geführt hat, ist es mindestens ein wichtiger Schritt zur Validierung des identifizierten Confounder-Sets und wird entsprechend als Maßnahme empfohlen. In anderen Fragestellungen kann mithilfe eines DAG ggf. eine relevante Reduktion an Confoundern erzielt werden.

Bei der DAG-Erstellung und der Bestimmung minimaler Adjustierungssets wird entsprechend der Methodik nicht berücksichtigt, wie stark ein Confounder auf die Therapieentscheidung bzw. den Endpunkt wirkt. Die Berücksichtigung dieser Stärke des Einflusses kann im letzten Schritt eine weitere Maßnahme zur Reduktion des Confounder-Sets darstellen. So können auf Basis der Einschätzung von klinischen Expertinnen und Experten die Confounder aus dem finalen Confounder-Set entfernt werden, denen nur ein untergeordneter Einfluss beigemessen wird. Entscheidend ist hier die Wahl des Cut-offs, der zur Reduktion des Confounder-Sets genutzt wird. Dabei ist es vertretbar, Confounder, denen nur eine sehr geringe und geringe Bedeutung beigemessen wird, aus dem finalen Confounder-Set zu entfernen. Wird die Mehrzahl an Confoundern als wichtig eingeordnet, ist keine relevante Aufwandsreduktion möglich, ohne das Risiko eines nicht abschätzbaren Verlusts an Ergebnissicherheit einzugehen. Im vorliegenden Beispiel hat die Anwendung dieses letzten Schritts ebenfalls nur zu einer sehr geringen Aufwandsreduktion hinsichtlich der Datenerhebung geführt.

Aufgrund des potenziell nur geringen Einsparpotenzials und der zusätzlichen Unsicherheiten, die dieser Schritt mit sich bringt, sollte er nur in Abhängigkeit der Anzahl an Confoundern und der für die Studie zur Verfügung stehenden Patientenzahl erfolgen. Der Schritt der Reduktion ist in Situationen nicht notwendig, in denen eine ausreichende Anzahl an Patientinnen und Patienten für die Studie zur Verfügung steht und die Anzahl identifizierter Confounder für die der durchzuführenden Studie zugrunde liegenden Datenquelle (z. B. ein klinisches Register) vertretbar ist. Letzteres ist insbesondere davon abhängig, wie viele Confounder bereits routinemäßig in der gewählten Datenquelle erhoben werden und wie viele Confounder zusätzlich für die spezifische Fragestellung in die Datenquelle aufgenommen werden müssten.

Vorschlag für die Anforderung an eine systematische Confounderidentifikation und -erhebung

Zur Evaluation von Interventionseffekten auf Basis eines nicht randomisierten Vergleichs, sollte im Rahmen der Studienplanung a priori ein Set potenzieller Confounder identifiziert werden. Hierfür wurden in GA23-02 Vorschläge für die konkreten Anforderungen an die systematische Confounderidentifikation erarbeitet (bestehend aus den 3 Schritten: Identifikation, Zusammenführung und Relevanzbewertung). Das Verfahren der systematischen Confounderidentifikation ist trotz der in GA23-02 beschriebenen Möglichkeiten zur Aufwandseinsparung ressourcenintensiv. Daher sollte im vorliegenden Arbeitspapier geprüft werden, welche weiteren Möglichkeiten zur Aufwandsreduktion bestehen, sowohl für die Confounderidentifikation als auch die zugehörige Erhebung der potenziellen Confounder. Aus diesen Gründen wurde das Verfahren im vorliegenden Projekt mit dem Ziel der Aufwandsreduktion weiterentwickelt.

Nach den in GA23-02 beschriebenen Schritten 1 zur Identifikation und 2 zur Zusammenführung sollte in einem 3. Schritt versucht werden, den Aufwand für die Confounder-Erhebung zu reduzieren. Hierzu sollten in einem 1. Teilschritt die angenommenen kausalen Zusammenhänge in einem DAG visualisiert werden. Dieser Schritt dient insbesondere der Identifikation des minimal ausreichenden Adjustierungssets. Gleichzeitig werden durch diesen Schritt die über die Literaturrecherche und die Interviews mit Klinikerinnen und Klinikern identifizierten und anschließend verdichteten Confounder-Sets validiert. Anschließend kann die Bewertung der Relevanz der Confounder durch klinische Expertinnen und Experten in einem 2. optionalen Teilschritt zur weiteren Reduktion des Confounder-Sets einbezogen werden.

Schritt 1: Identifikation

Zusätzlich zu den in GA23-02 beschriebenen Handlungsempfehlungen lassen sich aus den vorliegenden Untersuchungen die folgenden Empfehlungen ableiten: Im Sinne der Aufwandsreduktion können die in hochwertigen systematischen Übersichten enthaltenen Primärpublikationen für die Extraktion potenzieller Confounder-Variablen verwendet werden,

sofern durch die systematischen Übersichten die gesamte Fragestellung abgedeckt wird. Der Recherchezeitpunkt nach systematischen Übersichten bzw. Primärstudien sollte dabei nicht älter als 12 Monate sein. Bei der Extraktion aus Primärpublikationen wird die Anwendung eines Sättigungskriteriums von 10 (d. h. 10 konsekutive Publikationen ohne neu-identifizierte Confounder-Variable) empfohlen.

Schritt 2: Zusammenführung

Die Handlungsempfehlungen für die Zusammenführung der im 1. Schritt identifizierten Variablen sind dem Arbeitspapier GA23-02 zu entnehmen.

Schritt 3: Reduktion

Die im Arbeitspapier GA23-02 als 3. Schritt beschriebene Relevanzbewertung wird durch die folgenden Handlungsempfehlungen ersetzt: Für einen systematischen und transparenten Ansatz der Reduktion zu erhebender Confounder sollten unter Einbindung klinischer Expertinnen und Experten ein oder mehrere minimal ausreichende Adjustierungssets mittels gerichteter azyklischer Graphen erarbeitet werden. Es wird empfohlen, diese in einem Präsenz-Workshop mit einem Team aus mindestens 1 methodischen und 3 klinischen Expertinnen und Experten zu erarbeiten. Weggelassene Pfeile im Sinne eines fehlenden Einflusses auf die Therapieentscheidung oder Endpunkte müssen begründet werden. Annahmen für einen fehlenden kausalen Zusammenhang zwischen den einzelnen Confoundern müssen mindestens in tabellarischer Form transparent dokumentiert werden. Im Bericht zur Confounderidentifikation muss das finale DAG bzw. die finalen DAGs inkl. Modell-Code für das DAG aus der zur Erstellung verwendeten Software und Matrix abgebildet werden. Die Workshop-Teilnehmenden sollten namentlich benannt und potenzielle Interessenkonflikte offengelegt werden. Für die weitere Reduktion des finalen Confounder-Sets kann die Stärke des Einflusses sowohl auf die Therapieentscheidung als auch auf die Endpunkte einbezogen werden. Diese kann mithilfe einer Umfrage bei Klinikerinnen und Klinikern ermittelt werden.

Fazit

Das Verfahren der systematischen Confounderidentifikation ist ressourcenintensiv. Jedoch bestehen Möglichkeiten zur Aufwandsreduktion sowohl für die Confounderidentifikation als auch ggf. die zugehörige Erhebung der Confounder.

Anhand des RRMS-Beispiels konnte gezeigt werden, dass die Informationsbeschaffung für die Confounderidentifikation über systematische Übersichten im Vergleich zu einer Recherche nach Primärstudien grundsätzlich zeitsparender und eine Möglichkeit zur deutlichen Aufwandsreduktion sein kann. Hier ist jedoch zu beachten, dass dies nur in Situationen möglich ist, in denen über systematische Übersichten die gesamte Fragestellung abgedeckt werden kann. Die entsprechende Recherche für die Confounderidentifikation sollte bei einem

prospektiven Studiendesign zu Beginn der Datenerhebung – bzw. bei einem retrospektiven Studiendesign zum Zeitpunkt der Finalisierung des Studienprotokolls – nicht älter als 12 Monate sein.

Als geeignete Möglichkeiten zur Aufwandsreduktion bei der Erhebung von Confoundern erwiesen sich:

- die Erarbeitung eines DAG mit klinischen Expertinnen und Experten und
- die anschließende Bewertung der Relevanz der Confounder durch klinische Expertinnen und Experten.

Mithilfe von DAGs kann systematisch und transparent ermittelt werden, für welche Teilmenge der identifizierten Confounder mindestens adjustiert werden muss, um alle identifizierten Confounder adäquat in der Auswertung zu berücksichtigen. Auch wenn die für die DAG-Erarbeitung getroffenen Annahmen der Expertengruppe nicht überprüfbar sind, liefern DAGs dennoch eine transparente und nachvollziehbare Begründung für das Weglassen einzelner Confounder.

Sollte eine weitere Reduktion der Confounder-Liste notwendig sein (z. B. aufgrund einer hohen Zahl identifizierter Confounder bei nur geringer für die Analysen zur Verfügung stehender Fallzahl), wird empfohlen, diese Reduktion anhand der von klinischen Expertinnen und Experten angenommenen Stärke des Einflusses auf die Therapieentscheidung bzw. die Endpunkte vorzunehmen. Alle Confounder, die im minimal ausreichenden Adjustierungsset enthalten sind, und denen nur ein untergeordneter Einfluss beigemessen wird, können aus dem finalen Confounder-Set entfernt werden. Wird die Mehrzahl an Confoundern als wichtig eingeordnet, ist keine relevante Aufwandsreduktion möglich ohne das Risiko eines nicht abschätzbaren Verlusts an Ergebnissicherheit einzugehen.

Die beschriebenen Maßnahmen zur Aufwandsreduktion können in das im Arbeitspapier GA23-02 vorgeschlagene Verfahren zur systematischen Confounderidentifikation integriert werden. Dieses setzt sich nun aus den folgenden Schritten zusammen:

- 1) Confounderidentifikation bestehend aus einer systematischen Literaturrecherche und aus Interviews mit klinischen Expertinnen und Experten,
- 2) Zusammenführung von Confounder-Variablen, welche ein inhaltlich gleiches Konstrukt messen oder sich inhaltlich überlappen,
- 3) Reduktion des zuvor identifizierten Confounder-Sets in 2 Teilschritten:
 - a) Identifikation eines minimal ausreichenden Adjustierungssets mithilfe eines DAG und unter Einbindung klinischer Expertinnen und Experten

- b) Ausschluss von Confoundern untergeordneter Relevanz auf Basis der Einschätzung durch klinische Expertinnen und Experten (optional)

Die Durchführung dieser Schritte ist dabei vollumfänglich zu dokumentieren.

Um in einer nicht randomisierten vergleichenden Studie die Verzerrung durch Confounding möglichst zu minimieren, ist eine systematische Confounderidentifikation erforderlich. Dennoch verbleibt in jedem Fall eine Unsicherheit, ob eine nahezu unverzerrte Effektschätzung durch die im minimal ausreichenden Adjustierungsset identifizierten und durch die Bewertung der Relevanz ausgewählten Confounder erreicht werden kann. Nicht bekannte Confounder ebenso wie nicht messbare Confounder bleiben ein ungelöstes Problem, sodass in nicht randomisierten vergleichenden Studien nur bei hinreichend großen Effekten bspw. ein Zusatznutzen einer Therapie ableitbar ist. Eine sinnvolle Alternative ist einzig die Durchführung einer randomisierten vergleichenden Studie für die keine Confounderidentifikation und -kontrolle erforderlich ist. Registerbasierte RCTs verbinden dabei verschiedene Vorteile, erstens diejenigen der Randomisierung und zweitens diejenigen der Nutzung versorgungsnaher Daten in einer bestehenden Infrastruktur.