Methodisch anspruchsvolle heterogene Evidenz in kritisch kranken Patienten

Von der Medizinischen Fakultät
der Rheinisch-Westfälischen Technischen Hochschule Aachen
zur Erlangung des akademischen Grades
einer Doktorin der Theoretischen Medizin
genehmigte Dissertation

vorgelegt von

Kelly Ansems, geb. Waagmeester, M.Sc.

aus

Dronten (Niederlande)

Berichter: Univ.-Prof. Dr. rer. medic. Carina Benstöm, M. Sc.
apl. Prof. Dr. rer. medic. Christian Bleilevens

Tag der mündlichen Prüfung : 14 . 07 . 2026

Diese Dissertation ist auf den Internetseiten der Universitätsbibliothek online verfügbar

„Für diejenige, die immer stolz an meiner Seite waren.“

Publikationen zur Dissertation

1. Ansems K, Grundeis F, Dahms K, Mikolajewska A, Thieme V, Piechotta V, Metzendorf MI, Stegemann M, Benstoem C, Fichtner F. Remdesivir for the treatment of COVID-19. Cochrane Database of Systematic Reviews 2021;(8):CD014962.

2. Ansems K, Steinfeld E, Skoetz N, Aleksandrova E, Metzendorf MI, Breuer T, Benstoem C, Dohmen S. Early versus late tracheostomy in people with multiple trauma. Cochrane Database of Systematic Reviews 2025;(8):CD015932.

Inhaltsverzeichnis

Publikationen zur Dissertation II

Inhaltsverzeichnis III

Abkürzungsverzeichnis V

Abbildungsverzeichnis VII

Tabellenverzeichnis IX

1 Einleitung 1

1.1 Kritisch kranke Patienten als besondere Studienpopulation 1
1.2 Evidenzsynthese in der Intensivmedizin 2
1.3 Die Cochrane-Methodik als Rahmen 3

2 Zielsetzung 5

3 Material und Methoden 6

3.1 Studiendesign: Systematischer Review nach Cochrane-Standard 6
3.2 Studiencharakteristika 7
3.2.1 Studientypen 7
3.2.2 Population 7
3.2.3 Interventionen 8
3.2.4 Endpunkte 8
3.3 Literaturrecherche 9
3.4 Datenerhebung und Analyse 10
3.4.1 Studienauswahl 10
3.4.2 Datenextraktion und Datenmanagement 10
3.4.3 Risikobewertung der eingeschlossenen Studien 11
3.4.4 Maße des Behandlungseffekts 11
3.4.5 Analyseeinheit 12
3.4.6 Umgang mit fehlenden Daten 13
3.4.7 Bewertung von Reporting Bias 13
3.4.8 Synthesemethoden 13
3.4.9 Untersuchung von Heterogenität und Subgruppenanalysen 14
3.4.10 Sensitivitätsanalysen 15
3.4.11 Bewertung der Evidenzsicherheit 16
3.4.12 Methoden für zukünftige Aktualisierungen 16
3.4.13 Einbeziehung von Betroffenen 17

4 Ergebnisse 18

4.1 Ergebnisse des Remdesivir-Reviews 18
4.1.1 Ergebnisse der Literaturrecherche 18

4.1.2 Eingeschlossene Studien ... 20
4.1.3 Studiencharakteristika ... 23
4.1.3.1 Studientypen ... 23
4.1.3.2 Population ... 24
4.1.3.3 Interventionen ... 26
4.1.3.4 Endpunkte ... 27
4.1.4 Risikobewertung der eingeschlossenen Studien ... 27
4.1.5 Effekte der Interventionen ... 30
4.1.5.1 Kritische Endpunkte ... 33
4.1.5.2 Wichtige Endpunkte ... 34
4.1.6 Subgruppenanalysen ... 38
4.1.7 Sensitivitätsanalysen ... 40
4.2 Ergebnisse des Tracheostomie-Reviews ... 41
4.2.1 Ergebnisse der Literaturrecherche ... 41
4.2.2 Eingeschlossene Studien ... 43
4.2.3 Studiencharakteristika ... 49
4.2.3.1 Studientypen ... 49
4.2.3.2 Population ... 50
4.2.3.3 Interventionen ... 51
4.2.3.4 Endpunkte ... 52
4.2.4 Risikobewertung ... 53
4.2.5 Effekte der Interventionen ... 56
4.2.5.1 Kritische Endpunkte ... 60
4.2.5.2 Wichtige Endpunkte ... 62
4.2.6 Subgruppenanalyse ... 65
4.2.7 Sensitivitätsanalysen ... 69

5 Diskussion ... 71

5.1 Heterogenität als übergreifende methodische Herausforderung ... 71
5.2 Grenzen der Evidenzsynthese ... 73
5.2.1 Konkurrierendes Ereignis Tod und fehlende Outcome-Standardisierung ... 73
5.2.2 Unpoolierbare Daten und eingeschränkte Metaanalysefähigkeit ... 74
5.3 Einbindung nicht-Randomisierter Studien: Chancen und Risiken ... 74
5.4 GRADE unter erschwerten Bedingungen ... 75
5.5 Limitationen ... 76
5.6 Implikationen für Forschung und Leitlinienentwicklung ... 77

6 Zusammenfassung ... 79

Literaturverzeichnis ... 81

Abkürzungsverzeichnis

ARDS	Engl. Acute respiratory distress syndrome Deu. Akutes Atemnotsyndrom
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
CENTRAL	Cochrane Central Register of Controlled Trials
COMET	Core Outcome Measures in Effectiveness Trials
COVID-19	Coronavirus-Krankheit-2019
DGU	Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie
ECMO	Engl. Extracorporeal membrane oxygenation Deu. extrakorporale Membranoxygenierung
GOSE	Glasgow Outcome Score-Extended
GRADE	Grading of recommendations assessment, development and evaluation
HR	Hazard Ratio
ICU	Intensivstation
ISS	Injury Severity Score
IQR	Interquartilsabstand
KI	Konfidenzintervall
MD	mittlere Differenz
MERS	Nahost-Atemwegssyndrom
NRSIs	Nicht-randomisierte Interventionsstudien
OR	Odds Ratios
PCR	Engl. Polymerase Chain Reaction Deu. Polymerase-Kettenreaktion
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie
RevMan	Review Manager
RoB 2	Risk of bias 2-tool
RD	Risikodifferenz
RR	Risikoverhältnis
SARS	Schweres akutes respiratorisches Syndrom
SARS-CoV-2	Schweres akutes respiratorisches Syndrom coronavirus-2

SMD	standardisierte mittlere Differenz
SWiM	Synthese ohne Meta-analyse
VAP	beatmungsassoziierte Pneumonie
vs.	Versus
WHO ICTRP	World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform

Abbildungsverzeichnis

Alle Abbildungen, die nicht vom Autor selbst erstellt wurden, sind entnommen aus oder adaptiert nach Ansems et al. (2021) bzw. Ansems et al. (2025)

Remdesivir-Review (Ansems et al. 2021)

Abbildung 1: PRISMA-Flussdiagramm – Remdesivir-Review..... 19
Abbildung 2: Verzerrungsrisiko als Traffic-Light-Diagramm der eingeschlossenen Studien – Remdesivir-Review 28
Abbildung 3: Verzerrungsrisiko dargestellt als prozentualer Anteil der Studien-Outcome-Kombinationen – Remdesivir-Review..... 28
Abbildung 4: Forest Plot – Gesamtmortalität bis Tag 28..... 34
Abbildung 5: Forest plot - klinische Verschlechterung, neuer Bedarf an maschineller Beatmung jeder Form 35
Abbildung 6: Forest plot - klinische Verschlechterung, neuer Bedarf an invasiver maschineller Beatmung 36
Abbildung 7: Forest plot - klinische Verschlechterung, neuer Bedarf an nicht-invasiver Beatmung oder High-Flow-Sauerstoff 36
Abbildung 8: Forest plot - klinische Verschlechterung, neuer Bedarf an Sauerstoff per Maske oder Nasenbrille. 37
Abbildung 9: Forest plot - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bis Tag 28 37
Abbildung 10: Forest plot - unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrades bis Tag 28 38
Abbildung 11: Forest Plot – Gesamtmortalität bis Tag 28, Subgruppenanalyse nach Beatmungsstatus bei Studieneinschluss 39

Tracheostomie-Review (Ansems et al. 2025)

Abbildung 12: PRISMA-Flussdiagramm – Tracheostomie-Review..... 42
Abbildung 13: Verzerrungsrisiko als Traffic-Light-Diagramm der eingeschlossenen Studien - RCT..... 53
Abbildung 14: Verzerrungsrisiko als Traffic-Light-Diagramm der eingeschlossenen Studien - NRSIs..... 54
Abbildung 15: Verzerrungsrisiko dargestellt als prozentualer Anteil der Studien-Outcome-Kombinationen..... 54

Abbildung 16: Forest Plot – Gesamtmortalität beim längsten Follow-up 60
Abbildung 17: Forest Plot – Gesamtmortalität bis sechs Monate 60
Abbildung 18: Forest Plot – Gesamtmortalität bis sechs Monate 61
Abbildung 19: Forest Plot – Krankenhaussterblichkeit 61
Abbildung 20: Forest Plot – Krankenhaussterblichkeit. 61
Abbildung 21: Forest Plot – Mortalität bis Tag 28 62
Abbildung 22: Forest Plot – ICU-Verweildauer 62
Abbildung 23: Forest Plot – ICU-Verweildauer 63
Abbildung 24: Forest Plot – ICU-Verweildauer 63
Abbildung 25: Forest Plot – Rate pulmonaler Komplikationen – Pneumonie 64
Abbildung 26: Forest Plot – Rate pulmonaler Komplikationen – VAP 64
Abbildung 27: Forest Plot – Rate pulmonaler Komplikationen – Pneumonie 65
Abbildung 28: Forest Plot – Rate pulmonaler Komplikationen - Pneumonie, Subgruppenanalyse nach Tracheostomiezeitpunkt 68

Tabellenverzeichnis

Alle Tabellen, die nicht vom Autor selbst erstellt wurden, sind entnommen aus oder adaptiert nach Ansems et al. (2021) bzw. Ansems et al. (2025)

Tabelle 1: Übersicht der eingeschlossenen Studien – Remdesivir-Review 20
Tabelle 2: Summary of Findings Tabelle – Remdesivir-Review 31
Tabelle 3: Übersicht der eingeschlossenen Studien A-G – Tracheostomie-Review.....43
Tabelle 4: Übersicht der eingeschlossenen Studien K-R – Tracheostomie-Review.....45
Tabelle 5: Übersicht der eingeschlossenen Studien S-Z – Tracheostomie-Review 47
Tabelle 6: Summary of Findings Tabelle – Tracheostomie-Review 57
Tabelle 7: Kernergebnisse der NRSIs - Tracheostomie-Review 58

1 Einleitung

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird in dieser Arbeit die männliche Form verwendet. Sie bezieht sich gleichermaßen auf Personen aller Geschlechter.

1.1 Kritisch kranke Patienten als besondere Studienpopulation

Die Intensivmedizin versorgt Patienten in lebensbedrohlichen Zuständen, die eine kontinuierliche Überwachung und oft maschinelle Unterstützung vitaler Organfunktionen erfordern. Die klinische Relevanz dieser Versorgungsebene lässt sich anhand der beiden dieser Promotionsschrift zugrunde liegenden Krankheitsbilder konkret belegen.

Bei Patienten mit severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) -Infektion war die Intensivpflichtige Versorgung für einen erheblichen Anteil der Hospitalisierten erforderlich (Ansems et al. 2021). In Deutschland erhielten 17% der hospitalisierten Coronavirus-Krankheit-2019 (COVID-19) -Patienten eine maschinelle Beatmung; die Sterblichkeit betrug bei beatmeten Patienten bis zu 53% (Karagiannidis et al. 2020). Bei Polytraumapatienten zeigt das TraumaRegister DGU der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie, dass 83% aller Traumapatienten auf einer Intensivstation (ICU) aufgenommen werden und 34,8% eine maschinelle Beatmung erhalten (Ansems et al. 2025).

Diese Zahlen illustrieren zugleich eine zentrale methodische Herausforderung: Innerhalb beider Patientenpopulationen variiert die Erkrankungsschwere erheblich, was die Vergleichbarkeit der eingeschlossenen Studien einschränkt und die Evidenzsicherheit nach grading of recommendations assessment, development and evaluation (GRADE) in beiden Reviews durchgehend begrenzt. Bei COVID-19-Patienten reichte die Erkrankungsschwere von der Hospitalisation ohne Sauerstoffbedarf bis zur invasiven maschinellen Beatmung. Bei Polytrauma-Patienten stellen die Heterogenität der Verletzungsmuster sowie die unterschiedlichen Referenzzeitpunkte für die Messung klinisch relevanter Intervalle, beispielsweise der Tracheostomiezeitpunkt ab Intubation, ab Krankenhausaufnahme oder ab dem Trauma selbst, zusätzliche Herausforderungen dar (Ansems et al. 2025).

Diese Promotionsarbeit arbeitet beide klinischen Fragestellungen mittels Cochrane-konformer systematischer Übersichtsarbeiten auf: den Einsatz von Remdesivir bei hospitalisierten COVID-19-Patienten sowie den optimalen Zeitpunkt der Tracheostomie bei Polytraumapatienten auf der Intensivstation.

1.2 Evidenzsynthese in der Intensivmedizin

Systematische Übersichtsarbeiten und Meta-Analysen gelten als höchste Evidenzstufe in der klinischen Forschung, da sie die verfügbare Literatur systematisch zusammenfassen, bewerten und quantitativ synthetisieren. Ihr Potenzial liegt in der Möglichkeit, durch Bündelung von Einzelstudien präzisere Schätzungen des Behandlungseffekts zu erzielen. In der Intensivmedizin wird dieses Potenzial jedoch durch eine Reihe struktureller Limitationen erheblich beschränkt.

Eine zentrale Herausforderung ist die Heterogenität der verfügbaren Evidenz. Heterogenität bezeichnet dabei die Unterschiedlichkeit zwischen Studien auf mehreren Ebenen: auf Interventionsebene, beispielsweise durch variierende Definitionen des Behandlungszeitpunkts oder -regimes, sowie auf Endpunktebene durch unterschiedliche Endpunkte, Messzeitpunkte und Messinstrumente. Diese Vielschichtigkeit erschwert die direkte Vergleichbarkeit von Studien und begrenzt die Möglichkeiten zur quantitativen Synthese.

Eine besondere Form dieser Outcome-Heterogenität ist die fehlende Standardisierung patientenrelevanter Endpunkte. Patientenrelevante Endpunkte wie Lebensqualität fehlen dabei besonders häufig, da Intensivpatienten oft sediert oder beatmet sind und standardisierte Selbstauskunftsinstrumente nicht ausfüllen können (Ansems et al. 2021; Ansems et al. 2025).

Eine weitere Herausforderung stellt das Phänomen konkurrierender Ereignisse dar. In Studien mit kritisch kranken Patienten ist der Tod ein konkurrierendes Ereignis für nahezu alle klinischen Statusendpunkte: Ein Patient, der verstirbt, kann keine maschinelle Beatmung mehr benötigen und sich in keiner klinischen Statusskala mehr verändern. Wird dies methodisch nicht angemessen berücksichtigt, entstehen fehlende Werte mit systematischem Einfluss auf die Ergebnisschätzung (Ansems et al. 2021).

Schließlich stellt die Heterogenität verfügbarer Studiendesigns eine eigenständige Herausforderung dar. Der methodische Goldstandard für die Bewertung therapeutischer Interventionen ist die randomisierte kontrollierte Studie (RCT), da die zufällige Zuteilung zu Interventions- und Kontrollgruppen eine vergleichbare Verteilung bekannter und unbekannter Störgrößen gewährleistet.

Nicht für alle klinischen Fragestellungen in der Intensivmedizin stehen jedoch ausreichend RCTs zur Verfügung, sei es aus ethischen, logistischen oder praktischen Gründen. In solchen Situationen müssen nicht-randomisierte Interventionsstudien (NRSIs) einbezogen werden (Reeves et al. 2023). NRSIs vergleichen Interventionen ohne vorherige Randomisierung, etwa in retrospektiven Registerstudien oder prospektiven Kohortenstudien. Ihr wesentlicher methodischer Nachteil liegt im Risiko des Confoundings: Da Patienten nicht zufällig einer Behandlung zugeteilt werden, können systematische Unterschiede in prognostisch relevanten Ausgangsmerkmalen die Ergebnisse verzerren und die Interpretation des Behandlungseffekts erheblich erschweren.

1.3 Die Cochrane-Methodik als Rahmen

Die Cochrane Collaboration hat einen international anerkannten methodischen Rahmen für systematische Übersichtsarbeiten entwickelt, der sowohl die Durchführung als auch die Berichterstattung von Reviews standardisiert und damit deren Qualität und Reproduzierbarkeit sichert (Higgins et al. 2024). Das Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions bildet die methodische Grundlage für alle in dieser Arbeit beschriebenen Prozesse (Higgins et al. 2024).

Der Prozess beginnt mit einem vorregistrierten oder vorab publizierten Protokoll, das die Fragestellung, Einschlusskriterien, Endpunktdefinitionen und geplante Analysemethoden festlegt, bevor die Literatursuche beginnt. Auf dieser Grundlage erfolgt eine umfassende Suchstrategie, die mehrere bibliographische Datenbanken durchsucht. Ziel ist es, alle relevanten Studien zu identifizieren und damit einen Selektionsbias durch unvollständige Literaturerfassung zu minimieren. Die Studienauswahl erfolgt in zwei Phasen: Titel-Abstract-Screening

und anschließende Volltextbewertung. Das Screening wird von mindestens zwei unabhängigen Reviewern durchgeführt. Dieses Vier-Augen-Prinzip gilt ebenso für die Datenextraktion. Unstimmigkeiten zwischen den Reviewern werden durch Diskussion oder Hinzuziehen einer dritten Person gelöst und dokumentiert.

Ein weiteres zentrales Element der Cochrane-Methodik ist die strukturierte Bewertung des Verzerrungsrisikos der eingeschlossenen Studien. Je nach Studiendesign kommen hierfür unterschiedliche validierte Instrumente zum Einsatz. Für RCTs das Risk of Bias 2-Tool (RoB 2), für NRSIs das ROBINS-I-Tool (Higgins et al. 2024).

Liegen ausreichend vergleichbare Daten vor, werden die Ergebnisse der eingeschlossenen Studien in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst. Das Ergebnis ist ein gepoolter Effektschätzer, ein statistischer Schätzwert für die Wirkung einer Intervention, beispielsweise ein Risikoverhältnis oder eine mittlere Differenz. Dabei wird der Heterogenität zwischen Studien methodisch Rechnung getragen. Ist eine Poolung nicht möglich, weil Studien unterschiedliche Endpunktdefinitionen verwenden, werden die Ergebnisse narrativ dargestellt.

Die aus den eingeschlossenen Studien abgeleiteten Erkenntnisse werden als Evidenz bezeichnet. Abschließend wird diese Evidenz nach dem GRADE-Ansatz bewertet, der transparent und nachvollziehbar einschätzt, wie viel Vertrauen in einen Effektschätzer gerechtfertigt ist. Die GRADE-Bewertung bildet die Grundlage für klinische und forschungsbezogene Schlussfolgerungen (Ansems et al. 2021; Ansems et al. 2025).

2 Zielsetzung

Die vorliegende Promotionsschrift verfolgt das Ziel, methodisch anspruchsvolle heterogene Evidenz in der Intensivmedizin anhand zweier publizierter Cochrane Reviews systematisch aufzuarbeiten und die damit verbundenen methodischen Herausforderungen zu reflektieren.

Publikation I:

Ansems K et al. (2021): *Remdesivir for the treatment of COVID-19.*

Zielsetzung: die Wirkungen von Remdesivir im Vergleich zu Placebo oder alleiniger Standardversorgung auf klinische Endpunkte bei hospitalisierten Patienten mit SARS-CoV-2-Infektion zu bewerten sowie die Aktualität der Evidenz durch einen Living-Systematic-Review-Ansatz kontinuierlich zu gewährleisten.

Publikation II:

Ansems K et al. (2025): *Early versus late tracheostomy in people with multiple trauma.*

Zielsetzung: den Nutzen und Schaden einer frühen Tracheostomie im Vergleich zu einer späten Tracheostomie bei erwachsenen Polytraumapatienten auf der Intensivstation zu bewerten.

3 Material und Methoden

Beide Publikationen, auf denen diese Promotionsschrift basiert, wurden als systematische Interventions-Reviews nach dem Standard der Cochrane Collaboration durchgeführt (Higgins et al. 2024). Die im Folgenden beschriebene Methodik gilt für beide Reviews gemeinsam; wo relevante Unterschiede bestehen, werden diese explizit ausgewiesen.

3.1 Studiendesign: Systematischer Review nach Cochrane-Standard

Der Cochrane-Standard umfasst ein vorregistriertes oder vorab publiziertes Protokoll, eine systematische Literatursuche, sowie eine zweiphasige Literatursichtung, Datenextraktion und Risikobewertung, jeweils nach dem Vier-Augen-Prinzip, sowie eine transparente Bewertung der Evidenzsicherheit nach GRADE (Higgins et al. 2024). Alle in dieser Arbeit beschriebenen Schritte folgen diesem Rahmen.

Die klinische Fragestellung beider Reviews wurde anhand des PICO-Schemas strukturiert, das die vier Kernelemente einer systematischen Übersichtsarbeit definiert: die Zielpopulation (Population), die untersuchte Intervention (Intervention), die Vergleichsintervention (Comparison) sowie die zu messenden Endpunkte (Outcome). Dieses Schema bildet die Grundlage für die Formulierung der Einschlusskriterien und die Entwicklung der Suchstrategie.

Für den Remdesivir-Review (Ansems et al. 2021) wurde das Protokoll am 26. Februar 2021 in PROSPERO vorregistriert (CRD42021238065). Da die Evidenzlage zu Remdesivir bei COVID-19 zum Zeitpunkt der Publikation einem raschen Wandel unterlag, wurde dieser Review als Living Systematic Review konzipiert, der eine kontinuierliche Aktualisierung der Evidenz ermöglicht. Für den Tracheostomie-Review (Ansems et al. 2025) wurde das Protokoll vorab in Issue 5, 14. Mai 2024 der Cochrane Database of Systematic Reviews publiziert (DOI: 10.1002/14651858.CD015932).

3.2 Studiencharakteristika

3.2.1 Studientypen

In beiden Reviews wurden ausschließlich Studien an erwachsenen Menschen eingeschlossen. Tierstudien, In-vitro-Studien und pharmakokinetische Studien wurden nicht berücksichtigt. Volltextpublikationen, Preprints sowie Ergebnisse aus klinischen Studienregistern wurden eingeschlossen, ohne sprachliche Einschränkungen.

Für den Remdesivir-Review (Ansems et al. 2021) wurden ausschließlich RCTs eingeschlossen, da dieses Studiendesign bei angemessener Durchführung die beste Evidenz für experimentelle Therapien in kontrollierten Settings liefert. NRSIs sowie Beobachtungsstudien, wurden ausgeschlossen. Zusätzlich wurden Kongressabstracts und persönliche Kommunikation mit Studienautoren eingeschlossen, sofern ausreichende Informationen vorlagen.

Für den Tracheostomie-Review (Ansems et al. 2025) wurden RCTs, Quasi-RCTs und Cluster-RCTs eingeschlossen. Da aufgrund der klinischen und ethischen Rahmenbedingungen nur wenige RCTs zu erwarten waren, wurden zusätzlich NRSIs eingeschlossen, darunter prospektive und retrospektive Kohortenstudien sowie Fall-Kontroll-Studien. Studien, die ausschließlich als Abstract vorlagen, wurden ausgeschlossen.

3.2.2 Population

In beiden Reviews wurden ausschließlich erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) eingeschlossen, ohne Einschränkungen hinsichtlich Geschlechtes, Ethnizität oder Erkrankungsschwere. Studien mit gemischten Populationen waren einschlussfähig, sofern separate Daten für die jeweilige Zielpopulation verfügbar waren, entweder in der Publikation selbst oder durch Kontaktaufnahme mit den Studienautoren.

Für den Remdesivir-Review (Ansems et al. 2021) wurden Patienten mit bestätigter COVID-19-Diagnose eingeschlossen. Studien zu anderen Coronavirus-Erkrankungen wie Schweres akutes respiratorisches Syndrom (SARS) oder Nahost-Atemwegssyndrom (MERS) sowie zu anderen Viruserkrankungen wie Ebola wurden ausgeschlossen.

Für den Tracheostomie-Review (Ansems et al. 2025) wurden Patienten mit Polytrauma auf der Intensivstation eingeschlossen. Polytrauma wurde primär nach der New-Berlin-Definition definiert sowie als Vorliegen von zwei oder mehr schweren traumatischen Verletzungen in mindestens zwei Körperregionen, von denen mindestens eine lebensbedrohlich ist. Bei unzureichender Beschreibung der Studienpopulation wurde ein ISS von 18 oder höher als Einschlusskriterium verwendet. Ausgeschlossen wurden Studien mit isolierten Traumata wie isoliertem Schädel-Hirn-Trauma, Verbrennungen oder Rippenfrakturen. Ausgeschlossen wurden zudem Studien mit Patienten, bei denen eine sofortige Tracheostomie aufgrund der Art und Lokalisation des Traumas erforderlich war. In diesen Fällen war der Tracheostomiezeitpunkt keine modifizierbare Variable, sodass kein Vergleich zwischen früher und später Tracheostomie möglich war.

3.2.3 Interventionen

Für den Remdesivir-Review (Ansems et al. 2021) wurde Remdesivir zur Behandlung einer SARS-CoV-2-Infektion als Intervention definiert, verglichen mit Placebo oder alleiniger Standardversorgung.

Für den Tracheostomie-Review (Ansems et al. 2025) wurde frühe Tracheostomie als Intervention definiert, verglichen mit später Tracheostomie. Alle studiendefinierten Zeitgrenzen waren einschlussfähig, unabhängig von der verwendeten Tracheostomietechnik. Als Hauptvergleich galt frühe Tracheostomie (weniger als 10 Tage nach Intubation) versus späte Tracheostomie (10 Tage oder später).

3.2.4 Endpunkte

In beiden Reviews war die Gesamtmortalität der kritische Endpunkt. Wichtige Endpunkte in beiden Reviews umfassten ICU- und Krankenhausverweildauer, Lebensqualität sowie unerwünschte Ereignisse.

Für den Remdesivir-Review (Ansems et al. 2021) wurden die Endpunkte in Übereinstimmung mit der „Core Outcome Measures in Effectiveness Trials“ (COMET)-Initiative für COVID-19-Patienten sowie den Prioritäten des deutschen Leitlinienpanels festgelegt. Weitere wichtige Endpunkte waren klinische Verbesserung und Verschlechterung gemessen am Beatmungsbedarf,

Viruselimination sowie schwerwiegende unerwünschte Ereignisse.

Für den Tracheostomie-Review (Ansems et al. 2025) wurden die Endpunkte auf Basis des Core Outcome Sets für beatmungspflichtige Intensivpatienten festgelegt. Weitere wichtige Endpunkte waren pulmonale Komplikationen sowie die Zeit von der Tracheostomie bis zur Dekanülierung.

3.3 Literaturrecherche

Die Literaturrecherche wurde in beiden Reviews von einer erfahrenen medizinischen Informationsspezialistin durchgeführt, ohne sprachliche Einschränkungen. Ergänzend wurden in beiden Reviews Referenzlisten eingeschlossener Studien und systematischer Übersichtsarbeiten gescreent sowie Preprint-Server über Europe PubMed Central auf nachträgliche Korrekturen oder Aktualisierungen geprüft.

Für den Remdesivir-Review (Ansems et al. 2021) wurden das Cochrane COVID-19 Study Register, das Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) (monatliche Aktualisierungen), PubMed (tägliche Aktualisierungen), Embase.com (wöchentliche Aktualisierungen), ClinicalTrials.gov (tägliche Aktualisierungen), World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform (WHO ICTRP) (wöchentliche Aktualisierungen) und medRxiv (wöchentliche Aktualisierungen) umfasst, sowie Web of Science und die WHO COVID-19 Global Literature on Coronavirus Disease durchsucht. Das Datum der letzten Datenbanksuche war der 16. April 2021. Zusätzlich wurden Studienautoren kontaktiert, um ergänzende Informationen zu den eingeschlossenen Studien zu erhalten.

Für den Tracheostomie-Review (Ansems et al. 2025) wurden CENTRAL, MEDLINE, Web of Science, ClinicalTrials.gov und WHO ICTRP von Datenbankbeginn bis zum 15. März 2024 durchsucht. Embase wurde nicht separat durchsucht, da in Embase indexierte RCTs prospektiv über einen hochsensitiven Screening Prozess in CENTRAL aufgenommen werden. Ergänzend wurden Fachexperten kontaktiert.

3.4 Datenerhebung und Analyse

3.4.1 Studienauswahl

Die Studienauswahl erfolgte in beiden Reviews zweiphasig und wurde mithilfe der Covidence-Software durchgeführt (Covidence 2024). Zunächst screeneten zwei Reviewer unabhängig voneinander Titel und Abstracts aller identifizierten Treffer. Anschließend wurden potenziell einschlussfähige Studien im Volltext bewertet. Unstimmigkeiten zwischen den Reviewer wurden durch Diskussion oder Hinzuziehen einer dritten Person gelöst. Ausgeschlossene Studien wurden mit Begründung dokumentiert. Der gesamte Selektionsprozess wurde in einem PRISMA-Flussdiagramm festgehalten.

3.4.2 Datenextraktion und Datenmanagement

Die Datenextraktion erfolgte in beiden Reviews gemäß den Cochrane-Richtlinien, unabhängig und in Duplikaten durch mindestens zwei Reviewer. Unstimmigkeiten wurden durch Diskussion oder Hinzuziehen einer dritten Person gelöst.

Für den Remdesivir-Review (Ansems et al. 2021) wurde ein angepasstes Datenextraktionsformular in Microsoft Excel verwendet. Für den Tracheostomie-Review (Ansems et al. 2025) wurde ein angepasstes, pilotiertes Datenextraktionsformular in Covidence verwendet; die extrahierten Daten wurden anschließend in Review Manager eingegeben.

In beiden Reviews wurden die folgenden Informationen extrahiert, sofern verfügbar:

- allgemeine Studieninformationen,
- Studiencharakteristika,
- Teilnehmercharakteristika,
- Interventions- und Kontrollgruppendetails,
- Endpunkte
- Informationen zur Risikobewertung.

Für den Tracheostomie-Review wurden zusätzlich Angaben zur Studienfinanzierung und zu Interessenkonflikten der Studienautoren erfasst

3.4.3 Risikobewertung der eingeschlossenen Studien

In beiden Reviews wurde die Risikobewertung unabhängig und im Vier-Augen-Prinzip durch mindestens zwei Reviewer auf Outcome-Ebene durchgeführt. Unstimmigkeiten wurden durch Diskussion oder Hinzuziehen einer dritten Person gelöst. Je nach Studiendesign kamen unterschiedliche validierte Instrumente zum Einsatz.

Für RCTs wurde in beiden Reviews das RoB-2-Tool verwendet (Eldridge et al. 2024). Von Interesse war der Intention-to-Treat-Effekt, da dieser als Goldstandard für RCTs gilt. RoB 2 bewertet fünf Domänen:

1. Verzerrung durch den Randomisierungsprozess,
2. Verzerrung durch Abweichungen von den geplanten Interventionen,
3. Verzerrung durch fehlende Outcomedaten,
4. Verzerrung bei der Messung des Outcomes
5. Verzerrung bei der Auswahl der berichteten Ergebnisse.

Jede Domäne wird als "low risk of bias", "some concerns" oder "high risk of bias" bewertet; daraus wird ein Gesamturteil pro Outcome abgeleitet.
Für NRSIs im Tracheostomie-Review (Ansems et al. 2025) wurde zusätzlich das ROBINS-I-Tool eingesetzt. ROBINS-I bewertet sieben Domänen, darunter Verzerrung durch Confounding, Verzerrung bei der Auswahl der Teilnehmer sowie Verzerrung durch fehlende Daten. Als mögliche Confounder für Polytraumapatienten wurden Komorbiditäten, Verletzungsschwere und Verletzungsmuster identifiziert. Die Gesamtbewertung erfolgt in vier Stufen: niedriges, moderates, ernsthaftes oder kritisches Verzerrungsrisiko.

3.4.4 Maße des Behandlungseffekts

Die Analysen erfolgten in beiden Reviews gemäß den Empfehlungen des Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions (Higgins et al. 2024).

In beiden Reviews wurden für kontinuierliche Endpunkte Mittelwert, Standardabweichung und Teilnehmerzahl in beiden Gruppen erfasst. Bei Verwendung derselben Skala wurde die mittlere Differenz (MD) mit 95%-Konfidenzintervall (KI) berichtet; bei unterschiedlichen Skalen die standardisierte

mittlere Differenz (SMD) mit 95%-KI, die zur Interpretation in die Einheiten der klinisch relevantesten Skala rückübersetzt wurde.

Für dichotome Endpunkte wurde die Anzahl der Ereignisse und die Gesamtzahl der Teilnehmer in beiden Gruppen erfasst. Es wurde das gepoolte Risikoverhältnis (RR), sowie die Risikodifferenz (RD), jeweils mit dem zugehörigen 95%-KI, als Effektmaße verwendet. Für Zeit-Ereignis-Endpunkte wurden, sofern verfügbar, Hazard Ratios (HRs) extrahiert und berichtet, da diese mehr Information liefern als RRs oder MDs.

Für den Remdesivir-Review (Ansems et al. 2021) wurden HRs, falls nicht verfügbar, nach den Methoden von Parmar und Tierney aus den verfügbaren Daten geschätzt.

Für den Tracheostomie-Review (Ansems et al. 2025) wurden für NRSIs bevorzugt adjustierte RRs mit 95%-KI extrahiert. Wenn Studien adjustierte Odds Ratios (ORs) berichteten, wurden diese mittels der generischen Inversen-Varianz-Methode auf Basis log-transformierter ORs in die Meta-Analysen einbezogen, um adjustierte Effektschätzer einzubeziehen und gleichzeitig die Konsistenz des statistischen Modells zu gewährleisten.

3.4.5 Analyseeinheit

In beiden Reviews war das Individuum die Analyseeinheit. Mehrere Publikationen derselben Studie wurden zusammengeführt, sodass die Studie, und nicht der einzelne Bericht, die Analyseeinheit bildete.

Studien mit mehreren Behandlungsgruppen

Für Studien mit mehreren Behandlungsgruppen derselben Intervention wurden die Studienarme zusammengefasst, sofern sie als Subtypen derselben Intervention eingestuft werden konnten. War eine Zusammenfassung nicht möglich, wurde jeder Arm separat mit der gemeinsamen Kontrollgruppe verglichen. Für paarweise Meta-Analysen wurde die gemeinsame Gruppe in zwei oder mehr Gruppen mit kleinerer Stichprobengröße aufgeteilt; dabei wurden für dichotome Endpunkte Ereignisanzahl und Teilnehmerzahl aufgeteilt, für kontinuierliche Endpunkte die Teilnehmerzahl bei unverändertem Mittelwert und unveränderter Standardabweichung.

Für den Remdesivir-Review (Ansems et al. 2021) war eine Studie mit zwei Behandlungsarmen derselben Intervention eingeschlossen (5-Tage- versus 10-Tage-Kurs Remdesivir (Spinner et al. 2020). Aufgrund der geringen Teilnehmerzahl wurde keine Meta-Analyse mit dieser Studie durchgeführt.

3.4.6 Umgang mit fehlenden Daten

In beiden Reviews wurden fehlende Daten auf drei Ebenen berücksichtigt: auf Studienebene, auf Outcome-Ebene und auf Ebene der zusammengefassten Daten, gemäß Kapitel 10 des Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions (Deeks et al. 2023). Dabei wurde zwischen zwei Arten fehlender Daten unterschieden: Daten, die zufällig fehlen und in der Regel keine Verzerrung verursachen, sowie Daten, die nicht zufällig fehlen und die Ergebnisse systematisch verzerren können. Bei fehlenden Daten wurden die Hauptautoren der eingeschlossenen Studien kontaktiert.

Für den Tracheostomie-Review (Ansems et al. 2025) wurden fehlende Standardabweichungen oder andere erforderliche Statistiken, sofern möglich, aus anderen Studienangaben wie Konfidenzintervallen berechnet, gemäß den Methoden in Kapitel 6 des Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions.

3.4.7 Bewertung von Reporting Bias

In beiden Reviews wurden Studienregister durchsucht, um abgeschlossene, aber noch nicht publizierte Studien zu identifizieren und damit Publikationsbias zu minimieren. Für Meta-Analysen mit mindestens zehn Studien war geplant, potenzielle Publikationsbias mittels Funnel-Plots und linearem Regressionstest zu untersuchen, mit einem Signifikanzniveau von $P < 0,1$.

3.4.8 Synthesemethoden

In beiden Reviews wurden Daten aus klinisch und methodologisch ausreichend homogenen Studien in einer Meta-Analyse zusammengefasst. Für alle Analysen wurde ein Random-Effects-Modell verwendet, da davon ausgegangen wurde, dass die wahren Effekte zwischen den eingeschlossenen Studien zwar verwandt, aber nicht identisch sind. Die Analysen wurden mit Review Manager (RevMan) durchgeführt, wobei ein Reviewer die Daten eingab und ein zweiter auf

Richtigkeit prüfte.

War eine Meta-Analyse nicht möglich, wurden die Ergebnisse narrativ kommentiert. Für den Remdesivir-Review (Ansems et al. 2021) wurden die Ergebnisse aller Studien zusätzlich in Tabellen dargestellt. Für den Tracheostomie-Review (Ansems et al. 2025) wurden die Ergebenisse in Forest Plots ohne gepoolten Effektschätzer dargestellt und narrativ kommentiert, gemäß der Synthese ohne Meta-Analyse (SWiM)-Ansatz.

Für den Tracheostomie-Review (Ansems et al. 2025) wurden RCT- und NRSI-Daten in keiner Meta-Analyse zusammengefasst. Für dichotome Endpunkte wurde die Varianz zwischen Studien mittels der Mantel-Haenszel-Methode geschätzt; für kontinuierliche Endpunkte sowie für Endpunkte mit HRs wurde die Inversen-Varianz-Methode verwendet.

Heterogenität der Behandlungseffekte wurde in beiden Reviews mittels Chi²-Test (Signifikanzniveau $P < 0,1$), I^2-Statistik und visueller Inspektion der Forest Plots bewertet. Ein I^2-Wert über 30% wurde als moderate Heterogenität, ein Wert über 75% als erhebliche Heterogenität gewertet. Bei erheblicher Heterogenität wurden mögliche Ursachen in Subgruppen- und Sensitivitätsanalysen untersucht. Für den Remdesivir-Review (Ansems et al. 2021) wurde Heterogenität für den Endpunkt klinische Verschlechterung gemessen am Beatmungsbedarf exploriert ($I^2 = 85\%$).

3.4.9 Untersuchung von Heterogenität und Subgruppenanalysen

In beiden Reviews wurden Subgruppenanalysen geplant, um Heterogenität zu untersuchen und mögliche Effektmodifikatoren zu identifizieren. Für beide Reviews wurden Subgruppenanalysen nach Alter der Teilnehmer geplant.

Für den Remdesivir-Review (Ansems et al. 2021) wurden Subgruppenanalysen ausschließlich für die Gesamtmortalität bis Tag 28 durchgeführt, für folgende Merkmale:

- Alter,
- Vorerkrankungen,
- Zeitpunkt der ersten Dosisverabreichung nach Krankheitsbeginn,

- Erkrankungsschwere:
    - Kein Sauerstoff versus Niedrig-Fluss-Sauerstoff versus maschinelle Beatmung,
- Dauer der Remdesivir-Gabe:
    - 5-Tage- versus 10-Tage-Kurs.

Unterschiede zwischen Subgruppen wurden mittels Interaktionstests geprüft.

Für den Tracheostomie-Review (Ansems et al. 2025) wurden Subgruppenanalysen für folgende Variablen geplant:

- Zeitpunkt der Intervention,
- Tracheostomietechnik
- Alter der Teilnehmer.

3.4.10 Sensitivitätsanalysen

In beiden Reviews wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt, um die Robustheit der Schlussfolgerungen zu prüfen.

Für den Remdesivir-Review (Ansems et al. 2021) wurden die Analysen für die in der Summary-of-Findings-Tabelle aufgenommenen Endpunkte anhand folgender Studienmerkmale wiederholt:

- Verzerrungsrisiko (niedriges Verzerrungsrisiko oder gewisse Bedenken versus hohes Verzerrungsrisiko),
- Preprints versus begutachtete Artikel,
- Vorzeitig abgebrochene versus abgeschlossene Studien,
- Studien mit jugendlichen und erwachsenen Teilnehmern versus ausschließlich erwachsene Teilnehmer.

Für den Tracheostomie-Review (Ansems et al. 2025) wurden die Analysen für die in der Summary-of-Findings-Tabelle aufgenommenen Endpunkte wiederholt:

- Hohem Verzerrungsrisiko,
- Hohem selektivem Berichtserstattungsbias,
- Preprints versus begutachtete Artikel,
- Vorzeitig abgebrochene Studien

- Studien, die den Tracheostomiezeitpunkt ab Krankenhausaufnahme statt ab Intubation gemessen hatten.

3.4.11 Bewertung der Evidenzsicherheit

In beiden Reviews wurde die Evidenzsicherheit nach dem GRADE-Ansatz bewertet, unabhängig und im Vier-Augen-Prinzip durch mindestens zwei Reviewer. Unstimmigkeiten wurden durch Hinzuziehen einer dritten Person gelöst. Die Bewertung erfolgte für die in der Summary-of-Findings-Tabelle aufgenommenen Endpunkte, gemäß Kapitel 14 des Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions (Schünemann et al. 2023).

Beim GRADE-Ansatz kann die Evidenzsicherheit für jede von fünf Überlegungen einmal (schwerwiegende Einschränkungen) oder zweimal (sehr schwerwiegende Einschränkungen) herabgestuft werden: Verzerrungsrisiko, Inkonsistenz der Effekte, Ungenauigkeit, Indirektheit sowie Publikationsbias. Dies führt zu einer der vier folgenden GRADE-Bewertungen: hohe, moderate, niedrige oder sehr niedrige Evidenzsicherheit.

Für den Remdesivir-Review (Ansems et al. 2021) wurden die Summary-of-Findings-Tabellen mit MAGICapp erstellt (MagicApp). Für Zeit-Ereignis-Endpunkte wurden absolute Effekte zu spezifischen Zeitpunkten berechnet, gemäß den GRADE-Empfehlungen (Skoetz et al. 2020).

Für den Tracheostomie-Review (Ansems et al. 2025) wurden die Summary-of-Findings-Tabellen mit GRADEpro GDT erstellt (GRADEpro GDT). Es waren separate Tabellen für RCTs und NRSIs geplant; im Zuge der Fertigstellung des Reviews wurde entschieden, die NRSI-Evidenz mit niedrigerer Evidenzsicherheit in einer zusätzlichen Tabelle darzustellen. Der initiale GRADE-Ausgangswert für NRSIs war, wie für RCTs, hoch, da das ROBINS-I-Tool zur Risikobewertung verwendet wurde.

3.4.12 Methoden für zukünftige Aktualisierungen

Da der Remdesivir-Review (Ansems et al. 2021) als Living Systematic Review konzipiert wurde, erfolgte wöchentlich eine neue Literaturrecherche durch die medizinische Informationsspezialistin. Zwei Reviewer screeneten, extrahierten, bewerteten und integrierten die neuen Treffer gemäß den Cochrane-Leitlinien für

lebende systematische Übersichtsarbeiten (Cochrane LSR). Plattformstudien, die als "studies awaiting classification" gelistet waren, wurden manuell auf zusätzliche Behandlungsarme geprüft.

Eine Neuveröffentlichung des Reviews wurde erwogen, sobald die sich akkumulierende Evidenz die Schlussfolgerungen veränderte durch:

- Befunde, die den geschätzten Effekt oder die GRADE-Bewertung eines oder mehrerer Endpunkte beeinflussten,
- Durch neue Populationen, Interventionen, Vergleiche oder Endpunkte.

Bei globaler politischer Relevanz der Intervention wurde eine Aktualisierung auch bei unveränderten Schlussfolgerungen in Betracht gezogen. Der Review Umfang und die Methoden wurden ungefähr monatlich überprüft.

3.4.13 Einbeziehung von Betroffenen

Für den Tracheostomie-Review (Ansems et al. 2025) wurden umfangreiche Bemühungen unternommen, einen Betroffenenvertreter, eine Person mit Polytrauma, ein Familienmitglied oder eine Pflegeperson, in den Reviewprozess einzubeziehen. Trotz ausführlicher Suche konnte kein geeigneter Betroffenenvertreter gefunden werden.

4 Ergebnisse

In Abschnitt 4.1 werden die Ergebnisse des Remdesivir-Reviews (Ansems et al. 2021) dargestellt, in Abschnitt 4.2 die Ergebnisse des Tracheostomie-Reviews (Ansems et al. 2025). Für beide Reviews werden die Ergebnisse der Literaturrecherche, die Studiencharakteristika sowie die Effekte der Interventionen für die in der Summary-of-Findings-Tabelle aufgenommenen Endpunkte dargestellt. Für weitere Endpunkte wird auf die Originalpublikationen verwiesen.

4.1 Ergebnisse des Remdesivir-Reviews

4.1.1 Ergebnisse der Literaturrecherche

Für den Remdesivir-Review (Ansems et al. 2021) identifizierte die Datenbanksuche im April 2021 922 Treffer. Nach Entfernung von Duplikaten wurden 884 Treffer anhand von Titel und Abstract gescreent; 783 Studien erfüllten die vordefinierten Einschlusskriterien nicht und wurden ausgeschlossen. Für die verbleibenden 101 Referenzen wurden die Volltexte bewertet, sofern verfügbar, andernfalls anhand von Studienregistrierungen. Von diesen wurden 57 Referenzen ausgeschlossen (siehe Remdesivir-Review: Characteristics of excluded studies). Zwei laufende Studien wurden identifiziert (siehe Remdesivir-Review: Characteristics of ongoing studies). Insgesamt wurden fünf Studien (42 Referenzen) in die narrative Analyse und vier Studien (41 Referenzen) in die Meta-Analysen eingeschlossen. Die vollständige Suchstrategie ist verfügbar, siehe Remdesivir-Review: Appendix 1. Der Selektionsprozess ist in Abbildung 1: PRISMA-Flussdiagramm (Remdesivir-Review) dargestellt.

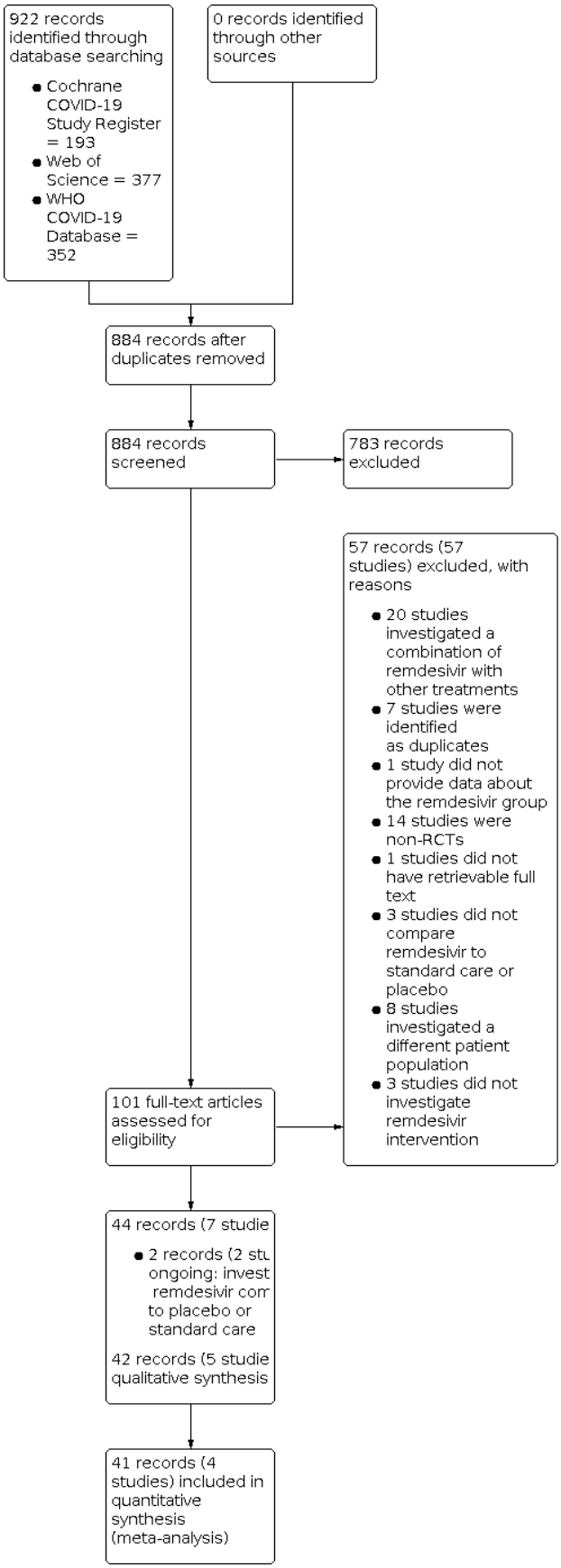


Abbildung 1: PRISMA-Flussdiagramm – Remdesivir-Review (entnommen aus Ansems et al. 2021)

4.1.2 Eingeschlossene Studien

Für den Remdesivir-Review (Ansems et al. 2021) wurden fünf RCTs mit insgesamt 7452 Teilnehmern mit bestätigter SARS-CoV-2-Infektion eingeschlossen (Beigel et al. 2020; Spinner et al. 2020; Wang et al. 2020; Mahajan et al. 2021; WHO Solidarity Trial Consortium 2021). Eine detaillierte Übersicht der Studiencharakteristika ist in Tabelle 1: Übersicht der eingeschlossenen Studien (Remdesivir-Review) dargestellt.

Tabelle 1: Übersicht der eingeschlossenen Studien – Remdesivir-Review (adaptiert von Ansems et al. 2021)

	Beigel 2020	Spinner 2020	Wang 2020	WHO Solidarity Trial Consortium 2021	Mahajan 2021
Setting					
Setting	Inpatient, Multinational	Inpatient, Multinational	Inpatient, China	Inpatient, Multinational	Inpatient, India
Studiendesign					
Design	Randomisiert, Doppelblind, Placebokontrolliert	Randomisiert, Open-label, Kontrolliert	Randomisiert, Doppelblind, Placebokontrolliert	Randomisiert, Open-label, Kontrolliert	Randomisiert, Open-label, Kontrolliert
Studienprotokoll	Berichtet	Berichtet	Berichtet	Berichtet	Nicht berichtet
Statistischer Analyseplan	Berichtet	Berichtet	Berichtet	Berichtet	Nicht berichtet
Intervention					
Intervention (Remdesivir, Dauer in Tagen)	10	5 oder 10	10	10	5
Kontrolle	Standardversorgung (SoC)	Placebo + SoC	Placebo + SoC	SoC	SoC

	Beigel 2020	Spinner 2020	Wang 2020	WHO Solidarity Trial Consortium 2021	Mahajan 2021
Teilnehmer					
Randomisierte Teilnehmer (n)	1.062	596	236	5.475	82
Teilnehmer pro Studienarm (randomisiert/ausgewertet)	Intervention: 541/541 Placebo + SoC: 521/521	5-Tage: 199/191 10-Tage: 197/193 SoC: 200/200	Intervention: 158/158 Placebo + SoC: 78/78	Intervention: 2.750/2.743 SoC: 2.725/2.708	Intervention: 41/34 SoC: 41/36
Klinische Charakteristika bei Baseline (WHO Clinical Progression Scale)					
WHO 4	Intervention: 75/541 (13,9%) Placebo: 63/521 (12,1%)	5-Tage: 160/191 (83,8%) 10-Tage: 163/193 (84,5%) SoC: 160/200 (80,0%)	Intervention: 0/158 (0%) Placebo + SoC: 3/78 (3,8%)	Intervention: 661/2.743 (24,1%) SoC: 664/2.708 (24,5%)	k. A.
WHO 5	Intervention: 232/541 (42,9%) Placebo: 203/521 (39,0%)	5-Tage: 29/191 (15,2%) 10-Tage: 23/193 SoC: 36/200 (18,0%)	Intervention: 129/158 (81,6%) Placebo + SoC: 65/78 (83,3%)	Intervention: 1.828/2.743 (66,4%) SoC: 1.811/2.708 (66,9%)	Intervention: 27/34 (79,4%) SoC: 26/36 (72,2%)
WHO 6	Intervention: 95/541 (17,6%) Placebo: 98/521 (18,8%)	5-Tage: 2/191 (1,0%) 10-Tage: 1/193 (0,5%) SoC: 2/200 (1,0%)	Intervention: 28/158 (17,2%) Placebo + SoC: 9/78 (11,5%)	k. A.	Intervention: 7/34 (20,6%) SoC: 10/36 (27,8%)
WHO 7–9	Intervention: 131/541 (24,2%) Placebo: 154/521 (29,6%)	k. A.	Intervention: 0/158 (0%) Placebo + SoC: 1/78 (1,3%)	Intervention: 254/2.743 (9,3%) SoC: 233/2.708 (8,6%)	k. A.
Demographische Daten					
Alter (Jahre)	Mittelwert (SD) Intervention: 58,6 (14,6) Placebo: 59,2 (15,4)	Median (IQR) 5-Tage: 58 (48–66) 10-Tage: 56 (45–66) SoC: 57 (45–66)	Median (IQR) Intervention: 66 (57–73) Placebo: 64 (53–70)	n/Gesamt <50: 961/2.743 vs. 952/2.708 50–69: 1.282/2.743 vs. 1.287/2.708	Mittelwert (SD) Intervention: 58,09 (12,1) SoC: 57,41 (14,1)

	Beigel 2020	Spinner 2020	Wang 2020	WHO Solidarity Trial Consortium 2021	Mahajan 2021
				≥70: 500/2.743 vs. 268/2.708	
Geschlecht (männlich, n (%))	Intervention: 352/541 (65,1%) Placebo: 332/521 (63,7%)	5-Tage: 114/191 (59,7%) 10-Tage: 118/193 (61,1%) SoC: 125/200 (62,5%)	Intervention: 89/158 (56,3%) Placebo: 51/78 (65,4%)	Intervention: 1.706/2.743 (62,2%) SoC: 1.725/2.708 (63,7%)	Intervention: 21/34 (61,8%) SoC: 27/36 (75,0%)
Komorbiditäten bei Baseline (n (%))					
Diabetes	Intervention: 164 (30,8%) Placebo: 158 (30,4%)	5-Tage: 71 (37%) 10-Tage: 85 (44%) SoC: 76/200 (38%)	Intervention: 40 (25%) Placebo: 16 (21%)	Intervention: 707 (26%) SoC: 666 (25%)	Intervention: 21 (62%) SoC: 21 (58%)
Hypertonie	Intervention: 269 (50,6%) Placebo: 264 (50,9%)	5-Tage: 82 (43%) 10-Tage: 85 (44%) SoC: 81 (41%)	Intervention: 73 (46%) Placebo: 30 (38%)	Nicht berichtet	Intervention: 15 (44%) SoC: 17 (47%)
Koronare Herzkrankheit	Nicht berichtet	5-Tage: 111 (58%) 10-Tage: 111 (58%) SoC: 107 (54%)	Intervention: 15 (9%) Placebo: 2 (3%)	Nicht berichtet	Intervention: 4 (12%) SoC: 5 (14%)
COPD	Nicht berichtet	Nicht berichtet	Nicht berichtet	Intervention: 151 (6%) SoC: 145 (5%)	Nicht berichtet
Asthma	Nicht berichtet	5-Tage: 22 (12%) 10-Tage: 31 (16%) SoC: 28 (14%)	Nicht berichtet	Intervention: 139 (5%) SoC: 139 (5%)	Intervention: 1 (3%) SoC: 0 (0%)
Adipositas	Intervention: 242 (46%) Placebo: 234 (45%)	BMI Median (IQR) 5-Tage: 27 (24–30) 10-Tage: 28 (25–32) SoC: 27 (24–31)	Nicht berichtet	Nicht berichtet	Nicht berichtet
Begleitmedikation (n (%))					

	Beigel 2020	Spinner 2020	Wang 2020	WHO Solidarity Trial Consortium 2021	Mahajan 2021
Kortikosteroide	Intervention: 115 (21,6%) Placebo: 126 (24,4%)	5-Tage: 33 (17%) 10-Tage: 29 (15%) SoC: 38 (19%)	Intervention: 60 (38%) Placebo: 31 (40%)	Intervention: 1.310 (48%) SoC: 1.288 (48%)	Nicht berichtet
HCQ/CQ	Intervention: 184 (35%) Placebo: 189 (37%)	5-Tage: 16 (8%) 10-Tage: 22 (11%) SoC: 89 (45%)	Nicht berichtet	Nicht berichtet	Nicht berichtet
Lopinavir-Ritonavir	Nicht berichtet	5-Tage: 10 (5%) 10-Tage: 11 (6%) SoC: 43 (22%)	Intervention: 27 (17%) Placebo: 31 (40%)	Nicht berichtet	Nicht berichtet
Monoklonale Antikörper (IL-6)	Intervention: 23 (4,3%) Placebo: 26 (5,0%)	5-Tage: 1 (1%) 10-Tage: 1 (1%) SoC: 10 (5%)	Nicht berichtet	Intervention: 133 (5%) SoC: 143 (5%)	Nicht berichtet
Azithromycin	Nicht berichtet	5-Tage: 35 (18%) 10-Tage: 41 (21%) SoC: 62 (31%)	Nicht berichtet	Nicht berichtet	Nicht berichtet

Abkürzungsverzeichnis:

BMI: Body-Mass-Index; CAD: Koronare Herzkrankheit; CKD: Chronische Nierenerkrankung; CLD: Chronische Lebererkrankung; COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung; HCQ/CQ: Hydroxychloroquin/Chloroquin; IQR: Interquartilsabstand; k. A.: Keine Angabe; MAB: Monoklonale Antikörper; RDV: Remdesivir; SD: Standardabweichung; SoC: Standardversorgung; WHO: World Health Organization

4.1.3 Studiencharakteristika

4.1.3.1 Studientypen

Alle fünf eingeschlossenen RCTs verwendeten ein Parallelgruppendesign (siehe Tabelle 1). Drei Studien hatten ein offenes Design mit Vergleich von Remdesivir mit alleiniger Standardversorgung (Spinner et al. 2020; Mahajan et al. 2021; WHO Solidarity Trial Consortium 2021), während zwei Studien doppelblind und placebokontrolliert durchgeführt wurden (Beigel et al. 2020; Wang et al. 2020). Drei Studien waren multizentrische Studien, die in mehreren Ländern durchgeführt wurden: Beigel et al. 2020 in 73 Zentren in zehn Ländern; Spinner

et al. 2020 in 105 Krankenhäusern in Asien, Europa und den USA; WHO Solidarity Trial Consortium 2021 in 405 Krankenhäusern in 24 Ländern weltweit. Wang et al. 2020 war eine multizentrische Studie in China; Mahajan et al. 2021 eine monozentrische Studie in Indien. Die Mehrheit der eingeschlossenen Studien wurde in Ländern mit hohem oder oberem mittlerem Einkommen durchgeführt.

4.1.3.2 Population

Alle Studien schlossen hospitalisierte Erwachsene mit SARS-CoV-2-Infektion ein. In vier Studien wurde die Diagnose durch Polymerase-Kettenreaktion (PCR) und klinische oder radiologische Zeichen einer Pneumonie bestätigt (Beigel et al. 2020; Spinner et al. 2020; Wang et al. 2020; Mahajan et al. 2021). Berichtete Komorbiditäten umfassten Diabetes, Hypertonie, kardiovaskuläre Erkrankungen, chronische Lungen- und Lebererkrankungen sowie Adipositas. Eine detaillierte Übersicht der klinischen Charakteristika bei Baseline ist in Tabelle 1 dargestellt.

Erkrankungsschwere

Eine zentrale Herausforderung dieser Population war die erhebliche Heterogenität der Erkrankungsschwere zwischen den Studien. Keine zwei Studien berichteten vergleichbare Subgruppen hinsichtlich der Erkrankungsschwere, und die verwendeten Definitionen waren nicht einheitlich. Drei Studien schlossen Patienten mit moderater bis schwerer Erkrankung ein, jedoch nach unterschiedlichen Definitionen (Beigel et al. 2020; Mahajan et al. 2021; WHO Solidarity Trial Consortium 2021); eine Studie schloss ausschließlich Patienten mit moderater Erkrankung ein (Spinner et al. 2020) und eine Studie ausschließlich Patienten mit schwerer Erkrankung (Wang et al. 2020).

In Beigel et al. 2020 galt eine schwere Erkrankung als vorliegend bei Bedarf an maschineller Beatmung, einer Sauerstoffsättigung von 94% oder weniger bei Raumluftatmung oder einer Atemfrequenz von mindestens 24 Atemzügen pro Minute. Die Mehrheit der Teilnehmer erfüllte diese Kriterien. In der Interventionsgruppe benötigten 42,9% Sauerstoffergänzung, 17,6% nicht-invasive Beatmung oder High-Flow-Sauerstoff und 24,2% invasive maschinelle Beatmung oder extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO). In der Kontrollgruppe waren diese Anteile vergleichbar: 39,0%, 18,8% bzw. 29,6%. Nur 13,9% der Interventionsgruppe und 12,1% der Kontrollgruppe waren ohne

Sauerstoffbedarf hospitalisiert.

In Mahajan et al. 2021 wurden Teilnehmer mit "höchstem Schweregrad" eingeschlossen, jedoch ausgeschlossen wenn sie maschinelle Beatmung benötigten oder ein Multiorganversagen aufwiesen. In der Interventionsgruppe erhielten 79,4% Niedrigfluss-Sauerstoff und 20,6% nicht-invasive Beatmung oder High-Flow-Sauerstoff. In der Kontrollgruppe waren diese Anteile 72,2% bzw. 27,8%.

In Spinner et al. 2020 benötigte die Mehrheit der Teilnehmer keinen Sauerstoff: 84% in der Interventionsgruppe und 80% in der Kontrollgruppe. Dennoch erhielten 13% der Interventionsgruppe und 19% der Kontrollgruppe aufgrund einer sich verschlechternden klinischen Situation Sauerstoff.

In Wang et al. 2020 wurde schwere SARS-CoV-2-Infektion definiert als Sauerstoffsättigung von 94% oder weniger bei Raumluftatmung oder ein PaO_2/FiO_2-Verhältnis von 300 mmHg oder weniger. In der Interventionsgruppe benötigten 82% Sauerstoffergänzung und 18% nicht-invasive Beatmung oder High-Flow-Sauerstoff; invasive maschinelle Beatmung oder ECMO war bei keinem Teilnehmer erforderlich. In der Kontrollgruppe waren diese Anteile 83% bzw. 12%; invasive maschinelle Beatmung oder ECMO war nur bei 1% erforderlich.

Im WHO Solidarity Trial (WHO Solidarity Trial Consortium 2021) war die Erkrankungsschwere nicht protokolldefiniert; die Beatmungsunterstützung bei Studienbeginn wurde in drei Kategorien eingeteilt: kein Sauerstoff, Sauerstoffergänzung und maschinelle Beatmung. In der Interventionsgruppe erhielten 66,6% Sauerstoffergänzung, 24,1% benötigten keinen Sauerstoff und 9,3% erhielten maschinelle Beatmung. In der Kontrollgruppe waren diese Anteile 66,9%, 24,5% bzw. 8,6%.

Diese Heterogenität der Erkrankungsschwere erschwerte die Vergleichbarkeit der Studien erheblich und begrenzte die Möglichkeiten zur quantitativen Synthese.

<u>Begleitmedikation</u>

Die Begleitmedikation war zwischen den Studien heterogen und spiegelte die

sich rasch verändernde Behandlungspraxis während der COVID-19-Pandemie wider. In einigen Studien wurde die gleichzeitige Gabe bestimmter Medikamente durch das Protokoll eingeschränkt (Spinner et al. 2020; Mahajan et al. 2021), während andere Studien über die gleichzeitige Anwendung von Lopinavir-Ritonavir, Hydroxychloroquin, Interferonen, Kortikosteroiden und Azithromycin berichteten. Diese Unterschiede in der Begleitmedikation stellen eine zusätzliche Quelle von Heterogenität dar, die die Interpretation der Ergebnisse erschwert. Eine detaillierte Übersicht ist in Tabelle 1 dargestellt.

4.1.3.3 Interventionen

Insgesamt 3886 Teilnehmer wurden zu Remdesivir randomisiert. Das Behandlungsregime bestand in allen Studien aus Standardversorgung plus 200 mg Remdesivir intravenös als Aufsättigungsdosis an Tag 1, gefolgt von 100 mg täglich. In drei Studien wurde die Erhaltungsdosis an den Tagen 2 bis 10 oder bis zur Krankenhausentlassung oder zum Tod verabreicht (Beigel et al. 2020; Wang et al. 2020; WHO Solidarity Trial Consortium 2021). In Spinner et al. 2020 erhielten die Teilnehmer die Erhaltungsdosis für vier oder neun aufeinanderfolgende Tage; in Mahajan et al. 2021 für die Tage 2 bis 5. Die Mehrheit der Studien verwendete einen 10-Tage-Kurs. Spinner et al.2020 berichtete zusätzlich und Mahajan et al. 2021 ausschließlich Ergebnisse für einen 5-Tage-Kurs.

Im WHO Solidarity Trial (WHO Solidarity Trial Consortium 2021) wurden die Teilnehmer zu vier experimentellen Behandlungsarmen randomisiert: Remdesivir (n = 2750), Hydroxychloroquin (n = 954), Lopinavir (n = 1411) oder Interferon beta-1a (n = 2063), jeweils verglichen mit einer eigenen Kontrollgruppe. Da sich die Kontrollgruppen der verschiedenen Arme überschnitten, wurden Teilnehmer, die anderen experimentellen Behandlungen als Remdesivir zugeteilt wurden, sowie deren zugehörige Kontrollgruppen nicht in die Gesamtberechnung der Teilnehmerzahl eingeschlossen.

Als Vergleichsintervention erhielten die Teilnehmer entweder Placebo oder alleinige Standardversorgung. In Beigel et al. 2020 erhielten die Teilnehmer der Kontrollgruppe ein lyophilisiertes Placebo, das in Aussehen und inaktiven Inhaltsstoffen mit der aktiven Formulierung identisch war; alternativ wurde bei begrenzter Verfügbarkeit eine physiologische Kochsalzlösung in gleicher Menge

verabreicht. In Wang et al. 2020 erhielten die Teilnehmer der Kontrollgruppe ein von Gilead Sciences bereitgestelltes Placebo. Drei Studien verglichen Remdesivir mit alleiniger Standardversorgung gemäß lokalen Leitlinien (Beigel et al. 2020; Spinner et al. 2020; WHO Solidarity Trial Consortium 2021); zwei Studien machten keine Angaben zur Standardversorgung (Wang et al. 2020; Mahajan et al. 2021).

4.1.3.4 Endpunkte

Die primären Endpunkte unterschieden sich erheblich zwischen den eingeschlossenen Studien; keine zwei Studien hatten denselben primären Endpunkt gewählt: Zeit bis zur Erholung (Beigel et al. 2020), Verbesserung der klinischen Endpunkte (Mahajan et al. 2021), Gesamtmortalität (WHO Solidarity Trial Consortium 2021), klinischer Status an Tag 11 (Spinner et al. 2020) sowie Zeit bis zur klinischen Verbesserung an Tag 28 (Wang et al. 2020).
Diese fehlende Standardisierung der primären Endpunkte erschwerte die direkte Vergleichbarkeit der Studien erheblich. Keine der eingeschlossenen Studien berichtete Lebensqualität. Für eine vollständige narrative Zusammenfassung aller berichteten Endpunkte siehe Remdesivir-Review: Tabelle 5.

4.1.4 Risikobewertung der eingeschlossenen Studien

Die Risikobewertung wurde mit dem RoB-2-Tool auf Outcome-Ebene für alle in der Summary-of-Findings-Tabelle aufgenommenen sowie für weitere berichtete Endpunkte durchgeführt; bewertet wurde der Intention-to-treat-Effekt.
Die vollständigen Signalling-Question-Antworten sind online verfügbar (https://doi.org/10.5281/zenodo.5101320). Abbildung 2 stellt die Ergebnisse als Traffic-Light-Diagramm dar; Abbildung 3 fasst die Verteilung der Verzerrungsrisiken als prozentualen Anteil der Studien-Outcome-Kombinationen zusammen.



Abbildung 2: Verzerrungsrisiko als Traffic-Light-Diagramm der eingeschlossenen Studien – Remdesivir-Review

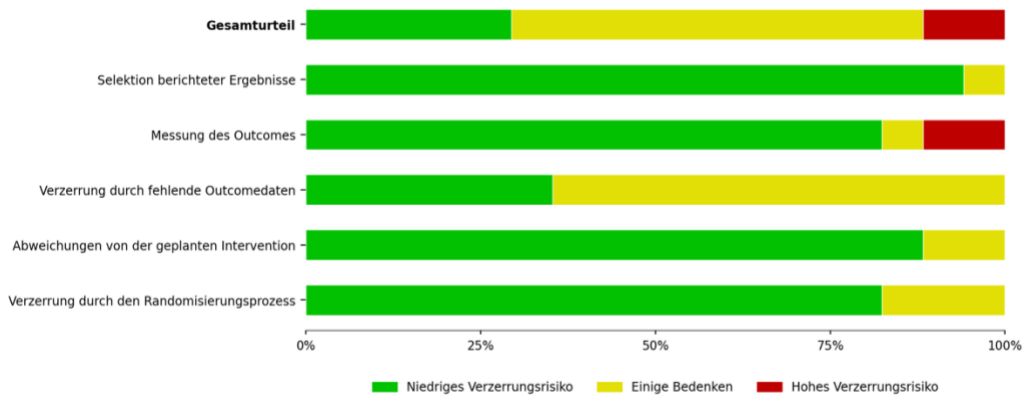


Abbildung 3: Verzerrungsrisiko dargestellt als prozentualer Anteil der Studien-Outcome-Kombinationen – Remdesivir-Review

Gesamtmortalität

Vier Studien berichteten diesen Endpunkt (Beigel et al. 2020; Spinner et al. 2020; Wang et al. 2020; WHO Solidarity Trial Consortium 2021). Das Verzerrungsrisiko wurde für drei Studien als niedrig eingestuft (Beigel et al. 2020; Spinner et al. 2020; WHO Solidarity Trial Consortium 2021). Für Wang et al. 2020 wurde „some

concerns" festgestellt, da Baseline-Unterschiede in der Geschlechterverteilung, dem Beatmungsstatus, den Komorbiditäten und dem Zeitraum seit Symptombeginn auf ein mögliches Problem mit dem Randomisierungsprozess hindeuteten.

Klinischer Status: Verbesserung und Verschlechterung

Drei Studien berichteten diesen Endpunkt (Beigel et al. 2020; Spinner et al. 2020; WHO Solidarity Trial Consortium 2021). Die Bewertung erfolgte anhand des Beatmungs- und Sauerstoffbedarfs gemäß einer standardisierten WHO Skala (WHO Working Group on the Clinical Characterisation and Management of COVID-19 infection 2020) und umfasste sowohl klinische Verbesserung als auch Verschlechterung.

Die Entwöhnung von Sauerstoffergänzung oder invasiver maschineller Beatmung wurde nur in einer Studie an Tag 15 berichtet (Beigel et al. 2020) und daher nicht in die Analysen einbezogen.

Die Dauer bis zur Entwöhnung von Sauerstoffergänzung wurde von drei Studien berichtet (Beigel et al. 2020; Spinner et al. 2020; Wang et al. 2020), die Dauer bis zur Entwöhnung von invasiver maschineller Beatmung von zwei Studien (Beigel et al. 2020; Wang et al. 2020); eine Datenpoolung war nicht möglich und die Ergebnisse wurden narrativ dargestellt. Zwei Studien lieferten Daten zur klinischen Verschlechterung (Beigel et al. 2020; WHO Solidarity Trial Consortium 2021).

Da der Tod während des Follow-ups als konkurrierendes Ereignis, die Entwöhnung von der Beatmung verhinderte, hingen fehlende Daten zur Verbesserung vom wahren Wert ab. Daher wurde das Verzerrungsrisiko aufgrund fehlender Outcomedaten für dichotome Verschlechterungsendpunkte als „some concerns" und für dichotome Verbesserungsendpunkte als „hoch" eingestuft. Für Spinner et al. 2020 wurde aufgrund eines abweichenden Messzeitpunkts, eines offenen Studiendesigns und des konkurrierenden Ereignisses Tod ein hohes Verzerrungsrisiko bei der Outcome-Messung festgestellt.

Lebensqualität

Da keine der eingeschlossenen Studien Lebensqualität berichtete, konnte für

diesen Endpunkt keine Risikobewertung durchgeführt werden.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und unerwünschte Ereignisse

Drei Studien berichteten diese Endpunkte (Beigel et al. 2020; Spinner et al. 2020; Wang et al. 2020) und wurden alle als „some concerns" eingestuft. Für Beigel et al. 2020 lagen die Bedenken in einer unangemessenen Analyse und Selektion der Teilnehmenden, die nicht der geeigneten Sicherheitspopulation entsprach. Für Wang et al. 2020 entstanden Bedenken aufgrund von Baseline-Unterschieden zwischen Interventions- und Kontrollgruppe. Für Spinner et al. 2020 wurde ein geringes Risiko durch das offene Studiendesign festgestellt, das die Outcome-Messung jedoch wahrscheinlich nicht beeinflusste.

Weitere Endpunkte

Für Krankenhausverweildauer und Viruselimination wurde ebenfalls eine Risikobewertung durchgeführt. Für Mahajan et al. 2021 wurde für die Krankenhausverweildauer ein hohes Verzerrungsrisiko festgestellt aufgrund eines unklaren Randomisierungsprozesses, einer Abweichung von der geplanten Intervention, einer relevanten Menge fehlender Outcomedaten sowie einer unangemessenen Outcome-Messung und -Analyse.
Für die Viruselimination wurde Wang et al. 2020 als hohes Verzerrungsrisiko eingestuft aufgrund von Baseline-Unterschieden, fehlender Outcomedaten und selektiver Berichterstattung.

Es konnten keine Risikobewertungen durchgeführt werden für Dialysebedarf, ICU-Aufnahme, ICU-Verweildauer und Zeit bis zur ICU-Entlassung, da keiner der Eingeschlossenen Studien diesen Endpunkten berichtete.

4.1.5 Effekte der Interventionen

Die im Folgenden berichteten Effekte beziehen sich auf die in der Summary-of-Findings-Tabelle aufgenommenen Endpunkte. Die Effektschätzer wurden, sofern eine Datenpoolung möglich war, mittels Meta-Analyse berechnet; war eine Poolung nicht möglich, wurden die Ergebnisse narrativ dargestellt. Die vollständige Summary-of-Findings-Tabelle ist in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Summary of Findings Tabelle – Remdesivir-Review (adaptiert von Ansems et al. 2021)

Summary of findings - Remdesivir compared to placebo or standard care alone for hospitalised adults with confirmed SARS-CoV-2 infection						
Remdesivir compared to placebo or standard care alone for hospitalised adults with confirmed SARS-CoV-2 infection **Patient or population:** hospitalised adults with confirmed SARS-CoV-2 infection **Settings:** in-hospital **Intervention:** remdesivir (10 days) **Comparator:** placebo or standard care alone						
Outcomes	**Anticipated absolute effects**		**Relative effect 95% CI**	**No. of participants (studies)**	**Certainty of the evidence (GRADE)**	**Comments**
	Assumed risk (Placebo or standard care alone)	**Risk difference with remdesivir**				
All-cause mortality at up to day 28	108 per 1000[i]	8 fewer per 1000 (21 fewer to 7 more)	RR 0.93 (0.81 to 1.06)	7142 (4 RCTs)	⊕⊕⊕⊖ **MODERATE** *Due to serious imprecision*[1]	Remdesivir probably makes little or no difference to all-cause mortality.
Improvement of clinical status: duration to liberation from invasive mechanical ventilation at up to day 28	2 studies reported this outcome as median, which could not be included in meta-analysis. 1 study reported a median of 17 days (IQR 9 to 28) in the remdesivir group and 20 days (IQR 8 to 28) in the control group (rate difference −3.0, 95% CI −9.3 to 3.3). The other study reported a median of 7 days (IQR 4 to 16) vs 15.5 days (IQR 6 to 21) in the control group (rate difference −4.0 (95% CI −14 to 2).		—	1298 (2 RCTs)	⊕⊕⊖⊖ **LOW** *Due to serious risk of bias and serious imprecision*[2,3]	Remdesivir may have little or no effect on improvement of clinical status: duration to liberation from invasive mechanical ventilation.
Improvement of clinical status: duration to liberation from	3 studies reported this outcome as median, which could not be included in meta-analysis. 1 study		—	1691 (3 RCTs)	⊕⊖⊖⊖ **VERY LOW**	We are uncertain as to whether remdesivir increases or decreases the chance of clinical improvement: duration to liberation from supplemental oxygen.

supplemental oxygen at up to day 28	reported a median of 13 days (IQR 5–28) in the remdesivir group vs 21.0 days (IQR 8–28) in the control group (rate difference −8.0 (95% CI −11.8 to −4.2). 1 study reported a median of 19 days (IQR 11–30) in the remdesivir and 21 days (IQR 14–30.5) in the control group (rate difference −2 (95% CI −6 to 1). The third study reported time to room air regardless of the initial respiratory support: 4 days (IQR 2–6) in the remdesivir group and 6 days (IQR 4–14) in the control group (HR 1.93, 95% CI 1.11 to 3.36).				*Due to serious risk of bias, serious imprecision, and other considerations*[2,4,5]	
Clinical worsening: new need for mechanical ventilation at day 28 (high-flow oxygen, non-invasive, or invasive mechanical ventilation)	131 per 1000	29 fewer per 1000 (68 fewer to 32 more)	RR 0.78 (0.48 to 1.24)	6696 (3 RCTs)	⨁⊖⊖⊖ **VERY LOW** *Due to serious risk of bias, serious imprecision, and serious inconsistency*[1,4,6]	We are very uncertain as to whether remdesivir decreases or increases the risk of clinical worsening: new need for mechanical ventilation.
Clinical worsening: new need for invasive mechanical ventilation at up to day 28	152 per 1000	67 fewer per 1000 (90 fewer to 35 fewer)	RR 0.56 (0.41 to 0.77)	1159 (2 RCTs)	⨁⨁⊖⊖ **LOW** *Due to serious risk of bias and serious imprecision*[4,5]	Remdesivir may decrease the risk of clinical worsening: new need for invasive mechanical ventilation.
Clinical worsening: new need for non-invasive mechanical ventilation or high-flow oxygen at up to day 28	241 per 1000	72 fewer per 1000 (118 fewer to 5 fewer)	RR 0.70 (0.51 to 0.98)	573 (1 RCT)	⨁⊖⊖⊖ **VERY LOW** *Due to serious risk of bias and very serious imprecision*[3,7]	We are very uncertain as to whether remdesivir decreases or increases the risk of clinical worsening: new need for non-invasive mechanical ventilation or high-flow oxygen.
Clinical worsening: new need for oxygen by mask or nasal prongs at up to day 28	444 per 1000	84 fewer per 1000 (204 fewer to 98 more)	RR 0.81 (0.54 to 1.22)	138 (1 RCT)	⨁⊖⊖⊖ **VERY LOW** *Due to serious risk of bias and very serious*	We are very uncertain as to whether remdesivir decreases or increases the risk of clinical worsening: new need for oxygen by mask or nasal prongs.

					imprecision[3,8]	
Quality of life	NA	NA	NA	NA	**NA**	None of the included studies reported quality of life, therefore we do not know whether remdesivir has any impact on this outcome.
Serious adverse events at up to day 28	253 per 1000	63 fewer per 1000 (94 fewer to 25 fewer)	RR 0.75 (0.63 to 0.90)	1674 (3 RCTs)	⊕⊕⊕⊖ **MODERATE** *Due to serious risk of bias*[3]	Remdesivir probably decreases the risk of serious adverse events.
Adverse events (any grade) at up to day 28	587 per 1000	29 more per 1000 (82 fewer to 158 more)	RR 1.05 (0.86 to 1.27)	1674 (3 RCTs)	⊕⊖⊖⊖ **VERY LOW** *Due to serious risk of bias, serious inconsistency, and serious imprecision*[1,3,9]	We are very uncertain as to whether remdesivir increases or decreases adverse events (any grade).

CI: confidence interval; HR: hazard ratio; IQR: interquartile range; RCT: randomised controlled trial; RR: risk ratio

GRADE Working Group grades of evidence — High (⊕⊕⊕⊕): very confident the true effect is close to the estimate. Moderate (⊕⊕⊕⊖): moderately confident. Low (⊕⊕⊖⊖): confidence is limited. Very low (⊕⊖⊖⊖): very little confidence.

Source: adapted from Ansems et al. (2021). Remdesivir for the treatment of COVID-19. Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 8. Art. No.: CD014962.

i. All-cause mortality at hospital discharge: RR 0.98, 95% CI 0.84 to 1.14; 1 study, 5451 participants; IV not applicable. All-cause mortality (time-to-event): HR 0.93, 95% CI 0.80 to 1.07; 2 studies, 6513 participants; IV = 57%.
1Downgraded one level due to serious imprecision because of wide confidence intervals in the studies and the 95% confidence interval includes both benefits and harms.
2Downgraded one level due to serious imprecision because the 95% confidence interval includes both benefits and harms.
3Downgraded one level due to serious risk of bias because of competing risk of death.
4Downgraded one level due to serious risk of bias because of inadequate blinding of participants, personnel, and outcome assessors and possible deviation in time point of measuring in one study, and competing risk of death.
5Downgraded one level due to other considerations, as studies reported outcomes diMerently because of missing standards.
6Downgraded one level due to serious inconsistency because of statistical heterogeneity (I2 = 85%).
7Downgraded two levels due to serious imprecision because of few participants and data from only one study.
8Downgraded two levels due to very serious imprecision because of wide confidence intervals and data from only one study.
9Downgraded one level due to serious inconsistency because of statistical heterogeneity (I2 = 77%).

4.1.5.1 Kritische Endpunkte

<u>Gesamtmortalität bis Tag 28</u>

Vier Studien mit 7142 Teilnehmenden berichteten diesen Endpunkt (Beigel et al. 2020; Spinner et al. 2020; Wang et al. 2020; WHO Solidarity Trial Consortium 2021) (Abbildung 4: Forest Plot – Gesamtmortalität bis Tag 28). Remdesivir hat wahrscheinlich wenig oder

keinen Einfluss auf die Gesamtmortalität bis Tag 28 (RR 0,93; 95%-KI 0,81 bis 1,06; RD 8 weniger pro 1.000; moderate Evidenzsicherheit).



Abbildung 4: Forest Plot – Gesamtmortalität bis Tag 28. Adaptiert von Ansems et al. 2021. (Analysis 1.1). RoB-Domänen: (A) Randomisierungsprozess; (B) Abweichungen von der geplanten Intervention; (C) fehlende Outcomedaten; (D) Messung des Outcomes; (E) Selektion berichteter Ergebnisse; (F) Gesamturteil.

4.1.5.2 Wichtige Endpunkte

Klinische Verbesserung: Dauer bis zur Entwöhnung von invasiver maschineller Beatmung bis Tag 28

Zwei Studien mit 1298 Teilnehmenden berichteten diesen Endpunkt (Beigel et al. 2020; Wang et al. 2020), ausschließlich als Median ohne geeignete Streuungsmaße, sodass eine Datenpoolung nicht möglich war. Beigel et al. 2020 berichtete einen Median von 17 Tagen (Interquartilsabstand (IQR) 9 bis 28) in der Remdesivir-Gruppe gegenüber 20 Tagen (IQR 8 bis 28) in der Kontrollgruppe (Ratendifferenz −3,0; 95%-KI −9,3 bis 3,3; 1062 Teilnehmende); Wang et al. 2020 berichtete 7 Tage (IQR 4 bis 16) gegenüber 15,5 Tagen (IQR 6 bis 21; Ratendifferenz −4,0; 95%-KI −14 bis 2; 236 Teilnehmende). Remdesivir hat möglicherweise wenig oder keinen Einfluss auf die klinische Verbesserung: Dauer bis zur Entwöhnung von invasiver maschineller Beatmung bis Tag 28 (niedrige Evidenzsicherheit).

Klinische Verbesserung: Dauer bis zur Entwöhnung von Sauerstoffergänzung bis Tag 28

Drei Studien mit 1691 Teilnehmenden berichteten diesen Endpunkt (Beigel et al. 2020; Spinner et al. 2020; Wang et al. 2020), ausschließlich als Median ohne geeignete Streuungsmaße, sodass eine Datenpoolung nicht möglich war. Beigel et al. 2020 berichtete einen Median von 13 Tage (IQR 5 bis 28) in der Remdesivir-Gruppe gegenüber 21 Tagen (IQR 8 bis 28) in der Kontrollgruppe (Ratendifferenz −8,0; 95%-KI −11,8 bis −4,2; 1062 Teilnehmende). Wang et al. 2020 berichtete 19 Tage (IQR 11 bis 30) gegenüber 21 Tagen (IQR 14 bis 30,5; Ratendifferenz −2; 95%-KI −6 bis 1; 236 Teilnehmende). Spinner et al. 2020 berichtete

abweichend von den übrigen Studien die Zeit bis zur Raumluft unabhängig vom initialen Beatmungsstatus: 4 Tage (IQR 2 bis 6) gegenüber 6 Tagen (IQR 4 bis 14; HR 1,93; 95%-KI 1,11 bis 3,36; 393 Teilnehmende). Es besteht Unsicherheit darüber, ob Remdesivir die Chance auf klinische Verbesserung: Dauer bis zur Entwöhnung von Sauerstoffergänzung bis Tag 28 erhöht oder verringert (sehr niedrige Evidenzsicherheit).

Klinische Verschlechterung: neuer Bedarf an maschineller Beatmung (High-Flow-Sauerstoff, nicht-invasive oder invasive maschinelle Beatmung) bis Tag 28

Drei Studien mit 6696 Teilnehmenden berichteten diesen Endpunkt (Beigel et al. 2020; Spinner et al. 2020; WHO Solidarity Trial Consortium 2021) (Abbildung 5: Forest Plot - klinische Verschlechterung, neuer Bedarf an maschineller Beatmung jeder Form). Es besteht sehr große Unsicherheit darüber, ob Remdesivir das Risiko einer klinischen Verschlechterung: neuer Bedarf an maschineller Beatmung jeder Form bis Tag 28 senkt oder erhöht (RR 0,78; 95%-KI 0,48 bis 1,24; RD 29 weniger pro 1000; sehr niedrige Evidenzsicherheit).

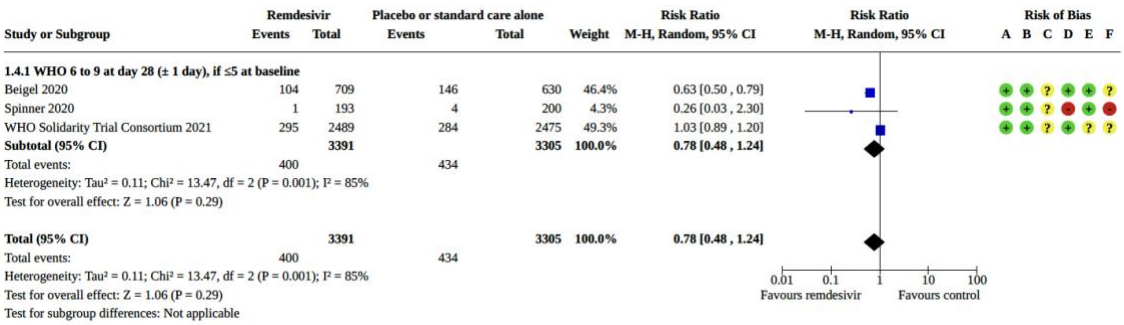


Abbildung 5: Forest plot - klinische Verschlechterung, neuer Bedarf an maschineller Beatmung jeder Form. Adaptiert von Ansems et al. 2021. (Analysis 1.4). RoB-Domänen: (A) Randomisierungsprozess; (B) Abweichungen von der geplanten Intervention; (C) fehlende Outcomedaten; (D) Messung des Outcomes; (E) Selektion berichteter Ergebnisse; (F) Gesamturteil.

Klinische Verschlechterung: neuer Bedarf an invasiver maschineller Beatmung bis Tag 28

Zwei Studien mit 1159 Teilnehmenden berichteten diesen Endpunkt (Beigel 2020; Spinner 2020) (Abbildung 6: Forest Plot – klinische Verschlechterung, neuer Bedarf an invasiver maschineller Beatmung). Remdesivir vermindert möglicherweise das Risiko einer klinischen Verschlechterung: neuer Bedarf an invasiver maschineller Beatmung bis Tag 28 (RR 0,56; 95%-KI 0,41 bis 0,77; RD 67 weniger pro 1000; niedrige Evidenzsicherheit).

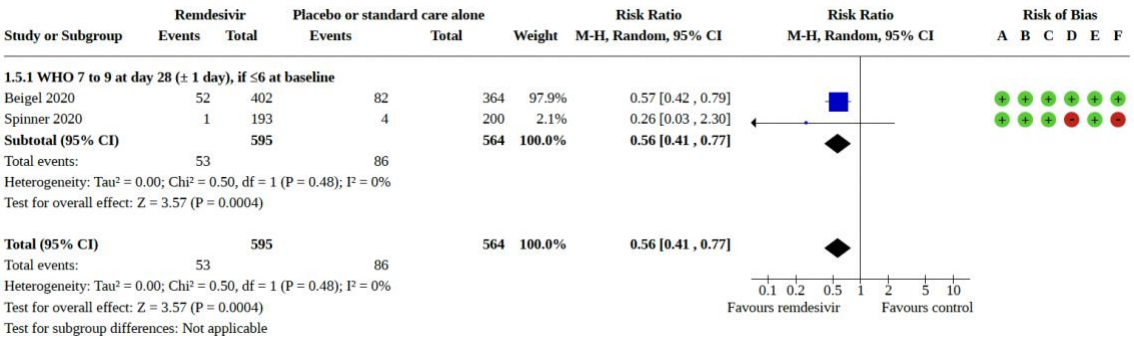


Abbildung 6: Forest plot - klinische Verschlechterung, neuer Bedarf an invasiver maschineller Beatmung. Adaptiert von Ansems et al. 2021. (Analysis 1.5). RoB-Domänen: (A) Randomisierungsprozess; (B) Abweichungen von der geplanten Intervention; (C) fehlende Outcome.

Klinische Verschlechterung: neuer Bedarf an nicht-invasiver Beatmung oder High-Flow-Sauerstoff bis Tag 28

Eine Studie mit 573 Teilnehmenden berichtete diesen Endpunkt (Beigel et al. 2020) (Abbildung 7: Forest Plot – klinische Verschlechterung, neuer Bedarf an nicht-invasiver Beatmung oder High-Flow-Sauerstoff). Es besteht sehr große Unsicherheit darüber, ob Remdesivir das Risiko einer klinischen Verschlechterung: neuer Bedarf an nicht-invasiver Beatmung oder High-Flow-Sauerstoff bis Tag 28, senkt oder erhöht (RR 0,70; 95%-KI 0,51 bis 0,98; RD 72 weniger pro 1000; sehr niedrige Evidenzsicherheit).

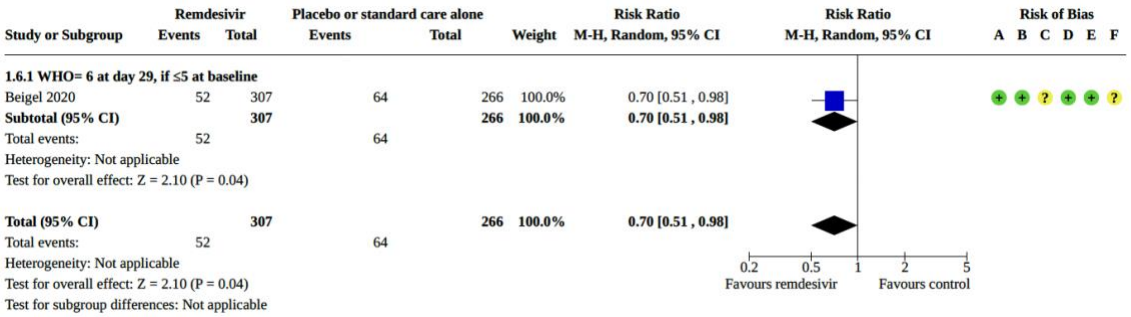


Abbildung 7: Forest plot - klinische Verschlechterung, neuer Bedarf an nicht-invasiver Beatmung oder High-Flow-Sauerstoff. Adaptiert von Ansems et al. 2021. (Analysis 1.6). RoB-Domänen: (A) Randomisierungsprozess; (B) Abweichungen von der geplanten Intervention; (C) fehlende Outcome.

Klinische Verschlechterung: neuer Bedarf an Sauerstoff per Maske oder Nasenbrille bis Tag 28

Eine Studie mit 138 Teilnehmenden berichtete diesen Endpunkt (Beigel et al. 2020) (Abbildung 8: Forest Plot – klinische Verschlechterung, neuer Bedarf an Sauerstoff per Maske oder Nasenbrille). Es besteht sehr große Unsicherheit darüber, ob Remdesivir das Risiko einer klinischen Verschlechterung: neuer Bedarf an Sauerstoff per Maske oder Nasenbrille bis Tag 28, senkt oder erhöht

(RR 0,81; 95%-KI 0,54 bis 1,22; RD 84 weniger pro 1000; sehr niedrige Evidenzsicherheit).



Abbildung 8: Forest plot - klinische Verschlechterung, neuer Bedarf an Sauerstoff per Maske oder Nasenbrille. Adaptiert von Ansems et al. 2021. (Analysis 1.7). RoB-Domänen: (A) Randomisierungsprozess; (B) Abweichungen von der geplanten Intervention; (C) fehlende Outcome.

Lebensqualität

Keine der eingeschlossenen Studien berichtete Lebensqualität; zu diesem Endpunkt liegen keine Daten vor.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bis Tag 28

Drei Studien mit 1674 Teilnehmenden berichteten diesen Endpunkt (Beigel et al. 2020; Spinner et al. 2020; Wang et al. 2020) (Abbildung 9: Forest Plot – schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bis Tag 28). Remdesivir senkt wahrscheinlich die Rate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse bis Tag 28 (RR 0,75; 95%-KI 0,63 bis 0,90; RD 63 weniger pro 1000; moderate Evidenzsicherheit).

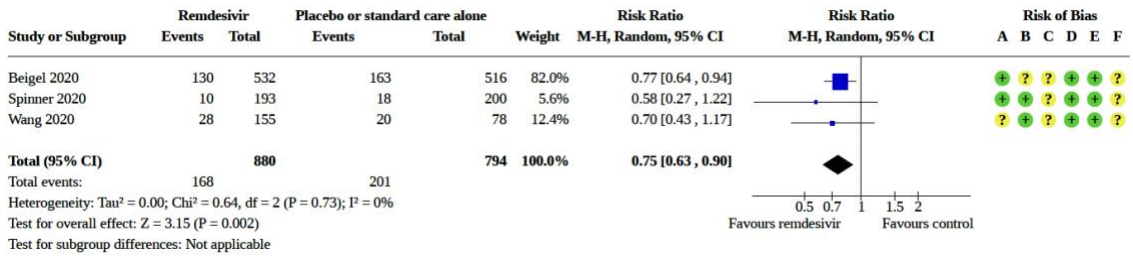


Abbildung 9: Forest plot - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bis Tag 28. Adaptiert von Ansems et al. 2021. (Analysis 1.9). RoB-Domänen: (A) Randomisierungsprozess; (B) Abweichungen von der geplanten Intervention; (C) fehlende Outcome.

Unerwünschte Ereignisse (jeder Schweregrad) bis Tag 28

Drei Studien mit 1674 Teilnehmenden berichteten diesen Endpunkt (Beigel et al. 2020; Spinner et al. 2020; Wang et al. 2020) (Abbildung 10: Forest Plot – unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrades bis Tag 28). Es besteht sehr große Unsicherheit darüber, ob Remdesivir die Rate unerwünschter Ereignisse

jeglichen Schweregrades bis Tag 28 erhöht oder senkt (RR 1,05; 95%-KI 0,86 bis 1,27; RD 29 mehr pro 1000; sehr niedrige Evidenzsicherheit).

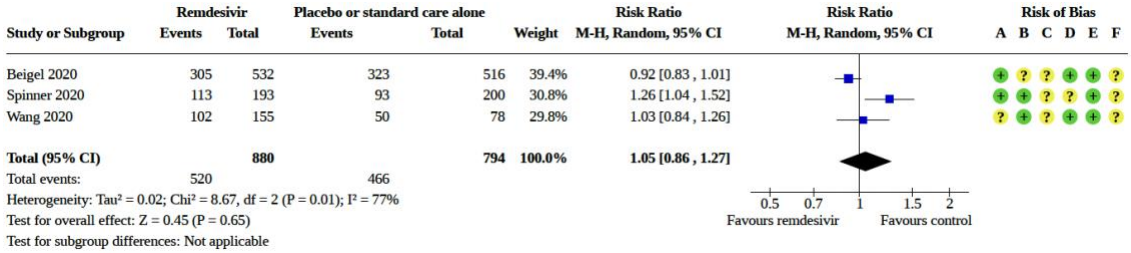


Abbildung 10: Forest plot - unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrades bis Tag 28. Adaptiert von Ansems et al. 2021. (Analysis 1.10). RoB-Domänen: (A) Randomisierungsprozess; (B) Abweichungen von der geplanten Intervention; (C) fehlende Outcome.

Für weitere berichtete Endpunkte, darunter Krankenhausverweildauer und Viruselimination, wird auf Ansems et al. 2021 verwiesen.

Bewertung der Evidenzsicherheit nach GRADE

Die Abwertungsgründe umfassten Verzerrungsrisiko durch das konkurrierendes Ereignis Tod bei klinischen Statusendpunkten und unzureichende Verblindung, Ungenauigkeit infolge breiter Konfidenzintervalle mit Einschluss von Nutzen und Schaden sowie Analysen auf Basis nur einer Studie, Inkonsistenz infolge statistischer Heterogenität (I^2=85% bei einem Endpunkt) sowie fehlende Endpunktstandardisierung. Die vollständige GRADE-Bewertung ist in Tabelle 2 dargestellt.

4.1.6 Subgruppenanalysen

Subgruppenanalysen wurden ausschließlich für die Gesamtmortalität bis Tag 28 durchgeführt, da für die übrigen vordefinierten Endpunkte keine ausreichenden Daten vorlagen.

Für die Forest Plots der Subgruppenanalyse nach Alter, Vorerkrankungen, Zeitpunkt der ersten Dosis und Behandlungsdauer wird auf Remdesivir-Review (Ansems et al. 2021) verwiesen.

Alter

Für die Subgruppe nach Alter berichtete eine Studie (WHO Solidarity Trial Consortium 2021) die Gesamtmortalität unterteilt nach Altersgruppen (< 50, 50–69, > 69 Jahre) für 5451 Teilnehmende; es wurden keine relevanten Subgruppenunterschiede festgestellt (Chi^2 = 0,10; P = 0,95).

Vorerkrankungen

Für die Subgruppe nach Vorerkrankungen berichtete eine Studie (WHO Solidarity Trial Consortium 2021) die Gesamtmortalität unterteilt nach Komorbiditäten. Aufgrund überlappender Komorbiditäten zwischen den Subgruppen konnte keine Meta-Analyse durchgeführt werden; die Ergebnisse wurden narrativ dargestellt (Ansems et al. 2021, Tabelle 5).

Zeitpunkt der ersten Dosis

Für die Subgruppe nach Zeitpunkt der ersten Dosis berichtete eine Studie (Wang et al. 2020) die Gesamtmortalität unterteilt nach dem Zeitraum zwischen Symptombeginn und erster Dosis für 233 Teilnehmende. Die Daten deuteten auf einen möglichen Vorteil bei früher Gabe (≤ 10 Tage nach Symptombeginn; RR 0,76; 95%-KI 0,29 bis 1,95) und eine mögliche Unterlegenheit bei später Gabe (> 10 Tage; RR 1,48; 95%-KI 0,45 bis 4,88); es wurden jedoch keine relevanten Subgruppenunterschiede festgestellt (Chi² = 0,74; P = 0,39).

Erkrankungsschwere

Für die Subgruppe nach Erkrankungsschwere berichteten drei Studien die Gesamtmortalität bis Tag 28 unterteilt nach Beatmungsstatus bei Studieneinschluss für 3194 Teilnehmende (Beigel et al. 2020; Spinner et al. 2020; WHO Solidarity Trial Consortium 2021) (Abbildung 11: Forest Plot – Gesamtmortalität bis Tag 28, Subgruppenanalyse nach Beatmungsstatus bei Studieneinschluss). In der präspezifizierten Subgruppenanalyse zeigte sich ein

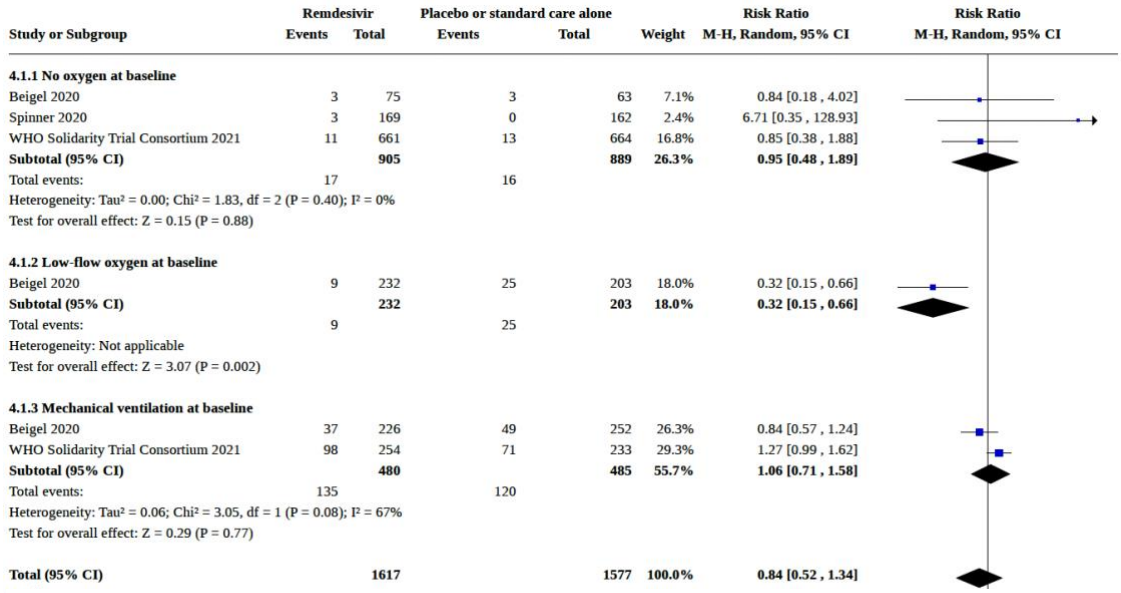


Abbildung 11: Forest Plot – Gesamtmortalität bis Tag 28, Subgruppenanalyse nach Beatmungsstatus bei Studieneinschluss. Adaptiert von Ansems et al. 2021 (Analysis 4.1).

Hinweis auf einen Mortalitätsvorteil ausschließlich in der Subgruppe mit Niedrig-Fluss-Sauerstoff bei Studieneinschluss (RR 0,32; 95%-KI 0,15 bis 0,66; 1 Studie, 435 Teilnehmende).; die Subgruppenanalyse zeigte relevante Subgruppenunterschiede mit hoher Heterogenität (I^2=75,7%). Dieses Ergebnis konnte mangels vergleichbarer Subgruppendaten aus anderen Studien nicht bestätigt werden.

Behandlungsdauer

Für die Subgruppe nach Behandlungsdauer berichtete eine Studie (Spinner et al. 2020) die Gesamtmortalität unterteilt nach der Dauer der Remdesivir-Behandlung für 584 Teilnehmende (5-Tage-Kurs: RR 0,52; 95%-KI 0,07 bis 3,66; 10-Tage-Kurs: RR 0,78; 95%-KI 0,13 bis 4,58). Es wurden keine relevanten Subgruppenunterschiede festgestellt.

4.1.7 Sensitivitätsanalysen

Sensitivitätsanalysen wurden für alle prioritären Effektendpunkte durchgeführt. Für die klinische Verschlechterung: neuer Bedarf an maschineller Beatmung jeder Form, wurde aufgrund hoher Heterogenität (I^2=85%) und hohen Verzerrungsrisikos in Spinner et al. 2020 eine Sensitivitätsanalyse durch Ausschluss dieser Studie durchgeführt; der Effektschätzer veränderte sich hierdurch nicht wesentlich.

Für die Gesamtmortalität blieb der Effektschätzer nach Ausschluss der vorzeitig abgebrochenen Studie Wang et al. 2020 stabil.

Keine Preprints waren unter den eingeschlossenen Studien.

Der Einschluss eines Teilnehmenden unter 18 Jahren in Spinner et al. 2020 (0,18% der Studienpopulation) hatte keinen relevanten Einfluss auf die Ergebnisse für die Gesamtmortalität.

4.2 Ergebnisse des Tracheostomie-Reviews

4.2.1 Ergebnisse der Literaturrecherche

Für den Tracheostomie-Review (Ansems et al. 2025) identifizierte die Datenbanksuche 1450 Treffer. Nach Entfernung von Duplikaten wurden 1124 Treffer anhand von Titel und Abstract gescreent; 1004 wurden als nicht relevant ausgeschlossen. Für die verbleibenden 120 Referenzen wurden die Volltexte bewertet, sofern verfügbar, andernfalls anhand von Studienregistrierungen. Von diesen wurden 95 Referenzen ausgeschlossen (siehe Tracheostomie-Review: Supplementary material 3). Eine laufende Studie wurde identifiziert (siehe Tracheostomie-Review: Supplementary material 4). Insgesamt wurden 23 Studien (24 Referenzen) in die narrative Analyse und 22 Studien (23 Referenzen) in die Meta-Analysen eingeschlossen. Die vollständige Suchstrategie ist verfügbar (siehe Tracheostomie-Review: Supplementary material 1). Der Selektionsprozess ist in Abbildung 12: PRISMA-Flussdiagramm (Tracheostomie-Review) dargestellt.

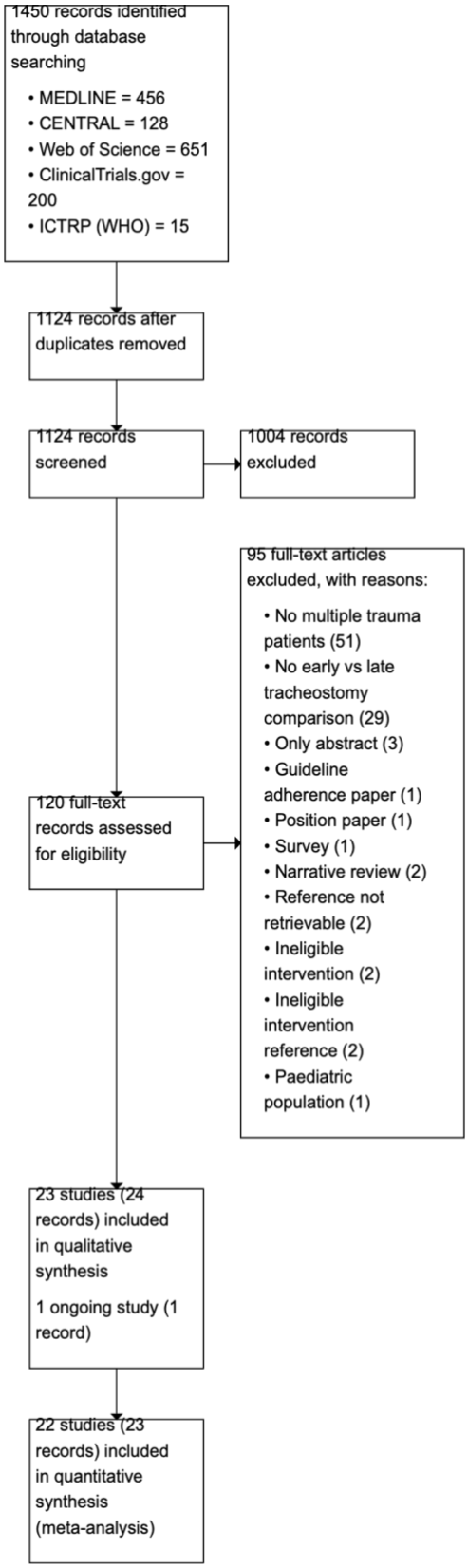


Abbildung 12: PRISMA-Flussdiagramm – Tracheostomie-Review (entnommen aus Ansems et al. 2025)

4.2.2 Eingeschlossene Studien

Für den Tracheostomie-Review (Ansems et al. 2025) wurden ein RCT mit 60 Teilnehmern mit Polytrauma und Tracheostomie (Barquist 2006) und 22 NRSIs (Arabi et al. 2004; Armstrong et al. 1998; Elkbuli et al. 2019; Engoren et al. 2005; Fokin et al. 2020; Guillotte et al. 2023; Kang et al. 2018; Keenan et al. 2015; Kluger et al. 1996; Lesnik et al. 1992; Nahar et al. 2022; Peng et al. 2023; Rizk et al. 2011; Robba et al. 2020; Rodriguez et al. 1990; Samokvalov et al. 201; Shan et al. 2020; Skrzypiec et al. 2021; Sun et al. 2023; Villemure-Poliquin et al. 2023; Zagli et al. 2010; Zebley et al. 2023) mit insgesamt 44.811 Teilnehmern mit Polytrauma und Tracheostomie eingeschlossen. Keine einschlussfähigen Quasi-RCTs oder Crossover-Studien wurden identifiziert. Eine detaillierte Übersicht der Studiencharakteristika ist in Tabelle 3 - 5: Übersicht der eingeschlossenen Studien (Tracheostomie-Review) dargestellt.

Tabelle 3: Übersicht der eingeschlossenen Studien A-G – Tracheostomie-Review (adaptiert von Ansems et al. 2025)

	Arabi 2004	Armstrong 1998	Barquist 2006	Elkbuli 2019	Engoren 2005	Fokin 2020	Guillotte 2023
Studiendesign							
Studientyp	Retrospektive NRSI	Retrospektive NRSI	RCT	Retrospektive NRSI	Retrospektive NRSI	Retrospektive NRSI	Retrospektive NRSI
Zentrum	Monozentrisch	Monozentrisch	Monozentrisch	Monozentrisch	Monozentrisch	Monozentrisch	Monozentrisch
Zeitraum	03/1999–02/2004	01/1990–06/1995	Nicht berichtet	2014–2017	01/1998–12/2000	01/2012–12/2017	11/2007–11/2020
Land	Saudi-Arabien	USA	USA	USA	USA	USA	USA
Teilnehmer							
Polytrauma-Definition	ISS > 18	ISS > 18	ISS > 18	ISS > 18	ISS > 18	Trauma in 2 Körperregionen	Trauma in 2 Körperregionen
Teilnehmer pro	ET 29 LT 107	ET 62 LT 95	ET 29 LT 31	TBI: ET 39, Mitte 56, LT	ET 57 LT 56	ET 40 LT 84	ET 16 LT 6

	Arabi 2004	Armstrong 1998	Barquist 2006	Elkbuli 2019	Engoren 2005	Fokin 2020	Guillotte 2023
Studienarm (ausgewertet)				55 non-TBI: ET 24, Mitte 21, LT 93			
Beatmungsabhängig	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Intervention und Vergleich							
Frühe Tracheostomie	≤ 7 Tage	< 6 Tage	< 8 Tage	≤ 3 Tage	≤ 10 Tage	≤ 7 Tage	≤ 10 Tage
Mittlere Gruppe	–	–	–	4–7 Tage	–	–	–
Späte Tracheostomie	> 7 Tage	≥ 7 Tage	> 28 Tage	> 7 Tage	> 10 Tage	> 7 Tage	> 10 Tage
Tracheostomietechnik	Chirurgisch und perkutan	Chirurgisch	Chirurgisch	Chirurgisch und perkutan	Nicht berichtet	Chirurgisch und perkutan	Perkutan
Referenzzeitpunkt	Mechanische Beatmung	Krankenhausaufnahme	Verletzung	Krankenhausaufnahme	Mechanische Beatmung	Intubation	Dekompressive Kraniektomie (= Intubation)
Endpunkte							
Berichtete Endpunkte	Krankenhausmortalität ICU-LOS Krankenhaus-LOS	Todesfälle ICU-LOS Krankenhaus-LOS	Mortalität ICU-LOS Rate pulmonaler Komplikationen: Pneumonie	Mortalität Rate pulmonaler Komplikationen: VAP Krankenhaus-LOS	Mortalität ICU-LOS Krankenhaus-LOS	Krankenhausmortalität ICU-LOS Gesamtaufenthalt	Krankenhausmortalität ICU-LOS Gesamtaufenthalt
Extrahierte Daten (adjustiert/nicht adjustiert)	Nicht adjustiert	Nicht adjustiert	Nicht anwendbar	Nicht adjustiert	Nicht adjustiert	Nicht adjustiert Mortalität, ICU- und Krankenhaus-LOS Adjustiert ICU- und Krankenhaus-LOS (ANCOVA)	Nicht adjustiert
Anmerkungen							

	Arabi 2004	Armstrong 1998	Barquist 2006	Elkbuli 2019	Engoren 2005	Fokin 2020	Guillotte 2023
Anmerkungen	Kontinuierliche Variablen als Mittelwert ± Standardfehler	Alle Patienten hatten multiple Verletzungen	Studie nach Zwischenanalyse abgebrochen: Wahrscheinlichkeit < 5%, dass frühe Tracheostomie Beatmungsdauer um ≥ 4 Tage reduziert	TBI- und non-TBI-Gruppen, beide mit Polytrauma	Frühe Gruppe erhielt Tracheostomie 7 ± 3 Tage nach Aufnahme vs. späte Gruppe 16 ± 7 Tage	Mittlerer Tracheostomiezeitpunkt: 3,7 Tage (ET) vs. 12,2 Tage (LT)	Heterogene Patientenpopulation; keine Ausschlusskriterien für Patienten mit Mehrorgantrauma

Abkürzungsverzeichnis:
ANCOVA: Kovarianzanalyse; ET: Frühe Tracheostomie; ICU: Intensivstation; ISS: Injury Severity Score; ITT: Intention-to-treat; LOS: Verweildauer; LT: Späte Tracheostomie; NR: Nicht berichtet; NRSI: Nicht-randomisierte Interventionsstudie; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; TBI: Schädel-Hirn-Trauma; VAP: Beatmungsassoziierte Pneumonie.

Tabelle 4: Übersicht der eingeschlossenen Studien K-R – Tracheostomie-Review (adaptiert von Ansems et al. 2025)

	Kang 2018	Keenan 2015	Kluger 1996	Lesnik 1992	Nahar 2022	Peng 2023	Rizk 2011	Robba 2020	Rodriguez 1990
Studiendesign									
Studientyp	Retrospektive NRSI	Retrospektive NRSI	Retrospektive NRSI	Retrospektive NRSI	Retrospektive NRSI	Retrospektive NRSI	Retrospektive NRSI	Prospektive NRSI	Prospektive NRSI
Zentrum	Monozentrisch	Monozentrisch	Monozentrisch	Monozentrisch	Monozentrisch	Monozentrisch	Monozentrisch	Multizentrisch (54 Zentren)	Monozentrisch
Zeitraum	01/2011–12/2015	2008–2011	08/1990–08/1991	01/1980–07/1989	2017–2018	Nicht berichtet	01/1990–12/2005	12/2014–12/2017	Nicht berichtet
Land	Südkorea	USA	USA	USA	USA	China	USA	Europa	USA
Teilnehmer									

	Kang 2018	Keenan 2015	Kluger 1996	Lesnik 1992	Nahar 2022	Peng 2023	Rizk 2011	Robba 2020	Rodriguez 1990
Polytrauma-Definition	ISS > 18	ISS > 18	ISS > 18	Trauma in 2 Körperregionen und ISS > 18	ISS > 18	ISS > 18	Trauma in 2 Körperregionen	Trauma in 2 Körperregionen	ISS > 18
Teilnehmer pro Studienarm (ausgewertet)	ET 70 LT 70	ET 5.402 LT 4.260	ET 55 Mitte 30 LT 35	ET 32 LT 69	ET 134 LT 709	ET 321 LT 305	ET 1.577 LT 1.527	ET 180 LT 253	ET 51 LT 55
Beatmungsabhängig	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	52,1% bei ED-Aufnahme intubiert	Ja
Intervention und Vergleich									
Frühe Tracheostomie	≤ 7 Tage	≤ 10 Tage	≤ 3 Tage	≤ 4 Tage	≤ 48 Stunden	< 7 Tage	≤ 7 Tage	≤ 7 Tage	≤ 7 Tage
Mittlere Gruppe	–	–	4–7 Tage	–	–	–	–	–	–
Späte Tracheostomie	> 7 Tage	> 10 Tage	> 7 Tage	> 4 Tage	> 48 Stunden–21 Tage	≥ 7 Tage	> 7 Tage	> 7 Tage	> 8 Tage
Tracheostomietechnik	Chirurgisch	Nicht berichtet	Nicht berichtet	Nicht berichtet	Nicht berichtet	Nicht berichtet	Nicht berichtet	Nicht berichtet	Nicht berichtet
Referenzzeitpunkt	Krankenhausaufnahme	Verletzung	Verletzung	Verletzung	Verletzung	ICU-Aufnahme	Krankenhausaufnahme	ICU-Aufnahme	ICU-Aufnahme
Endpunkte									
Berichtete Endpunkte	Krankenhausmortalität ICU-LOS Rate pulmonaler Komplikationen: Pneumonie	Mortalität ICU-LOS Krankenhaus-LOS Rate pulmonaler Komplikationen	Krankenhausmortalität LOS Rate pulmonaler Komplikationen	Rate pulmonaler Komplikationen: Pneumonie Krankenhaus-LOS nach 14 Tagen	Mortalität ICU-LOS Krankenhaus-LOS Gesamtmortalität 30/90/365 Tage	ICU-LOS Krankenhaus-LOS Rate pulmonaler Komplikationen: VAP	Mortalität 6 Monate ICU-LOS Krankenhaus-LOS Rate pulmonaler Komplikationen	Tod durch Verletzung + Tod durch Tracheostomie	Unadjustiert alle Endpunkte
Extrahierte Daten (adjustiert/nicht	Adjustiert: Propensity-Score-Matching	Nicht adjustiert Krankenhausmortalität,	Nicht adjustiert Krankenhausmortalität	Nicht adjustiert	Nicht adjustiert Krankenhausmortalität,	Adjustiert alle Endpunkte	Adjustiert alle Endpunkte (OR):	Adjustiert Mortalität 6	Nicht adjustiert

	Kang 2018	Keenan 2015	Kluger 1996	Lesnik 1992	Nahar 2022	Peng 2023	Rizk 2011	Robba 2020	Rodriguez 1990
adjustiert)		ICU-LOS und Krankenhaus-LOS Adjustiert Mortalität (OR): multivariable logistische Regression	und Rate pulmonaler Komplikationen Adjustiert LOS: Mantel-Cox-Test		Krankenhaus-LOS, ICU-LOS und VAP Adjustiert VAP (OR): multivariable logistische Regression	(HR): zeitabhängiges Propensity-Score-Matching	multiple logistische Regressionsmodelle	Monate (HR), ICU- und Krankenhaus-LOS: multivariable Cox-Regression	
Anmerkungen									
Anmerkungen	–	Restricted cubic spline Analyse zeigte Bruch der Linearität nach 10 Tagen	Anfrage an Studienautoren bzgl. Intubationsstatus (Zustellungsfehler)	–	–	–	Anfrage an Studienautoren bzgl. Intubationsstatus (keine Antwort)	NCT02210221; 52,1% der Gesamtpopulation bei ED-Aufnahme intubiert	Patienten mit multiplen Verletzungen benötigten mechanische Beatmung

Abkürzungsverzeichnis:
ACS: American College of Surgeons; AIS: Abbreviated Injury Scale; ARDS: Akutes Atemnotsyndrom; ED: Notaufnahme; ET: Frühe Tracheostomie; GCS: Glasgow Coma Scale; GOSE: Glasgow Outcome Scale-Extended; HR: Hazard Ratio; ICU: Intensivstation; ISS: Injury Severity Score; LOS: Verweildauer; LT: Späte Tracheostomie; NR: Nicht berichtet; NRSI: Nicht-randomisierte Interventionsstudie; OR: Odds Ratio; PRBC: Packed Red Blood Cells; TBI: Schädel-Hirn-Trauma; VAP: Beatmungsassoziierte Pneumonie.

Tabelle 5: Übersicht der eingeschlossenen Studien S-Z – Tracheostomie-Review (adaptiert von Ansems et al. 2025)

	Samokvalov 2011	Shan 2020	Skrzypiec 2021	Sun 2023	Villemure-Poliquin 2023	Zagli 2010	Zebley 2023
Studiendesign							
Studientyp	Retrospektive und prospektive NRSI	Retrospektive NRSI	Retrospektive NRSI	Retrospektive NRSI	Retrospektive NRSI	Retrospektive NRSI	Retrospektive NRSI
Zentrum	Monozentrisch	Monozentrisch	Monozentrisch	Monozentrisch	Multizentrisch (59 Traumazentren)	Monozentrisch	Monozentrisch

	Samokvalov 2011	Shan 2020	Skrzypiec 2021	Sun 2023	Villemure-Poliquin 2023	Zagli 2010	Zebley 2023
Zeitraum	2002–2011	01/2008–12/2008	2015–2019	01/2012–12/2021	04/2013–03/2019	01/2002–12/2007	2013–2019
Land	Russland	China	Polen	China	Kanada	Italien	USA
Teilnehmer							
Polytrauma-Definition	Trauma in 2 Körperregionen	ISS > 18	Mehrorgantrauma (keine vordefinierten Definitionen)	ISS > 18	New-Berlin-Definition	ISS > 18	New-Berlin-Definition
Teilnehmer pro Studienarm (ausgewertet)	ET 51 LT 55	ET 34 LT 34	ET 46 LT 78	ET 29 LT 34	ET 141 LT 233	ET 161 LT 148	ET 7.876 LT 19.841
Beatmungsabhängig	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Intervention und Vergleich							
Frühe Tracheostomie	12–48 Stunden	≤ 4 Tage	< 10 Tage	≤ 7 Tage	< 10 Tage	≤ 3 Tage	≤ 5 Tage
Mittlere Gruppe	–	–	–	–	–	–	–
Späte Tracheostomie	2–10 Tage	> 4 Tage	≥ 10 Tage	> 7 Tage	≥ 10 Tage	> 3 Tage	> 5 Tage
Tracheostomietechnik	Chirurgisch	Perkutan	Nicht berichtet	Nicht berichtet	Nicht berichtet	Perkutan	Nicht berichtet
Referenzzeitpunkt	Verletzung	HWS-Operation (= Intubation)	Krankenhausaufnahme	Intubation	Mechanische Beatmung	Mechanische Beatmung	Intubation
Endpunkte							
Berichtete Endpunkte	Letalität ICU-LOS Rate pulmonaler Komplikationen: Pneumonie	Krankenhausmortalität ICU-LOS Rate pulmonaler Komplikationen: Pneumonie Unerwünschte	Mortalität ICU-LOS Krankenhaus-LOS Rate pulmonaler Komplikationen: Pneumonie	ICU-LOS Krankenhaus-LOS	30-Tage-Mortalität 6-Monats-Mortalität ICU-LOS Krankenhaus-LOS Rate pulmonaler Komplikationen: VAP	Krankenhausmortalität ICU-LOS Krankenhaus-LOS Rate pulmonaler Komplikationen: VAP	Krankenhausmortalität LOS Rate pulmonaler Komplikationen: Pneumonie

	Samokvalov 2011	Shan 2020	Skrzypiec 2021	Sun 2023	Villemure-Poliquin 2023	Zagli 2010	Zebley 2023
		Ereignisse: Wundinfektionen					
Extrahierte Daten (adjustiert/nicht adjustiert)	Nicht adjustiert	Adjustiert alle Endpunkte: Propensity-Score-Matching (1:1)	Nicht adjustiert	Nicht adjustiert	Adjustiert Mortalität (aHR): Extended Cox Shared Frailty Regression Adjustiert LOS (1/aHR) Adjustiert VAP (aRR): Multilevel-Poisson-Regression	Nicht adjustiert	Adjustiert (IRR) Krankenhausmortalität und Pneumonie: Poisson-Regression Adjustiert (Änderung des Medians) Krankenhaus-LOS: Quantilregression
Anmerkungen							
Anmerkungen	Russischsprachige Publikation, übersetzt mit DeepL	–	Anfrage an Studienautoren bzgl. Intubationsstatus (Zustellungsfehler)	–	–	Nur Majortraumapopulation extrahiert	–

Abkürzungsverzeichnis:
aHR: Adjustiertes Hazard Ratio; AIS: Abbreviated Injury Scale; aRR: Adjustiertes Risikoverhältnis; ET: Frühe Tracheostomie; GCS: Glasgow Coma Scale; ICU: Intensivstation; IRR: Inzidenzratenverhältnis; ISS: Injury Severity Score; LOS: Verweildauer; LT: Späte Tracheostomie; NR: Nicht berichtet; NRSI: Nicht-randomisierte Interventionsstudie; PDT: Perkutane Dilatationstracheostomie; VAP: Beatmungsassoziierte Pneumonie.

4.2.3 Studiencharakteristika

4.2.3.1 Studientypen

Randomisierte kontrollierte Studie

Der eingeschlossene RCT (Barquist et al. 2006) war eine Single-Center-Parallelgruppenstudie, durchgeführt in den USA über einen Zeitraum von 38 Monaten. Angaben zur Verblindung fehlten. Die Studie wurde nach der ersten Interimsanalyse vorzeitig abgebrochen, da

die Wahrscheinlichkeit, dass frühe Tracheostomie die Beatmungsdauer um mindestens vier Tage verkürzt, unter 5% lag.

Nicht-randomisierte Interventionsstudien

Die 22 eingeschlossenen NRSIs verwendeten alle ein Parallelgruppendesign. Zwei Studien hatten ein prospektives Design (Robba et al. 2020; Rodriguez et al. 1990); 20 Studien hatten ein retrospektives Design (Arabi et al. 2004; Armstrong et al. 1998; Elkbuli et al. 2019; Engoren et al. 2005; Fokin et al. 2020; Guillotte et al. 2023; Kang et al. 2018; Keenan et al. 2015; Kluger et al. 1996; Lesnik et al. 1992; Nahar et al. 2022; Peng et al. 2023; Rizk et al. 2011; Samokvalov et al. 2011; Shan et al. 2020; Skrzypiec et al. 2021; Sun et al. 2023; Villemure-Poliquin et al. 2023; Zagli et al. 2010; Zebley et al. 2023). Zwei Studien waren multizentrisch: Robba et al. 2020 wurde in 54 Zentren in 19 europäischen Ländern durchgeführt; Villemure-Poliquin et al. 2023 in 59 Traumazentren in Kanada aus dem Québec Trauma Registry. Von den Einzelzentrum-Studien wurden zwölf in den USA durchgeführt (Armstrong et al. 1998; Elkbuli et al. 2019; Engoren et al. 2005; Fokin et al. 2020; Guillotte et al. 2023; Keenan et al. 2015; Kluger et al. 1996; Lesnik et al. 1992; Nahar et al. 2022; Rizk et al. 2011; Rodriguez et al. 1990; Zebley et al. 2023), drei in China (Peng et al. 2023; Shan et al. 2020; Sun et al. 2023) sowie je eine in Saudi-Arabien (Arabi et al. 2004), Südkorea (Kang et al. 2018), Russland (Samokvalov et al. 2011), Polen (Skrzypiec et al. 2021) und Italien (Zagli et al. 2010).

4.2.3.2 Population

Die eingeschlossenen Studien rekrutierten insgesamt 44871 beatmungsabhängige Polytraumapatienten auf der Intensivstation. In Studien, die das Geschlecht berichteten, waren 13016 (74%) der Teilnehmenden männlich und 4626 (26%) weiblich. Das mittlere Alter der Gesamtpopulation betrug 46,7 Jahre.

Die Definition des Polytraumas variierte zwischen den Studien: Zwei Studien verwendeten die New-Berlin-Definition (Villemure-Poliquin et al. 2023; Zebley et al. 2023); fünf Studien schlossen Patienten mit Traumata in zwei Körperregionen ein (Fokin et al. 2020; Guillotte et al. 2023; Lesnik et a. 1992; Rizk et al. 2011; Robba et al. 2020). In den meisten Studien, einschließlich des RCT, wurden Teilnehmende mit einem Injury Severity Score (ISS) über 18 eingeschlossen

(Arabi et al. 2004; Armstrong et al. 1998; Barquist et al. 2006; Elkbuli et al. 2019; Engoren et al. 2005; Kang et al. 2018; Keenan et al. 2015; Kluger et al. 1996; Nahar et al. 2022; Peng et al. 2023; Rodriguez et al. 1990; Shan et al. 2020; Sun et al. 2023; Zagli et al. 2010).

Beatmungsabhängigkeit war ein wesentliches Einschlusskriterium; fünf Studien formulierten dies nicht explizit (Keenan et al. 2015; Peng et al. 2023; Rizk et al. 2011; Robba et al. 2020; Skrzypiec et al. 2021). Fehlende Angaben zur Beatmungsabhängigkeit wurden bei den entsprechenden Erstautoren per E-Mail angefragt; für zwei Studien konnte keine Zustellung bestätigt werden (Keenan et al. 2015; Skrzypiec et al. 2021), eine Studie basierte auf Registerdaten ohne Verfügbarkeit der relevanten Patienteninformation (Rizk et al. 2011), und eine Anfrage blieb unbeantwortet (Peng et al. 2023); lediglich Robba et al. 2020 lieferte die angefragten Daten.

4.2.3.3 Interventionen

Insgesamt erhielten 16360 Teilnehmende eine frühe Tracheostomie.

Randomisierte kontrollierte Studie

Im RCT (Barquist et al. 2006) wurden 29 von 60 Teilnehmenden auf frühe chirurgische Tracheostomie randomisiert, definiert als Anlage innerhalb von acht Tagen nach Verletzung; späte Tracheostomie wurde nicht früher als 28 Tage nach Verletzung durchgeführt.

Nicht-randomisierte Interventionsstudien

In den NRSIs variierten die Zeitgrenzen für „frühe" Tracheostomie erheblich: von 48 Stunden (Nahar et al. 2022; Samokvalov et al. 2011) über drei bis sieben Tage bis hin zu zehn Tagen nach Intubation oder Verletzung. Die Hauptvergleichsgruppe der Meta-Analyse umfasste fünf Studien mit 5662 Teilnehmenden in der Frühgruppe (< 10 Tage; Engoren et al. 2005; Guillotte et al. 2023; Keenan et al. 2015; Skrzypiec et al. 2021; Villemure-Poliquin et al. 2023).

<u>Tracheostomietechnik</u>

Hinsichtlich der Tracheostomietechnik führten drei Studien ausschließlich offene chirurgische Tracheostomien durch (Armstrong et al. 1998; Kang et al. 2018;

Samokvalov et al. 2011), drei ausschließlich perkutane Tracheostomien (Guillotte et al. 2023; Shan et al. 2020; Zagli et al. 2010) und drei verwendeten beide Techniken (Arabi et al. 2004; Elkbuli et al. 2019; Fokin et al. 2020). Dreizehn Studien berichteten die verwendete Technik nicht (Tabelle 3 – 5).

Referenzzeitpunkt für die Messung des Tracheostomiezeitpunkts

Der Referenzzeitpunkt für die Messung des Tracheostomiezeitpunkts variierte zwischen den fünf in der Hauptanalyse eingeschlossenen NRSIs: Engoren et al. 2005, Guillotte et al. 2023 und Villemure-Poliquin et al. 2023 maßen den Zeitpunkt ab Intubation beziehungsweise Beginn der maschinellen Beatmung; Keenan et al. 2015 verwendete den Verletzungszeitpunkt als Referenz; Skrzypiec et al. 2021 die Krankenhausaufnahme.

Da es klinisch unwahrscheinlich ist, dass für eine Tracheostomie geeignete Patienten nicht zuvor beatmungsabhängig waren, wurde in den Analysen nicht nach Referenzzeitpunkt differenziert.

4.2.3.4 Endpunkte

Fünf Studien berichteten Mortalität als primären Endpunkt: Keenan et al. 2015, Rizk et al. 2011 und Nahar et al. 2022 berichteten Krankenhaussterblichkeit; Peng et al. 2023 allursächliche Mortalität; Villemure-Poliquin et al. 2023 30-Tage-Mortalität.

Weitere primäre Endpunkte der eingeschlossenen Studien umfassten beatmungsfreie Tage (Elkbuli et al. 2019), Beatmungsdauer (Zagli et al. 2010; Zebley et al. 2023), ICU-Verweildauer (Zagli et al. 2010), Krankenhausverweildauer (Zebley et al. 2023), funktionelle Endpunkte (Glasgow Outcome Score-Extended, GOSE) (Robba et al. 2020) sowie die Inzidenz von Wundinfektionen (Shan et al. 2020).

Die Mehrzahl der Studien berichtete Mortalität als primären oder sekundären Endpunkt. Weitere sekundäre Endpunkte umfassten ICU- und Krankenhausverweildauer sowie unterschiedliche pulmonale Komplikationen und unerwünschte Ereignisse. Keine der eingeschlossenen Studien berichtete die Zeit von der Tracheostomie bis zur Dekanülierung. Eine detaillierte Übersicht der Studiencharakteristika ist in Tabelle 3 - 5 dargestellt.

4.2.4 Risikobewertung

Die Risikobewertung erfolgte auf Outcome-Ebene für alle prioritären Endpunkte innerhalb der Hauptvergleichsgruppe (frühe Tracheostomie < 10 Tage versus späte Tracheostomie ≥ 10 Tage) und umfasste sechs Studien: den RCT (Barquist et al. 2006) sowie fünf NRSIs (Engoren et al. 2005; Guillotte et al. 2023; Keenan et al. 2015; Skrzypiec et al. 2021; Villemure-Poliquin et al. 2023). Die vollständigen Signalling-Question-Antworten sind online verfügbar (https://zenodo.org/uploads/14035585).

Randomisierte kontrollierte Studie

Die RoB-2-Ergebnisse für den RCT sind in Abbildung 13 als Traffic-Light-Diagramm - RCT und in Supplementary Material 5 des Tracheostomie-Reviews (Ansems et al. 2025) dargestellt.



Abbildung 13: Verzerrungsrisiko als Traffic-Light-Diagramm der eingeschlossenen Studien - RCT

Nicht-randomisierte Interventionsstudien

Die ROBINS-I-Ergebnisse für die NRSIs sind in Abbildung 14 als Traffic-light-Diagramm - NRSIs und in Tabelle 1 des Tracheostomie-Reviews (Ansems et al. 2025) dargestellt. Abbildung 15 fasst die Verteilung der Verzerrungsrisiken als prozentualen Anteil der ROBINS-I Studien-Outcome-Kombinationen zusammen.

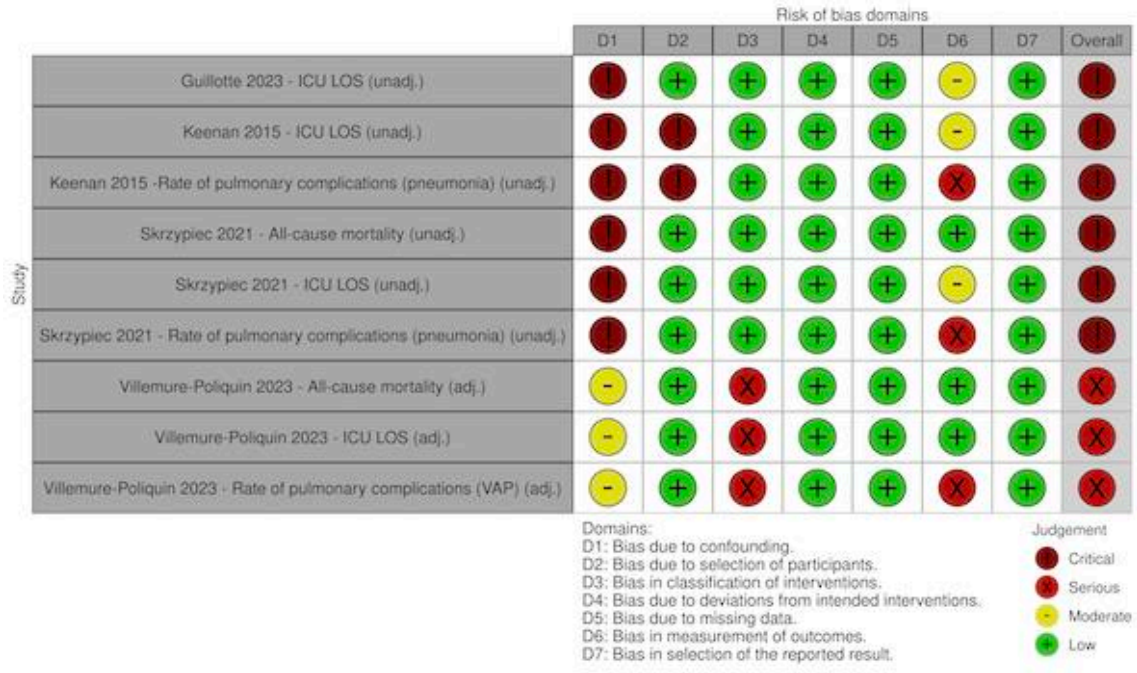


Abbildung 14: Verzerrungsrisiko als Traffic-Light-Diagramm der eingeschlossenen Studien - NRSIs (entnommen aus Ansems et al. 2025)

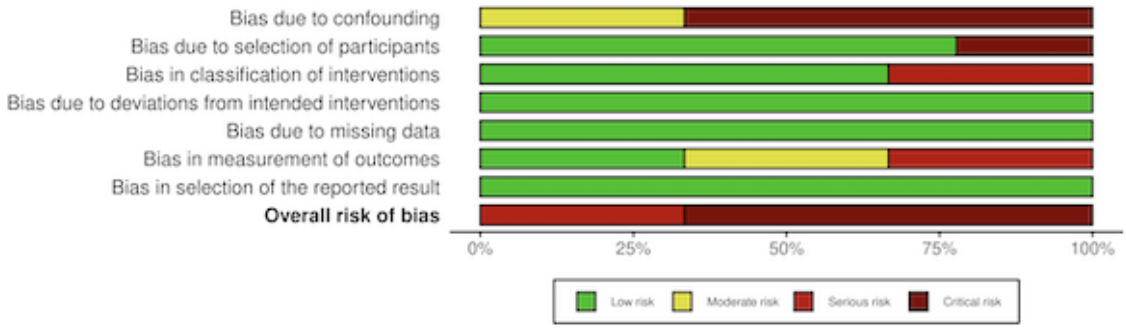


Abbildung 15: Verzerrungsrisiko dargestellt als prozentualer Anteil der Studien-Outcome-Kombinationen (entnommen aus Ansems et al. 2025)

Das zentrale Unterscheidungsmerkmal zwischen ernsthaftem und kritischem Verzerrungsrisiko war das Vorhandensein einer Adjustierung für Confounding-Variablen.

<u>Gesamtmortalität</u>

Randomisierte kontrollierte Studie

Barquist et al. 2006 wurde mit „some concerns" bewertet aufgrund fehlender Angaben zu einem vorregistrierten Protokoll.

Nicht-randomisierte Interventionsstudien

Skrzypiec et al. 2021 wurde mit kritischem Verzerrungsrisiko bewertet (unadjustierte Daten). Villemure-Poliquin et al. 2023 wurde mit ernsthaftem

Verzerrungsrisiko bewertet (adjustierte Zeit-Ereignis-Analyse), zusätzlich aufgrund unklarer Festlegung der Interventionsgruppen vor Einschluss der Teilnehmenden.

ICU-Verweildauer

Randomisierte kontrollierte Studie

Barquist et al. 2006 wurde mit „some concerns" bewertet aufgrund fehlender Angaben zu einem vorregistrierten Protokoll sowie eines möglichen Hawthorne-Effekts bei der Messung des Outcomes: Patienten mit früher Tracheostomie könnten früher aus der ICU entlassen worden sein, beeinflusst durch klinische Erwartungen statt durch objektive klinische Kriterien.

Nicht-randomisierte Interventionsstudien

Guillotte et al. 2023, Keenan et al. 2015 und Skrzypiec et al. 2021 wurden mit kritischem Verzerrungsrisiko bewertet (unadjustierte Daten). Villemure-Poliquin et al. 2023 wurde mit ernsthaftem Verzerrungsrisiko bewertet (adjustierte Zeit-Ereignis-Analyse). Bei Guillotte et al. 2023, Keenan et al. 2015 und Skrzypiec et al. 2021 wurde zusätzlich ein moderates Verzerrungsrisiko in der Domäne „Messung des Outcomes" festgestellt (Hawthorne-Effekt).

Lebensqualität

Innerhalb der Hauptvergleichsgruppe lagen keine Daten vor; eine Risikobewertung war daher nicht möglich.

Rate pulmonaler Komplikationen

Randomisierte kontrollierte Studie

Barquist et al. 2006 wurde für Pneumonie mit hohem Verzerrungsrisiko bewertet, da keine separaten Parameter zur Pneumoniediagnose berichtet wurden und kein vorregistriertes Protokoll vorlag.

Nicht-randomisierte Interventionsstudien

Keenan et al. 2015 und Skrzypiec et al. 2021 wurden für Pneumonie mit kritischem Verzerrungsrisiko bewertet, da keine Angaben zur Diagnosemethode vorlagen und nicht alle Teilnehmenden direkt eingeschlossen wurden (Keenan et al. 2015). Villemure-Poliquin et al. 2023 wurde für beatmungsassoziierte Pneumonie (VAP) mit ernsthaftem Verzerrungsrisiko bewertet.

Unerwünschte Ereignisse

Innerhalb der Hauptvergleichsgruppe lagen keine Daten vor; eine Risikobewertung war daher nicht möglich.

Zeit von der Tracheostomie bis zur Dekanülierung

Innerhalb der Hauptvergleichsgruppe lagen keine Daten vor; eine Risikobewertung war daher nicht möglich.

4.2.5 Effekte der Interventionen

Die im Folgenden berichteten Effekte beziehen sich auf die in der Summary-of-Findings-Tabelle aufgenommenen Endpunkte. RCT- und NRSI-Daten wurden nicht gepooltet; bei Endpunkten, die in beiden Studientypen berichtet wurden, werden die Ergebnisse getrennt dargestellt. In der Summary-of-Findings-Tabelle wurden ausschließlich RCT-Daten aufgenommen, da diese das höchste Evidenzniveau repräsentieren; adjustierte NRSI-Daten wurden gegenüber nicht-adjustierten Daten priorisiert. Die vollständige Summary-of-Findings-Tabelle ist in Tabelle 6 dargestellt. Die Kernergebnisse der NRSIs sind in einer separaten Tabelle zusammengefasst, die der Struktur der Summary-of-Findings-Tabelle folgt (Tabelle 7: Kernergebnisse der NRSIs; Ansems et al. 2025, Tabelle 2).

Tabelle 6: Summary of Findings Tabelle – Tracheostomie-Review (adaptiert von Ansems et al. 2025)

Summary of findings - Early versus late tracheostomy in people with multiple trauma

Early versus late tracheostomy in people with multiple trauma
Patient or population: adults with multiple trauma
Settings: inpatients
Intervention: early tracheostomy (< 10 days after intubation)
Comparator: late tracheostomy (≥ 10 days after intubation)

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No. of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with late tracheostomy (≥ 10 days)	Risk with early tracheostomy (< 10 days)				
All-cause mortality at longest follow-up	161 per 1000	69 per 1000 (14 to 327)	RR 0.43 (0.09 to 2.03)	60 (1 RCT)	⊕⊖⊖⊖ **VERY LOW** *Due to extremely serious imprecision[a]*	Early tracheostomy compared with late tracheostomy may have little to no effect on all-cause mortality, but the evidence is very uncertain.
ICU length of stay	Mean ICU length of stay was 5.26 days	MD 0.3 days fewer (17.64 fewer to 17.04 more)	—	60 (1 RCT)	⊕⊖⊖⊖ **VERY LOW** *Due to extremely serious imprecision[a] and serious risk of bias[b]*	Early tracheostomy compared with late tracheostomy may have little to no effect on ICU length of stay, but the evidence is very uncertain.
Quality of life at 28 (± 7) days	*The included RCT did not report quality of life.*					
Pulmonary complications (pneumonia) at 28 (± 7) days	903 per 1000	966 per 1000 (840 to 1,000)	RR 1.07 (0.93 to 1.22)	60 (1 RCT)	⊕⊖⊖⊖ **VERY LOW** *Due to extremely serious imprecision[a] and serious risk of*	Early tracheostomy compared with late tracheostomy may have little to no effect on the rate of pulmonary complications (pneumonia), but the evidence is very uncertain.

					bias[c]	
Adverse events at 28 (± 7) days	*The included RCT did not report adverse events.*					
Time from tracheostomy to decannulation	*The included RCT did not report time from tracheostomy to decannulation.*					

**The risk in the intervention group (and its 95% CI) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).*

CI: confidence interval; ICU: intensive care unit; MD: mean difference; RCT: randomised controlled trial; RR: risk ratio

GRADE Working Group grades of evidence — High certainty (⊕⊕⊕⊕): very confident that the true effect lies close to the estimate of effect. Moderate certainty (⊕⊕⊕⊖): moderately confident in the effect estimate. Low certainty (⊕⊕⊖⊖): confidence in the effect estimate is limited; the true effect may be substantially different. Very low certainty (⊕⊖⊖⊖): very little confidence in the effect estimate.

a Downgraded three levels for extremely serious imprecision (wide CI including both benefit and harm; single study with few participants).

b Downgraded one level for serious risk of bias (knowledge of the intervention could have influenced the outcome measurement — Hawthorne effect).

c Downgraded one level for serious risk of bias (the article presented no specific parameters to determine pneumonia).

Source: Ansems et al. (2025). Early versus late tracheostomy in people with multiple trauma. Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 8. Art. No.: CD015932.

Tabelle 7: Kernergebnisse der NRSIs - Tracheostomie-Review (adaptiert von Ansems et al. 2025)

Key results from adjusted non-randomised studies of interventions (NRSIs) – Early versus late tracheostomy in people with multiple trauma

Patient or population: adults with multiple trauma
Settings: inpatients
Intervention: early tracheostomy (< 10 days after intubation)
Comparator: late tracheostomy (≥ 10 days after intubation)

Outcomes	**Anticipated absolute effects* (95% CI)**		**Relative effect (95% CI)**	**No. of participants (studies)**	**Certainty of the evidence (GRADE)**	**Comments**
	Risk with late tracheostomy (≥ 10 days)	**Risk with early tracheostomy (< 10 days)**				
All-cause mortality up to 6 months (time-to-event)	377 per 1000	365 per 1000 (207 to 581)	HR 0.96 (0.49 to 1.88)	374 (1 NRSI)	⊕⊖⊖⊖ **VERY LOW** *Due to serious risk of*	Early tracheostomy may have little to no effect on all-cause mortality at up to 6 months, but the evidence is very uncertain.

					bias[a] and very serious imprecision[b]	
ICU length of stay	No absolute data provided for the control group	—	1/HR 0.57 (0.46 to 0.71)	370 (1 NRSI)	⨁⨀⨀⨀ **VERY LOW** *Due to serious risk of bias[a] and serious imprecision[c]*	Early tracheostomy may reduce ICU length of stay, but the evidence is very uncertain.
Quality of life at 28 (± 7) days	*The included NRSIs did not report quality of life.*					
Pulmonary complications (ventilator-associated pneumonia) at 28 (± 7) days	No absolute data provided for the control group	—	RR 1.10 (0.78 to 1.56)	370 (1 NRSI)	⨁⨀⨀⨀ **VERY LOW** *Due to very serious imprecision[b] and serious risk of bias[d]*	Early tracheostomy may have little to no effect on the rate of pulmonary complications (ventilator-associated pneumonia), but the evidence is very uncertain.
Adverse events at 28 (± 7) days	*The included NRSIs did not report adverse events.*					
Time from tracheostomy to decannulation	*The included NRSIs did not report time from tracheostomy to decannulation.*					

**The risk in the intervention group (and its 95% CI) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).*

CI: confidence interval; HR: hazard ratio; ICU: intensive care unit; NRSI: non-randomised study of interventions; RR: risk ratio

GRADE Working Group grades of evidence — High certainty (⨁⨁⨁⨁): very confident that the true effect lies close to the estimate of effect. Moderate certainty (⨁⨁⨁⨀): moderately confident in the effect estimate. Low certainty (⨁⨁⨀⨀): confidence in the effect estimate is limited; the true effect may be substantially different. Very low certainty (⨁⨀⨀⨀): very little confidence in the effect estimate.

a Downgraded one level for serious risk of bias (potential for confounding of intervention effect, intervention groups probably defined prior to inclusion of participants).

b Downgraded two levels for very serious imprecision (wide CIs including both benefit and harm, and only one study).

c Downgraded two levels for serious imprecision (only one study with small sample size).

d Downgraded one level for serious risk of bias (potential for confounding, intervention groups probably defined prior to inclusion, no information on method of diagnosing VAP, no information on blinding).

Source: Ansems et al. (2025). Early versus late tracheostomy in people with multiple trauma. Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 8. Art. No.: CD015932.

4.2.5.1 Kritische Endpunkte

Mortalität - Gesamtmortalität beim längsten Follow-up

Randomisierte kontrollierte Studie

Barquist et al. 2006 berichtete die Gesamtmortalität beim längsten Follow-up für 60 Teilnehmende (Abbildung 16: Forest Plot – Gesamtmortalität, RCT). Frühe Tracheostomie hat möglicherweise wenig oder keinen Einfluss auf die Gesamtmortalität, die Evidenz ist jedoch sehr unsicher (RR 0,43; 95%-KI 0,09 bis 2,03; RD 69 weniger pro 1000; sehr niedrige Evidenzsicherheit).

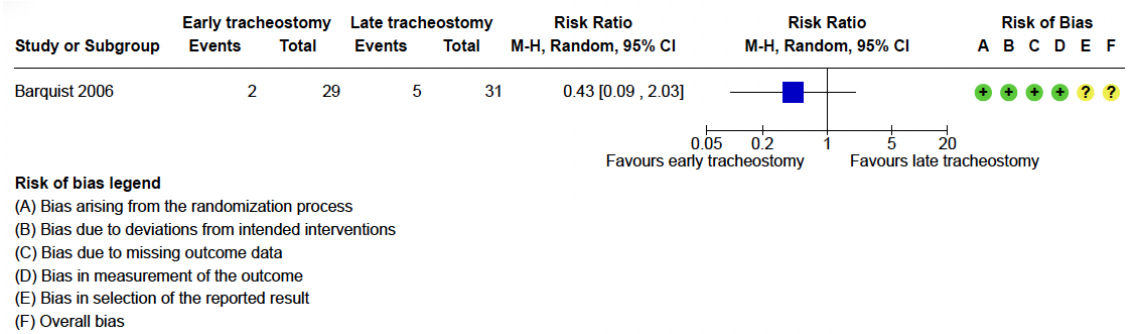


Abbildung 16: Forest Plot – Gesamtmortalität beim längsten Follow-up. Entnommen aus Ansems et al. 2025 (Analysis 1.1).

Nicht-randomisierte Interventionsstudien

Villemure-Poliquin et al. 2023 berichtete adjustierte Gesamtmortalität bis sechs Monate (Zeit-Ereignis-Analyse) für 374 Teilnehmende (Abbildung 17: Forest Plot – Gesamtmortalität bis sechs Monate, NRSIs adjustiert). Frühe Tracheostomie hat möglicherweise wenig oder keinen Einfluss auf die Gesamtmortalität bis sechs Monate, die Evidenz ist jedoch sehr unsicher (HR 0,96; 95%-KI 0,49 bis 1,88; sehr niedrige Evidenzsicherheit).

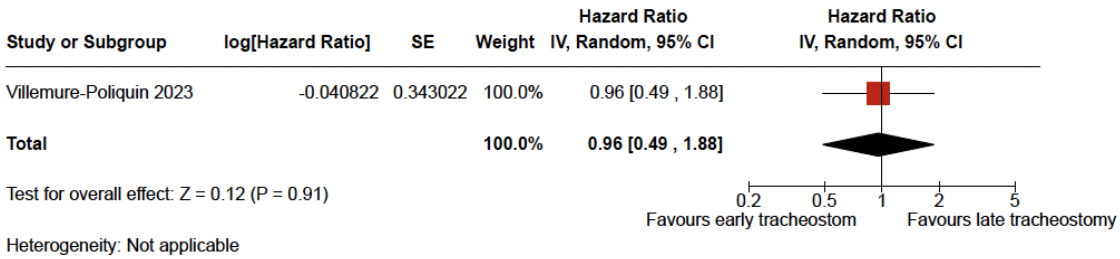


Abbildung 17: Forest Plot – Gesamtmortalität bis sechs Monate. Entnommen aus Ansems et al. 2025 (Analysis 2.1)

Skrzypiec et al. 2021 berichtete nicht-adjustierte Gesamtmortalität für 124 Teilnehmende (RR 0,11; 95%-KI 0,01 bis 1,92; sehr niedrige Evidenzsicherheit). (Abbildung 18: Forest Plot – Gesamtmortalität, NRSIs nicht-adjustiert)

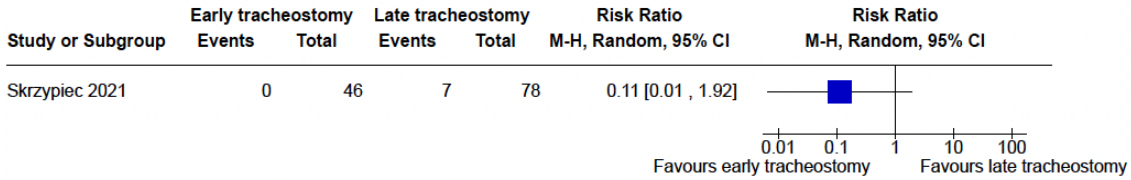


Abbildung 18: Forest Plot – Gesamtmortalität bis sechs Monate. Entnommen aus Ansems et al. 2025 (Analysis 2.2)

Mortalität - Krankenhaussterblichkeit

Keenan et al. 2015 berichtete adjustierte Krankenhaussterblichkeit für 5402 Teilnehmende (OR 1,22; 95%-KI 1,05 bis 1,41; sehr niedrige Evidenzsicherheit) (Abbildung 19: Forest Plot – Krankenhaussterblichkeit, NRSI adjustiert).

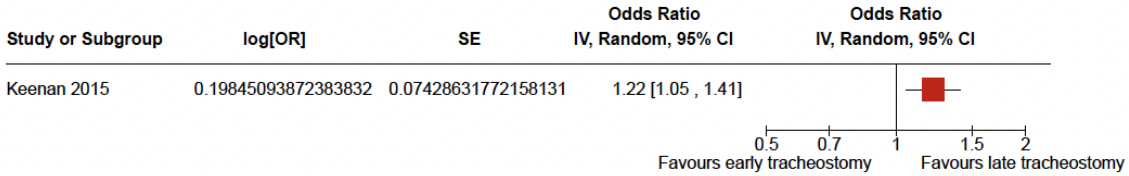


Abbildung 19: Forest Plot – Krankenhaussterblichkeit. Entnommen aus Ansems et al. 2025 (Analysis 2.3)

Zwei Studien berichteten zusätzlich nicht-adjustierte Krankenhaussterblichkeit für 9684 Teilnehmende (Guillotte et al. 2023; Keenan et al. 2015): Frühe Tracheostomie könnte die Krankenhaussterblichkeit erhöhen, die Evidenz ist jedoch sehr unsicher (RR 1,20; 95%-KI 1,06 bis 1,36; I^2 = 0%; sehr niedrige Evidenzsicherheit) (Abbildung 20: Forest Plot – Krankenhaussterblichkeit, NRSIs nicht-adjustiert). Frühe Tracheostomie hat möglicherweise wenig oder keinen Einfluss auf die Gesamtmortalität im Vergleich zu später Tracheostomie, die Evidenz ist jedoch sehr unsicher (sehr niedrige Evidenzsicherheit).

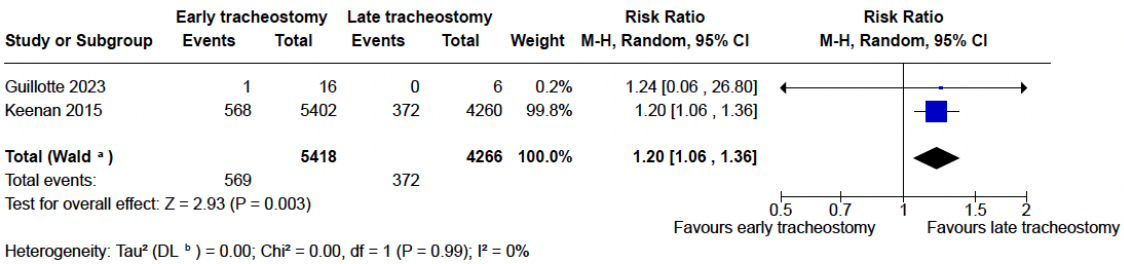


Abbildung 20: Forest Plot – Krankenhaussterblichkeit. Entnommen aus Ansems et al. 2025 (Analysis 2.4)

Mortalität bis Tag 28

Villemure-Poliquin et al. 2023 berichtete adjustierte Mortalität bis Tag 28 (Zeit-Ereignis-Analyse) für 374 Teilnehmende: Frühe Tracheostomie hat möglicherweise wenig oder keinen Einfluss auf die Mortalität bis Tag 28, die

Evidenz ist jedoch sehr unsicher (HR 1,46; 95%-KI 0,59 bis 3,62; sehr niedrige Evidenzsicherheit) (Abbildung 21: Forest Plot – Mortalität bis Tag 28, NRSIs adjustiert).

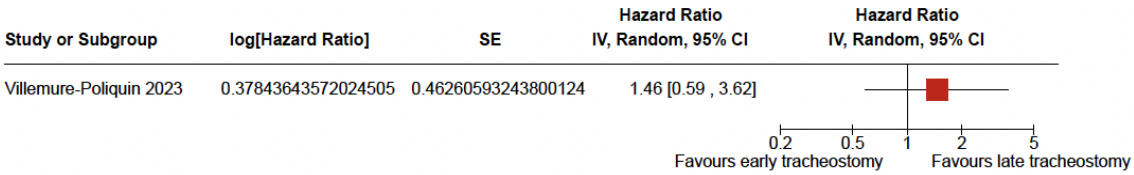


Abbildung 21: Forest Plot – Mortalität bis Tag 28. Entnommen aus Ansems et al. 2025 (Analysis 2.5)

4.2.5.2 Wichtige Endpunkte

<u>ICU-Verweildauer</u>

Randomisierte kontrollierte Studie

Barquist et al. 2006 berichtete die ICU-Verweildauer für 60 Teilnehmende (Abbildung 22: Forest Plot – ICU-Verweildauer, RCT). Die mittlere ICU-Verweildauer betrug 5,26 Tage in der Kontrollgruppe; in der Frühgruppe waren es 0,30 Tage weniger. Frühe Tracheostomie hat möglicherweise wenig oder keinen Einfluss auf die ICU-Verweildauer, die Evidenz ist jedoch sehr unsicher (MD −0,30 Tage; 95%-KI −17,64 bis 17,04; sehr niedrige Evidenzsicherheit).

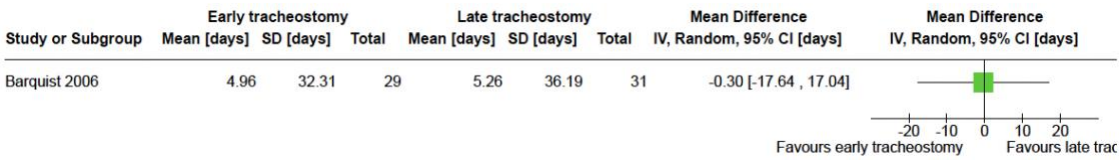


Abbildung 22: Forest Plot – ICU-Verweildauer. Entnommen aus Ansems et al. 2025 (Analysis 1.2)

Nicht-randomisierte Interventionsstudien

Villemure-Poliquin et al. 2023 berichtete eine adjustierte Zeit-Ereignis-Analyse für die ICU-Verweildauer für 370 Teilnehmende (Abbildung 22: Forest Plot – ICU-Verweildauer, NRSIs adjustiert). Frühe Tracheostomie könnte die ICU-Verweildauer verkürzen, die Evidenz ist jedoch sehr unsicher (1/HR 0,57; 95%-KI 0,46 bis 0,71; sehr niedrige Evidenzsicherheit) (Abbildung 23: Forest Plot – ICU-Verweildauer, NRSIs adjustiert).

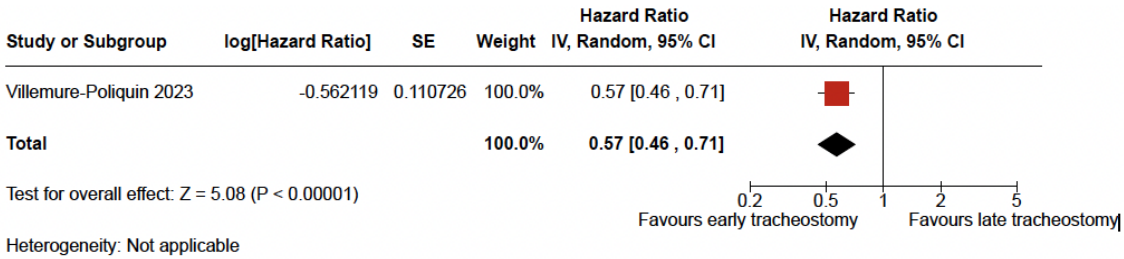


Abbildung 23: Forest Plot – ICU-Verweildauer. Entnommen aus Ansems et al. 2025 (Analysis 2.6)

Zwei Studien berichteten nicht-adjustierte ICU-Verweildauer für 146 Teilnehmende (Guillotte et al. 2023; Skrzypiec et al. 2021): Frühe Tracheostomie hat möglicherweise wenig oder keinen Einfluss auf die ICU-Verweildauer, die Evidenz ist jedoch sehr unsicher (MD −24,03 Tage; 95%-KI −53,82 bis 5,76; I^2 = 95%; sehr niedrige Evidenzsicherheit) (Abbildung 24: Forest Plot – ICU-Verweildauer, NRSIs nicht-adjustiert).

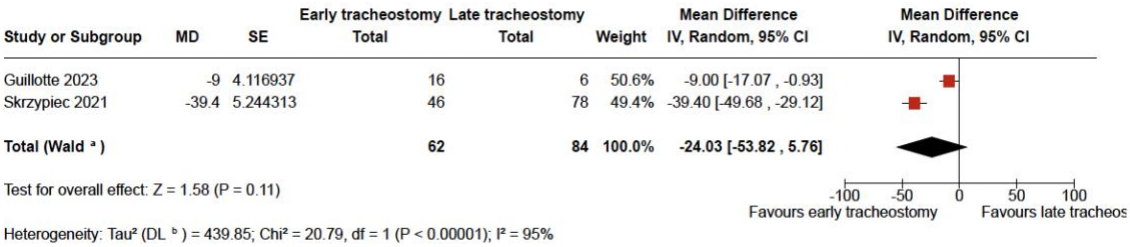


Abbildung 24: Forest Plot – ICU-Verweildauer. Entnommen aus Ansems et al. 2025 (Analysis 2.7)

Keenan et al. 2015 berichtete die ICU-Verweildauer als Median für 9662 Teilnehmende: 16 Tage (IQR 12 bis 22) in der Frühgruppe gegenüber 23 Tagen (IQR 18 bis 30) in der Spätgruppe; eine Datenpoolung war nicht möglich. Frühe Tracheostomie hat möglicherweise wenig oder keinen Einfluss auf die ICU-Verweildauer, die Evidenz ist jedoch sehr unsicher (sehr niedrige Evidenzsicherheit).

<u>Lebensqualität bis Tag 28 (± 7)</u>

Weder der RCT noch die NRSIs berichteten Lebensqualität innerhalb der Hauptvergleichsgruppe; zu diesem Endpunkt liegen keine Daten vor.

<u>Rate pulmonaler Komplikationen – Pneumonie bis Tag 28 (± 7)</u>

Randomisierte kontrollierte Studie

Barquist et al. 2006 berichtete die Rate pulmonaler Komplikationen - Pneumonie für 60 Teilnehmende (Abbildung 25: Forest Plot – Rate pulmonaler

Komplikationen - Pneumonie, RCT). Frühe Tracheostomie hat möglicherweise wenig oder keinen Einfluss auf die Pneumonierate, die Evidenz ist jedoch sehr unsicher (RR 1,07; 95%-KI 0,93 bis 1,22; RD 63 mehr pro 1000; sehr niedrige Evidenzsicherheit).

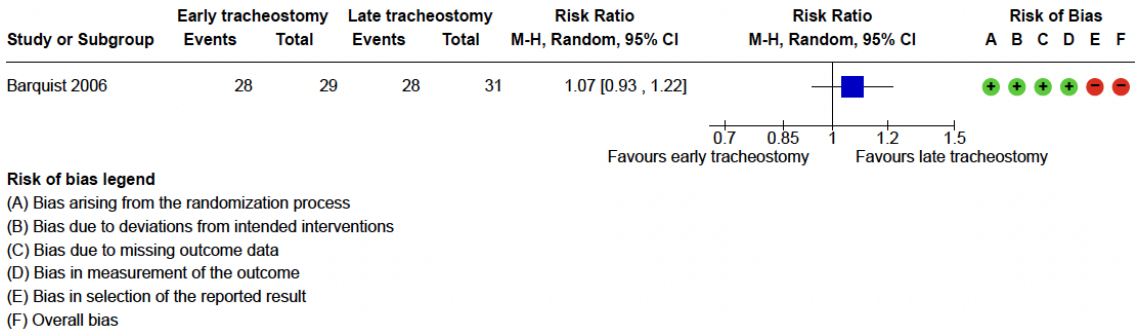


Abbildung 25: Forest Plot – Rate pulmonaler Komplikationen – Pneumonie. Entnommen aus Ansems et al. 2025 (Analysis 1.3)

Nicht-randomisierte Interventionsstudien

<u>Rate pulmonaler Komplikationen – VAP bis Tag 28 (± 7)</u>

Villemure-Poliquin et al. 2023 berichtete eine adjustierte Rate VAP für 370 Teilnehmende (Abbildung 26: Forest Plot – Rate pulmonaler Komplikationen - VAP, NRSIs adjustiert). Frühe Tracheostomie hat möglicherweise wenig oder keinen Einfluss auf die VAP-Rate, die Evidenz ist jedoch sehr unsicher (RR 1,10; 95%-KI 0,78 bis 1,56; sehr niedrige Evidenzsicherheit).

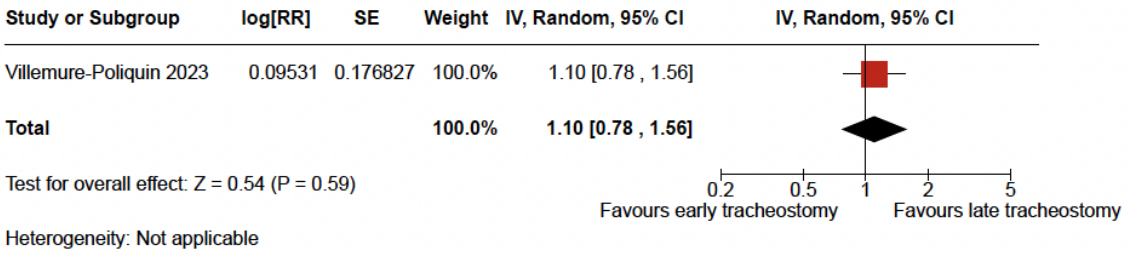


Abbildung 26: Forest Plot – Rate pulmonaler Komplikationen – VAP. Entnommen aus Ansems et al. 2025 (Analysis 2.10)

Zwei Studien berichteten nicht-adjustierte Rate pulmonaler Komplikationen - Pneumonie für 9786 Teilnehmende (Keenan et al. 2015; Skrzypiec et al. 2021): Frühe Tracheostomie hat möglicherweise wenig oder keinen Einfluss auf die Rate pulmonaler Komplikationen - Pneumonie, die Evidenz ist jedoch sehr unsicher (RR 0,67; 95%-KI 0,29 bis 1,53; I^2 = 77%; sehr niedrige Evidenzsicherheit) (Abbildung 27: Forest Plot – Rate pulmonaler Komplikationen – Pneumonie, NRSIs nicht-adjustiert. Frühe Tracheostomie hat möglicherweise wenig oder keinen Einfluss auf die Rate pulmonaler Komplikationen, die Evidenz

ist jedoch sehr unsicher (sehr niedrige Evidenzsicherheit).

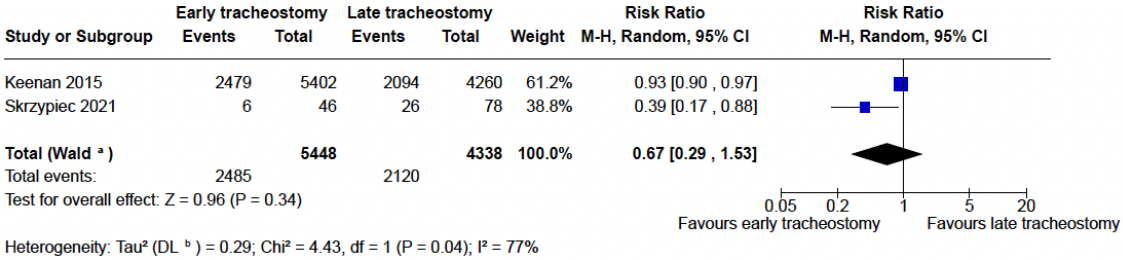


Abbildung 27: Forest Plot – Rate pulmonaler Komplikationen – Pneumonie. Entnommen aus Ansems et al. 2025 (Analysis 2.11)

Unerwünschte Ereignisse bis Tag 28 (± 7)

Weder der RCT noch die NRSIs berichteten unerwünschte Ereignisse innerhalb der Hauptvergleichsgruppe; zu diesem Endpunkt liegen keine Daten vor.

Zeit von der Tracheostomie bis zur Dekanülierung

Weder der RCT noch die NRSIs berichteten die Zeit von der Tracheostomie bis zur Dekanülierung innerhalb der Hauptvergleichsgruppe; zu diesem Endpunkt liegen keine Daten vor.

Für weitere berichtete Endpunkte, darunter Krankenhausverweildauer, wird auf Ansems et al. 2025 verwiesen.

Bewertung der Evidenzsicherheit nach GRADE

Die Abwertungsgründe umfassten Ungenauigkeit infolge kleiner Stichprobengrößen, breiter Konfidenzintervalle mit Einschluss von Nutzen und Schaden sowie Analysen auf Basis nur einer Studie; bei NRSIs zusätzlich ernsthaftes Verzerrungsrisiko durch potentielles Confounding und unklare Adjustierungsverfahren sowie Inkonsistenz infolge statistischer Heterogenität (I^2 = 95% bei einem Endpunkt). Die vollständige GRADE-Bewertung ist in Tabelle 6 und 7 dargestellt.

4.2.6 Subgruppenanalyse

Subgruppenanalysen wurden für alle prioritären Endpunkte durchgeführt, um Heterogenität zwischen vordefinierten Subgruppen zu explorieren. Da RCT- und NRSI-Daten nicht gepooltet wurden, wurden für Endpunkte, die in beiden Studientypen berichtet wurden, getrennte Forest Plots erstellt. Für die Subgruppenanalysen wurde nicht zwischen adjustierten und nicht-adjustierten Daten unterschieden.

Die Abbildung 28 zeigt die Subgruppenanalyse nach Tracheostomiezeitpunkt für die Rate pulmonaler Komplikationen - Pneumonie. Für die Forest Plots der übrigen Subgruppenanalysen wird auf Ansems et al. 2025 verwiesen.

Tracheostomiezeitpunkt

Die Subgruppenanalyse nach Tracheostomiezeitpunkt umfasste Studien, die „früh" abweichend vom Schwellenwert der Hauptanalyse (< 10 Tage) definierten. Da keine der eingeschlossenen Studien interne Subgruppenanalysen nach Zeitpunkt berichtete, wurden alle Teilnehmenden jeder Studie derselben Subgruppe zugeordnet.

Gesamtmortalität

Für die Gesamtmortalität berichteten sieben NRSIs Daten für 1354 Teilnehmende (Armstrong et al. 1998; Elkbuli et al. 2019; Fokin et al. 2020; Robba et al. 2020; Rodriguez et al. 1990; Samokvalov et al. 2011; Skrzypiec et al. 2021). Die Evidenz zur Wirkung früher Tracheostomie, definiert nach unterschiedlichen Zeitpunkten, auf die Gesamtmortalität ist sehr unsicher. Subgruppen mit weniger Studien (z. B. <8 Tage, <48 Stunden, <6 Tage) limitierten die Aussagekraft der Vergleiche. Für die Subgruppe „innerhalb von sieben Tagen" berichteten zwei NRSIs Zeit-Ereignis-Daten für 907 Teilnehmende (Peng et al. 2023; Robba et al. 2020); die Evidenz bleibt sehr unsicher.

ICU-Verweildauer

Für die ICU-Verweildauer berichteten neun NRSIs Daten für 1533 Teilnehmende (Arabi et al. 2004; Armstrong et al. 1998; Fokin et al. 2020; Guillotte et al. 2023; Robba et al. 2020; Rodriguez et al. 1990; Samokvalov et al. 2011; Skrzypiec et al. 2021; Zagli et al. 2010). Die Subgruppenanalysen deuten auf eine mögliche Verkürzung der ICU-Verweildauer bei Tracheostomie innerhalb von drei Tagen (MD −2,80 Tage; 95%-KI −5,37 bis −0,23; 1 Studie, 309 Teilnehmende), innerhalb von sieben Tagen (MD −7,47 Tage; 95%-KI −10,56 bis −4,38; I^2 = 0%; 4 Studien, 799 Teilnehmende) und vor sechs Tagen (MD −14,00 Tage; 95%-KI −20,02 bis −7,98; 1 Studie, 157 Teilnehmende) hin.

Im Gegensatz dazu zeigte sich bei Tracheostomie innerhalb von 48 Stunden eine mögliche Verlängerung der ICU-Verweildauer (MD 1,90 Tage; 95%-KI 0,95 bis

2,85; 1 Studie, 122 Teilnehmende).

Lebensqualität

Für die Lebensqualität berichtete Robba et al. 2020 GOSE-Scores nach sechs Monaten für 433 Teilnehmende (Tracheostomie innerhalb von sieben Tagen); die Evidenz ist sehr unsicher.

Rate pulmonaler Komplikationen

Für die Rate pulmonaler Komplikationen waren mehrere Komplikationsformen (akutes respiratorisches Versagen, ARDS, Aspiration, Lungenembolie) jeweils nur durch eine Studie vertreten.

Für Pneumonie zeigten alle Zeitpunkt-Subgruppen einen Trend zugunsten früher Tracheostomie; statistisch signifikante Subgruppenunterschiede wurden für Tracheostomie innerhalb von sieben Tagen (RR 0,63; 95%-KI 0,42 bis 0,94; I^2 = 77%; 3 Studien, 366 Teilnehmende) und innerhalb von 48 Stunden (RR 0,77; 95%-KI 0,64 bis 0,92; 1 Studie, 122 Teilnehmende) berichtet (Abbildung 28: Forest Plot – Rate pulmonaler Komplikationen - Pneumonie, Subgruppenanalyse nach Tracheostomiezeitpunkt).

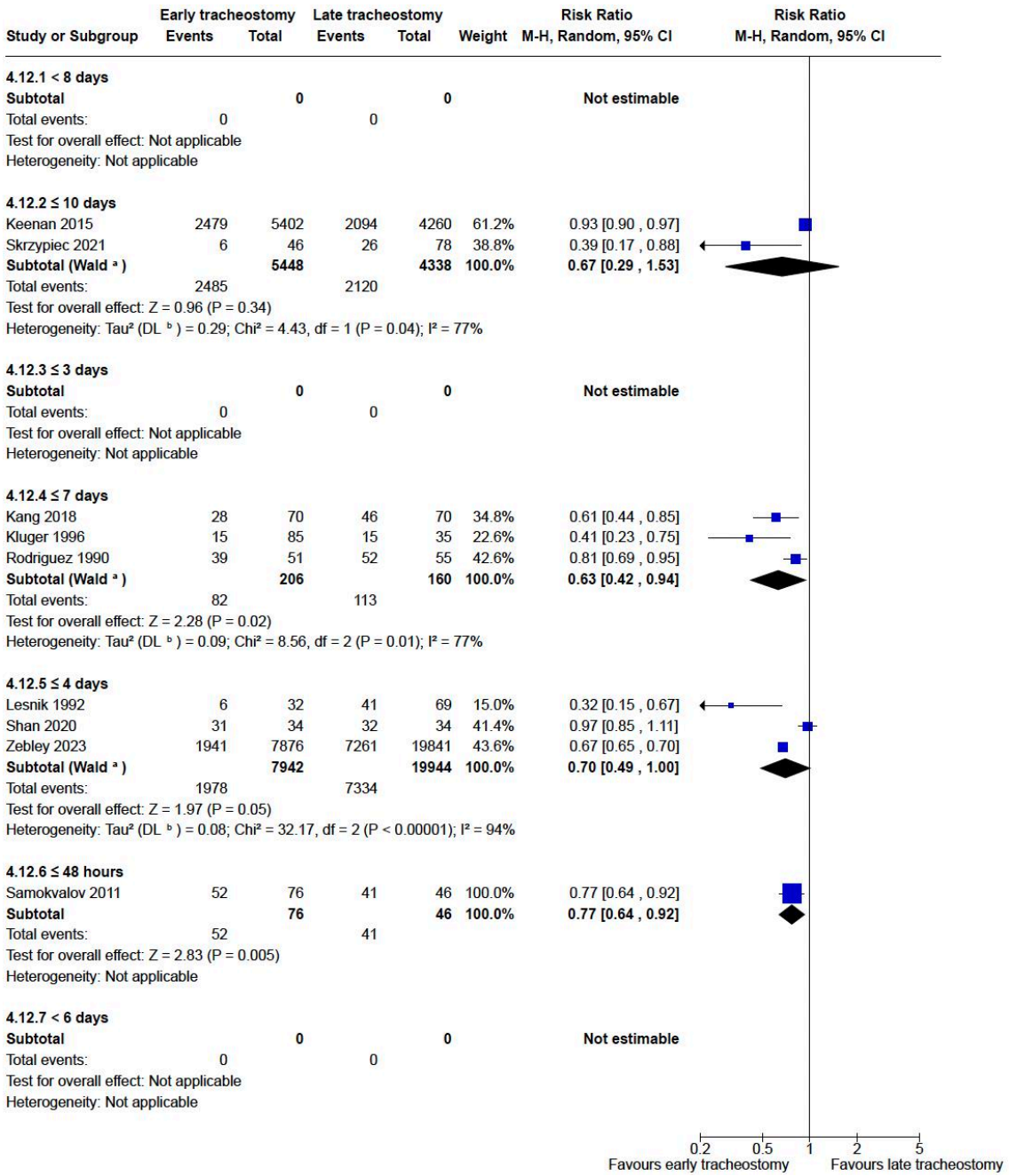


Abbildung 28: Forest Plot – Rate pulmonaler Komplikationen - Pneumonie, Subgruppenanalyse nach Tracheostomiezeitpunkt (entnommen aus Ansems et al. 2025)

Für beatmungsassoziierte Pneumonie - VAP zeigten vier Studien (Elkbuli et al. 2019; Nahar et al. 2022; Robba et al. 2020; Zagli et al. 2010) (1873 Teilnehmende) ebenfalls einen Trend zugunsten früher Tracheostomie, insbesondere innerhalb von sieben Tagen (RR 0,70; 95%-KI 0,55 bis 0,88; I^2=0%; 2 Studien, 721 Teilnehmende) und innerhalb von 48 Stunden (RR 0,37; 95%-KI 0,20 bis 0,72; 1 Studie, 843 Teilnehmende).

Unerwünschte Ereignisse

Für unerwünschte Ereignisse (Granulomabildung, Tracheostomia-Infektionen,

Stimmbandparese, Wundinfektionen) lagen Daten aus zwei Studien vor (Kang et al. 2018; Shan et al. 2020); die Evidenz ist sehr unsicher.

Zeit von der Tracheostomie bis zur Dekanülierung
Für die Zeit von der Tracheostomie bis zur Dekanülierung lagen keine Daten vor.

Tracheostomietechnik
Vier NRSIs berichteten Gesamtmortalität für 691 Teilnehmende (Armstrong et al. 1998; Elkbuli et al. 2019; Fokin et al. 2020; Samokvalov et al. 2011). Die Evidenz zur Wirkung der Tracheostomietechnik auf die Gesamtmortalität ist sehr unsicher.

Alter
Keine der in der Hauptanalyse eingeschlossenen Studien berichtete separate Daten für verschiedene Altersgruppen; diese Subgruppenanalyse konnte nicht durchgeführt werden.

Für die Forest Plots der Subgruppenanalysen wird auf Ansems et al. 2025 verwiesen.

4.2.7 Sensitivitätsanalysen

Bei drei Analysen der Hauptvergleichsgruppe (frühe Tracheostomie < 10 Tage) wurde erhebliche Heterogenität in nicht-adjustierte Daten festgestellt: ICU-Verweildauer (I^2 = 95%), Krankenhausverweildauer (I^2 = 90%) und Pneumonie (I^2 = 77%).
Adjustierte Daten für diese Endpunkte lagen ausschließlich für Villemure-Poliquin et al. 2023 vor, sodass eine I^2-Berechnung für die adjustierten Analysen nicht anwendbar war.

Da das Gesamtverzerrungsrisiko für alle NRSIs der Hauptvergleichsgruppe als kritisch eingestuft wurde, war eine Sensitivitätsanalyse nach Verzerrungsrisiko nicht möglich. Das Verzerrungsrisiko für die Domäne „Selektion berichteter Ergebnisse" wurde bei allen NRSIs als niedrig bewertet; eine entsprechende Sensitivitätsanalyse war daher ebenfalls nicht durchführbar.

Für die Heterogenität der Krankenhausverweildauer wurde explorativ untersucht, ob der Referenzzeitpunkt für den Tracheostomiezeitpunkt die Heterogenität

beeinflusst. Einzeln betrachtet berichteten beide in die ICU-Verweildauer-Analyse eingeschlossenen Studien Ergebnisse zugunsten früher Tracheostomie; für Pneumonie war dies nur bei Skrzypiec et al. 2021 der Fall.

5 Diskussion

Die vorliegende Promotionsschrift hat zwei methodisch anspruchsvolle Cochrane Reviews zusammenfassend aufgearbeitet und dabei strukturelle Gemeinsamkeiten in den Herausforderungen einer Evidenzsynthese bei kritisch kranken Patienten aufgezeigt. Im Folgenden werden die übergreifenden methodischen Befunde diskutiert, methodische Limitationen reflektiert und Implikationen für Forschung und klinische Praxis abgeleitet.

5.1 Heterogenität als übergreifende methodische Herausforderung

Klinische und methodische Heterogenität durchzieht beide Reviews als zentrales Problem, auf Patientenebene, auf Interventionsebene und auf der Ebene der Endpunktdefinitionen.

Im Remdesivir-Review manifestiert sie sich in der Variabilität der Erkrankungsschwere zum Studienzeitpunkt: Während ein Teil der Teilnehmenden keinen Sauerstoff benötigte, waren andere auf invasive Beatmung oder ECMO angewiesen. Diese Spanne repräsentiert pathophysiologisch und klinisch unterschiedliche Erkrankungsstadien, in denen antivirale Substanzen wie Remdesivir unterschiedliche Wirkprofile entfalten können. Der Hinweis auf einen Mortalitätsvorteil in der Subgruppe mit Niedrig-Fluss-Sauerstoff bei Studieneinschluss (RR 0,32; 95%-KI 0,15 bis 0,66; Beigel et al. 2020) steht exemplarisch für die Bedeutung einer patientenstratifizierten Evidenzbewertung, scheitert aber in seiner Bestätigung an unzureichenden Subgruppendaten anderer Studien (Ansems et al. 2021).
Ein weiterer Ausdruck klinischer Heterogenität ist die fehlende Einheitlichkeit der primären Endpunkte: Keine zwei der fünf eingeschlossenen Studien hatten denselben primären Endpunkt gewählt, was eine valide quantitative Synthese für kritische und wichtige Endpunkte von vornherein erschwerte.

Im Tracheostomie-Review ist die Heterogenität noch ausgeprägter und tritt auf drei Ebenen gleichzeitig auf. Erstens variieren die Definitionen des frühe Tracheostomiezeitpunkts erheblich: von 48 Stunden bis zu zehn Tagen nach Intubation.

Zweitens reichen die verwendeten Traumadefinitionen vom ISS-Schwellenwert 18 über die New-Berlin-Definition bis zur klinischen Einschätzung des Operateurs.
Drittens unterscheiden sich die Studiendesigns grundlegend, vom einzigen vorzeitig abgebrochenen RCT mit 60 Teilnehmenden bis zu retrospektiven Registerstudien mit Zehntausenden von Fällen.
Diese dreifache Heterogenität macht eine valide quantitative Synthese strukturell schwierig und begrenzt die Aussagekraft der Poolinganalysen erheblich (Ansems et al. 2025).

Hinzu kommt ein spezifisches Problem der Interventionsdefinition, das für den Tracheostomie-Review besondere methodische Relevanz hat: der Referenzzeitpunkt für die Messung des Tracheostomiezeitpunkts. In der Hauptvergleichsgruppe maßen drei Studien den Zeitpunkt ab Intubation (Engoren et al. 2005; Guillotte et al. 2023; Villemure-Poliquin et al. 2023), eine ab dem Verletzungszeitpunkt (Keenan et al. 2015) und eine ab der Krankenhausaufnahme (Skrzypiec et al. 2021). Das Intervall zwischen Verletzung und Intubation variiert individuell erheblich, sodass dieselbe absolute Tageszahl unter verschiedenen Referenzdefinitionen verschiedenen Gruppen zugeordnet werden kann. Diese Inkonsistenz beeinträchtigt die Vergleichbarkeit der Effektschätzer zwischen den Studien und stellt eine der zentralen methodischen Einschränkungen des Reviews dar.
Die Subgruppenanalysen nach Tracheostomiezeitpunkt illustrieren diese Problematik eindrücklich: Tracheostomie innerhalb von sieben Tagen zeigte einen Hinweis auf reduzierte Pneumonieraten (RR 0.63; 95%-KI 0.42 bis 0.94), während Tracheostomie innerhalb von 48 Stunden eine mögliche Verlängerung der ICU-Verweildauer ergab (MD 1.90 Tage; 95%-KI 0.95 bis 2.85). Befunde, die ohne Berücksichtigung der Referenzzeitpunkt-Heterogenität schwer zu interpretieren sind.

Beide Reviews begegnen der klinischen und statistischen Heterogenität durch präspezifizierte Subgruppenanalysen und die konsequente Anwendung des Random-Effects-Modells, das der Between-Study-Varianz explizit Rechnung trägt. Dennoch bleibt das grundlegende Problem bestehen: In Situationen ausgeprägter Heterogenität bildet der gepoolte Effektschätzer eines Random-

Effects-Modells die zugrunde liegende Verteilung von Einzeleffekten ab, und repräsentiert damit möglicherweise kein Effektmaß, das für den einzelnen Patienten klinisch relevant ist.

5.2 Grenzen der Evidenzsynthese

5.2.1 Konkurrierendes Ereignis Tod und fehlende Outcome-Standardisierung

Das Problem konkurrierender Ereignisse ist in der intensivmedizinischen Forschung strukturell unvermeidbar: Der Tod eines Patienten verhindert die Erhebung nachfolgender Endpunkte. Im Remdesivir-Review betraf dies insbesondere klinische Statusendpunkte wie den Bedarf an maschineller Beatmung, die Dauer der Sauerstofftherapie sowie Sicherheitsoutcomes. Verstorbene Patienten tragen zu diesen Endpunkten keine Information bei, was ohne statistische Adjustierung, etwa durch Competing-Risk-Analysen nach Fine und Gray, zu einer systematischen Verzerrung führt. In der Risikobewertung mit RoB 2 wurde dieser Sachverhalt als eigenständige Verzerrungsdomäne bewertet und führte zu Abwertungen in der GRADE-Bewertung (Ansems et al. 2021).

Die fehlende Standardisierung klinischer Endpunkte potenziert dieses Problem. In beiden Reviews verwendeten die eingeschlossenen Studien unterschiedliche Endpunkte zu unterschiedlichen Messzeitpunkten: Im Remdesivir-Review berichteten die Studien die Dauer bis zur Entwöhnung von der Sauerstofftherapie ausschließlich als Median ohne geeignete Streuungsmaße, sodass eine Datenpoolung nicht möglich war. Im Tracheostomie-Review variierte die Definition von Mortalität zwischen Krankenhaussterblichkeit, 30-Tage-Sterblichkeit und allursächlicher Mortalität. Diese Inkonsistenzen sind nicht nur ein statistisches, sondern auch ein klinisches Problem: Sie spiegeln einen Mangel an Konsens darüber wider, was in der Behandlung kritisch kranker Patienten als therapierelevant gilt.

Besonders auffällig ist in beiden Reviews das vollständige Fehlen patientenrelevanter Endpunkte im Sinne von Patient-Reported Outcome Measures. Lebensqualität, für kritisch kranke Patienten von zentraler Bedeutung, wurde in keiner der eingeschlossenen Studien berichtet. Dies spiegelt eine

strukturelle Barriere wider: Intensivpatienten sind häufig sediert, beatmet oder zu schwer krank, um standardisierte Selbstauskunftsinstrumente ausfüllen zu können. Das Ergebnis ist eine Evidenzbasis, die klinische Surrogatparameter und Mortalität in den Vordergrund stellt, während für Patienten und Angehörige relevante Dimensionen, funktionelle Erholung, kognitive Beeinträchtigung, Lebensqualität nach ICU-Entlassung, kaum abgebildet werden.

5.2.2 Unpoolierbare Daten und eingeschränkte Metaanalysefähigkeit

In beiden Reviews konnten für kritische und wichtige Endpunkte keine quantitativen Synthesen durchgeführt werden. Im Remdesivir-Review betraf dies die Dauer bis zur Entwöhnung von invasiver Beatmung und Sauerstofftherapie; im Tracheostomie-Review eine Vielzahl von wichtigen Endpunkten wie Krankenhausverweildauer und pulmonale Komplikationen in Teilanalysen.
Die Ursachen waren unterschiedlich: fehlende Streuungsmaße, inkompatible Endpunktdefinitionen und nicht übertragbare Referenzzeitpunkte. Das Ergebnis ist in beiden Fällen eine narrativ beschriebene Evidenzlandschaft, die weniger präzise ist als eine formale Meta-Analyse und damit auch weniger geeignet, klinische Entscheidungen zu stützen.

Diese Einschränkung verweist auf ein grundsätzliches Desiderat der intensivmedizinischen Forschung: die Etablierung einheitlicher Core Outcome Sets nach dem Vorbild der COMET-Initiative, die für COVID-19-Studien als Orientierungsrahmen diente. Für den Bereich Polytraumaversorgung und Tracheostomiezeitpunkt existiert ein entsprechender Konsens bislang nicht, was zukünftige systematische Reviews vor dieselben Herausforderungen stellen wird.

5.3 Einbindung nicht-Randomisierter Studien: Chancen und Risiken

Die methodisch begründete Entscheidung, im Tracheostomie-Review NRSIs einzuschließen, reflektiert eine grundsätzliche Spannung in der klinischen Forschung: Dort, wo RCTs ethisch, logistisch oder praktisch kaum realisierbar sind, wie beim Zeitpunkt eines lebensrettenden Eingriffs in der Akutphase des Polytraumas, stellen NRSIs die einzig verfügbare Evidenzquelle dar. Der einzige

eingeschlossene RCT (Barquist et al. 2006) mit 60 Teilnehmenden und vorzeitigem Abbruch liefert keine belastbare Effektschätzung; ohne die 22 NRSIs wäre eine Evidenzsynthese faktisch nicht möglich gewesen (Ansems et al. 2025).

Gleichwohl sind die Grenzen der NRSI-Evidenz in diesem Kontext unübersehbar. Die überwiegend retrospektiven Studiendesigns sind anfällig für residuales Confounding: Patienten, die früh tracheostomiert werden, unterscheiden sich in prognostisch relevanten Merkmalen systematisch von jenen, bei denen der Eingriff später erfolgt. Verletzungsschwere, initialer Bewusstseinszustand, begleitende Schädel-Hirn-Traumata und pulmonale Vorschäden beeinflussen sowohl die Entscheidung zum Tracheostomiezeitpunkt als auch den Endpunkt. Eine Adjustierung für diese Confounder erfolgte nur in einem Teil der Studien; wo sie erfolgte, wichen die Ergebnisse von den nicht-adjustierten erheblich ab, was den Einfluss dieser Störgrößen eindrücklich illustriert. So zeigten nicht-adjustierte Daten eine mögliche Erhöhung der Krankenhaussterblichkeit durch frühe Tracheostomie (RR 1.20; 95%-KI 1.06 bis 1.36), während adjustierte Zeit-Ereignis-Daten keinen relevanten Unterschied ergaben (HR 0.96; 95%-KI 0.49 bis 1.88).

5.4 GRADE unter erschwerten Bedingungen

Die Anwendung des GRADE-Ansatzes in beiden Reviews verdeutlicht exemplarisch, wie das System auch unter den ungünstigen Evidenzbedingungen der Intensivmedizin funktioniert, aber auch wo seine Grenzen liegen. In beiden Reviews führte die Kombination aus Verzerrungsrisiko, Heterogenität, Ungenauigkeit und fehlender Outcomestandardisierung zu einem weitgehend niedrigen oder sehr niedrigen Evidenzniveau. Dies ist klinisch bedeutsam: Ein GRADE-Urteil von „sehr niedrig" bedeutet nicht, dass ein Effekt nicht existiert, sondern dass die verfügbare Evidenz keine belastbaren Schlussfolgerungen erlaubt. Eine wichtige Differenzierung, die in der klinischen und leitlinienbezogenen Kommunikation häufig verloren geht.

Die moderate Evidenzsicherheit für Gesamtmortalität und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse im Remdesivir-Review stellt insofern eine Ausnahme dar: Sie basiert auf vergleichsweise großen Stichproben (n=7142 bzw. n=1674) aus RCTs mit klar definierten binären Endpunkten. Dieses Ergebnis illustriert,

dass GRADE nicht per se konservativ ist, sondern studienspezifisch zwischen hoher und niedriger Evidenzqualität differenziert.

Für den Tracheostomie-Review hingegen verhinderte das durchgängig sehr niedrige Evidenzniveau jede belastbare Empfehlung. Das ist eine Schlussfolgerung, die direkte Implikationen für die Formulierung der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)-S3-Leitlinie zur intensivmedizinischen Versorgung nach Polytrauma hatte, in deren Rahmen dieser Review erstellt wurde (Ansems et al. 2025).

Das GRADE-System stößt in der Intensivmedizin an strukturelle Grenzen, wenn die Forschungslandschaft so fragmentiert ist, dass selbst die Zusammenführung aller verfügbaren Daten keine ausreichende Präzision erlaubt. In solchen Situationen besteht die wissenschaftliche Aussage eines systematischen Reviews paradoxerweise darin, das Ausmaß der Unsicherheit zu quantifizieren, eine wichtige, wenngleich unbefriedigende Schlussfolgerung für die klinische Praxis.

5.5 Limitationen

Die vorliegende Arbeit unterliegt den in beiden Originalpublikationen dokumentierten Limitationen.

Für den Remdesivir-Review gilt, dass der Suchschnitt von April 2021 den Pandemiestatus zu einem frühen Zeitpunkt abbildet; spätere Erkenntnisse, insbesondere zu Virusvarianten und kombinierten Therapieregimen, sind in der vorliegenden Version nicht berücksichtigt. Darüber hinaus erschwerten adaptive Studiendesigns, unvollständige Sicherheitsdaten sowie sich im Pandemieverlauf verändernde Versorgungsstandards die Vergleichbarkeit der eingeschlossenen Studien zusätzlich. Der Living-Review-Ansatz ist konzeptionell geeignet, dieser Dynamik zu begegnen, erfordert aber kontinuierliche Ressourcen für wiederholte Datenbanksuchen, Extraktion und Bewertung.

Für den Tracheostomie-Review besteht die zentrale Limitation in der nahezu vollständigen Abhängigkeit von retrospektiven Beobachtungsstudien. Der einzige RCT (Barquist et al. 2006) war für den Nachweis eines klinisch relevanten Effekts weder gepowert noch vollständig durchgeführt. Die Übertragbarkeit der

Ergebnisse auf europäische Intensivstationen mit modernen Beatmungsprotokollen ist zudem eingeschränkt, da die Mehrzahl der Studien in den USA durchgeführt wurde und Studien aus ressourcenarmen Settings sowie Populationen mit penetrierendem Trauma weitgehend fehlen.

Beiden Reviews gemeinsam ist das vollständige Fehlen von Lebensqualitätsdaten, ein Befund, der nicht nur die methodische Vollständigkeit der Evidenzsynthese beeinträchtigt, sondern auch auf ein grundsätzliches Defizit patientenzentrierter Forschung in der Intensivmedizin hinweist.

5.6 Implikationen für Forschung und Leitlinienentwicklung

Beide Reviews identifizieren übereinstimmend eine Reihe von Forschungsdesiderata.

Für die COVID-19-Forschung fordern Ansems et al. 2021 die Einigung auf einheitliche Schlüsselendpunkte und deren standardisierte Berichterstattung, um künftigen systematischen Reviews eine valide quantitative Synthese zu ermöglichen. Zukünftige Studien sollten zudem explizite Subgruppenanalysen nach Beatmungsstatus und Erkrankungsschwere präspezifizieren, um die klinisch bedeutsame Frage nach einer differenziellen Wirksamkeit von Remdesivir verlässlich beantworten zu können.

Für den Bereich der Polytraumaversorgung besteht dringender Bedarf an gut geplanten randomisierten Studien, die einheitliche Definitionen von Polytrauma und Tracheostomiezeitpunkt verwenden, einschließlich eines konsentierten Referenzzeitpunkts, und adjustierte Analysen für relevante Confounder wie Verletzungsschwere, neurologischen Status und pulmonale Komorbidität präspezifizieren. Langzeitoutcomes wie Lebensqualität, funktionelle Erholung und kognitive Beeinträchtigungen nach ICU-Aufenthalt sollten als Pflichtendpunkte verankert werden. Die Entwicklung eines konsentierten Core Outcome Sets für Tracheostomiestudien bei Polytraumapatienten wäre ein wichtiger Beitrag zur Verbesserung der Evidenzgrundlage (Ansems et al. 2025).

Für die Leitlinienentwicklung unterstreichen beide Reviews, dass ein niedriges oder sehr niedriges Evidenzniveau nach GRADE keine Handlungsunfähigkeit bedeutet, sondern eine transparente Kommunikation der Unsicherheit erfordert.

Klinische Empfehlungen in diesem Bereich sollten explizit machen, auf welcher Evidenzbasis sie beruhen, und wo die Datenlage dies erfordert, als schwache Empfehlungen mit Hinweis auf den Forschungsbedarf formuliert werden.

6 Zusammenfassung

Die vorliegende Promotionsschrift hat anhand zweier Cochrane Reviews gezeigt, dass die Evidenzsynthese in der Intensivmedizin vor methodischen Herausforderungen steht, die sich nicht allein durch die Wahl geeigneter statistischer Verfahren bewältigen lassen, sondern strukturelle Ursachen in der Forschungspraxis haben.

Der Cochrane Review zu Remdesivir bei COVID-19 (Ansems et al. 2021) zeigt, dass Remdesivir bei hospitalisierten Erwachsenen wahrscheinlich keinen relevanten Einfluss auf die Gesamtmortalität bis Tag 28 hat (moderate Evidenzsicherheit). Für klinische Verbesserungs- und Verschlechterungsendpunkte bleibt die Evidenzlage aufgrund methodischer Limitationen, insbesondere des konkurrierenden Ereignisses Tod und fehlender Outcomestandardisierung, weitgehend unsicher. Der Living-Review-Ansatz hat sich als geeignetes Format erwiesen, um die Evidenz in einem dynamischen Forschungsfeld zeitnah zu aktualisieren.

Der Cochrane Review zum Tracheostomiezeitpunkt beim Polytrauma (Ansems et al. 2025) kommt zu dem Schluss, dass frühe Tracheostomie (< 10 Tage nach Intubation) möglicherweise keinen oder kaum Einfluss auf Mortalität, ICU-Verweildauer oder Pneumonierate hat, die Evidenz ist jedoch durchgängig als sehr niedrig einzustufen. Der nahezu vollständige Mangel an randomisierten Daten, die ausgeprägte Heterogenität der verfügbaren NRSIs sowie die Variabilität der Referenzzeitpunkte für den Tracheostomiezeitpunkt machen eine definitive klinische Empfehlung auf aktueller Evidenzbasis nicht möglich.

Beide Reviews teilen eine übergreifende methodische Erkenntnis: Heterogenität, in Patientenpopulationen, Interventionsdefinitionen und Outcomemessungen, ist das zentrale, bislang ungelöste Problem der intensivmedizinischen Forschung. Standardisierte Core Outcome Sets, präspezifizierte Subgruppenanalysen nach klinisch relevantem Schweregrad sowie methodisch robuste Studiendesigns mit adäquater Berücksichtigung konkurrierender Ereignisse sind notwendige Voraussetzungen für eine Evidenzbasis, aus der verlässliche klinische Schlussfolgerungen gezogen werden können.

Die vorliegende Promotionsschrift leistet damit einen Beitrag zur Reflexion methodisch anspruchsvoller Evidenzsynthese in einem klinisch hochrelevanten Bereich, und benennt zugleich die Forschungsagenda, die für eine verlässlichere Versorgung kritisch kranker Patienten notwendig ist.

Literaturverzeichnis

Ansems K, Grundeis F, Dahms K, Mikolajewska A, Thieme V, Piechotta V, Metzendorf MI, Stegemann M, Benstoem C, Fichtner F. Remdesivir for the treatment of COVID-19. Cochrane Database of Systematic Reviews 2021;(8):CD014962.

Ansems K, Steinfeld E, Skoetz N, Aleksandrova E, Metzendorf MI, Breuer T, Benstoem C, Dohmen S. Early versus late tracheostomy in people with multiple trauma. Cochrane Database of Systematic Reviews 2025;(8):CD015932.

Arabi Y, Haddad S, Shirawi N, Al Shimemeri A. Early tracheostomy in intensive care trauma patients improves resource utilization: a cohort study and literature review. Critical Care (London, England) 2004;8(5):R347-52. [DOI: 10.1186/cc2924]

Armstrong PA, McCarthy MC, Peoples JB. Reduced use of resources by early tracheostomy in ventilator-dependent patients with blunt trauma. Surgery 1998;124(4):763-6; discussion 766. [DOI: 10.1067/msy.1998.91224]

Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE. Remdesivir for the treatment of COVID-19 - preliminary report. New England Journal of Medicine 10 July 2020. [DOI: 10.1056/NEJMc2022236] [PMID: 32649078]

Cochrane LSR. Guidance for the production and publication of Cochrane living systematic reviews: Cochrane Reviews in living mode. Available from community.cochrane.org/review-production/productionresources/living-systematic-reviews (accessed 12 July 2021).

Covidence. Melbourne, Australia: Veritas Health Innovation, accessed 4 November 2024. Available at https://www.covidence.org.

Deeks JJ, Higgins JP, Altman DG, editor(s). Chapter 10: Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JP, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA, editor(s). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 6.4 (updated August 2023). Cochrane, 2023. Available from https://www.cochrane.org/authors/ handbooks-and

manuals/handbook/archive/v6.4.

Eldridge S, Campbell M, Campbell M, Dahota A, Giraudeau B, Reeves B, et al. Revised Cochrane risk of bias tool for randomized trials (RoB 2.0). Additional considerations for cluster-randomized trials (RoB 2 CRT). www.riskofbias.info/welcome/rob-2-0-tool/rob-2-for-cluster-randomized-trials (accessed February 2024).

Elkbuli A, Narvel RI, Spano PJ2nd, Polcz V, Casin A, Hai S,et al. Early versus late tracheostomy: is there an outcome difference? American Surgeon 2019;85(4):370-5.

Engoren M, Arslanian-Engoren C. Hospital and long-term outcome of trauma patients with tracheostomy for respiratory failure. American Surgeon 2005;71(2):123-7.

Fokin AA, Wycech J, Chin Shue K, Stalder R, Crawford M, Lozada J, et al. Early versus late tracheostomy in trauma patients with rib fractures. Journal of Surgical Research 2020;245:72-80. [DOI: 10.1016/j.jss.2019.07.023]

GRADEpro GDT. Version accessed 4 November 2024. Hamilton (ON): McMaster University (developed by Evidence Prime), 2024. Available at gradepro.org.

Guillotte AR, Fry L, Gattozzi D, Shah K. Glasgow coma scale motor score predicts need for tracheostomy after decompressive craniectomy for traumatic brain injury. Korean Journal of Neurotrauma 2023;19(4):454-65. [DOI: 10.13004/kjnt.2023.19.e53]

Higgins JP, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, et al, editor(s). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.5 (updated August 2024). Cochrane, 2024. Available from www.cochrane.org/handbook.

Kang BH, Cho J, Lee JC, Jung K. Early versus late tracheostomy in trauma patients: a propensity-matched cohort study of 5 years' data at a single institution in Korea. World Journal of Surgery 2018;42(6):1742-7. [DOI: 10.1007/s00268-018-4474-4]

Karagiannidis C, Mostert C, Hentschker C, Voshaar T, Malzahn J, Schillinger G, et al. Case characteristics, resource use, and outcomes of 10 021 patients with COVID-19 admitted to 920nGerman hospitals: an observational study. Lancet Respiratory Medicine 2020;8:853-62. [DOI: 10.1016/ S2213-2600(20)30316-7]

Keenan JE, Gulack BC, Nussbaum DP, Green CL, Vaslef SN, Shapiro ML, et al. Optimal timing of tracheostomy aKer trauma without associated head injury. Journal of Surgical Research 2015;198(2):475-81. [DOI: 10.1016/j.jss.2015.03.072]

Kluger Y, Paul DB, Lucke J, Cox P, Colella JJ, Townsend RN, et al. Early tracheostomy in trauma patients. European Journal of Emergency Medicine 1996;3(2):95-101. [DOI:10.1097/00063110-199606000-00007]

Lesnik I, Rappaport W, Fulginiti J, Witzke D. The role of early tracheostomy in blunt, multiple organ trauma. American Surgeon 1992;58(6):346-9.

MAGICapp. Version accessed 25 February 2021. Brønnøysund (NOR): Norwegian MAGIC Evidence Ecosystem Foundation (powered by UserVoice Inc.), 2021. Available at magicapp.org.

Mahajan L, Singh AP, GiRy. Clinical outcomes of using remdesivir in patients with moderate to severe COVID-19: a prospective randomised study. Indian Journal of Anaesthesia 2021;65:41-6. [DOI: 10.4103/ija.IJA_149_21]

Nahar T, Roberts A, Brigode W, Siddiqi M, Capron G, Starr F, et al. "HYPER-EARLY" tracheostomy within 48 hours has less complications and better prognosis compared to traditional tracheostomy. American Surgeon 2022;88(7):1517-21. [DOI:10.1177/00031348221082288]

Peng C, Peng L, Yang F, Yu H, Wang P, Cheng C, et al. Impact of early tracheostomy on clinical outcomes in trauma patients admitted to the intensive care unit: a retrospective causal analysis. Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia 2023;37(12):2584-91. [DOI: 10.1053/j.jvca.2022.12.022]

Reeves BC, Deeks JJ, Higgins JP, Shea B, Tugwell P, Wells GA. Chapter 24:

Including non-randomized studies on intervention effects. In: Higgins JP, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA, editor(s). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 6.4 (updated August 2023). Cochrane, 2023. Available from https://www.cochrane.org/authors/handbooks-and-manuals/handbook/archive/v6.4.

Rizk EB, Patel AS, Stetter CM, Chinchilli VM, CockroK KM. Impact of tracheostomy timing on outcome after severe head injury. Neurocritical Care 2011;15(3):481-9. [DOI: 10.1007/s12028-011-9615-7]

Robba C, Galimberti S, Graziano F, Wiegers EJ, Lingsma HF, Iaquaniello C, et al. Tracheostomy practice and timing in traumatic brain-injured patients: a CENTER-TBI study. Intensive Care Medicine 2020;46(5):983-94. [DOI: 10.1007/s00134-020-05935-5]

Rodriguez JL, Steinberg SM, Luchetti FA, Gibbons KJ, Taheri PA, Flint LM. Early tracheostomy for primary airway management in the surgical critical care setting. Surgery 1990;108(4):655-9.

Samokhvalov IM, Gavrilin SV, Badalov VI, Nedomolkin SV, Meshakov DP, Khrapov KN, et al. Tracheostomy in the process of prolonged artificial pulmonary ventilation in patients with polytrauma. Voennomedicinskij Zurnal 2011;322(5):20-24. [DOI: doi.org/10.17816/RMMJ75221]

Schünemann HJ, Higgins JP, Vist GE, Glasziou P, Akl EA, Skoetz N, et al. Chapter 14: Completing 'Summary of findings' tables and grading the certainty of the evidence. In: Higgins JP, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA, editor(s). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 6.4 (updated August 2023). Cochrane, 2023. Available from www.training.cochrane.org/handbook.

Shan M, Liu Q, Chen R, Zhu C, Lan C, Pang X, et al. Early percutaneous dilational tracheostomy in trauma patients after anterior cervical fusion: propensity-matched cohort study. World Neurosurgery 2020;140:e304-10. [DOI: 10.1016/j.wneu.2020.05.044]

Skoetz N, Goldkuhle M, Van Dalen EC, Akl EA, Trivella M, Mustafa RA, et al. GRADE guidelines 27: how to calculate absolute effects for time-to-event outcomes in summary of findings tables and evidence profiles. Journal of Clinical Epidemiology 2020;118:124-31. [DOI: 10.1016/j.jclinepi.2019.10.015]

Skrzypiec L, Rot P, Fus M, Witkowska A, Mozanski M, Jurkiewicz D. Early or late tracheotomy in patients aKer multiple organ trauma. Polish Journal of Otolaryngology 2021;75(6):23-7. [DOI: 10.5604/01.3001.0015.0083]

Spinner CD, Gottlieb RL, Criner GJ, Arribas Lopez JR, Cattelan AM, Soriano Viladomiu A, et al. Effect of remdesivir vs standard care on clinical status at 11 days in patients with moderate COVID-19: a randomised clinical trial. JAMA 2020;324(11):1048-57. [DOI: 10.1001/jama.2020.16349] [PMID: 32821939]

Sun DW, Liu K, Jian YB, Zhang ZF, Zhao HQ. Tracheostomy in traumatic cervical spinal cord injury: early versus late tracheostomy. Clinical Neurology and Neurosurgery 2023;224:107577. [DOI: 10.1016/j.clineuro.2022.107577]

Villemure-Poliquin N, Costerousse O, Lessard Bonaventure P, Audet N, Lauzier F, Moore L, et al. Tracheostomy versus prolonged intubation in moderate to severe traumatic brain injury: a multicentre retrospective cohort study. Journal Canadien d'Anesthesie [Canadian Journal of Anaesthesia] 2023;70(9):1516-26. [DOI: 10.1007/s12630-023-02539-7]

Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, doubleblind, placebo-controlled, multicentre trial. The Lancet 2020;395(10236):1569-78. [DOI: 10.1016/s0140-6736(20)31022-9]

WHO Solidarity Trial Consortium. Repurposed antiviral drugs for COVID-19 - interim WHO solidarity trial results. New England Journal of Medicine 2021;384(8):497-511. [DOI: 10.1056/NEJMoa2023184]

WHO Working Group on the Clinical Characterisation and Management of COVID-19 infection. A minimal common outcome measure set for COVID-19 clinical research. Lancet Infectious Diseases 2020;20(8):e192-7. [DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30483-7]

Zagli G, Linden M, Spina R, Bonizzoli M, Cianchi G, Anichini V, et al. Early tracheostomy in intensive care unit: a retrospective study of 506 cases of video-guided ciaglia blue rhino tracheostomies. Journal of Trauma Injury Infection and Critical Care 2010;68(2):367-72. [DOI: 10.1097/TA.0b013e3181a601b3]

Zebley JA, Wanersdorfer K, Chang P, Schwartz R, Forssten MP, Cao Y, et al. Early tracheostomy in older trauma patient is associated with comparable outcomes to younger cohort. Journal of Surgical Research 2023;290:178-87. [DOI:10.1016/j.jss.2023.03.051]

Auflistung der eigenen Publikationen

Publikationen zur Dissertation

1. Ansems K, Grundeis F, Dahms K, Mikolajewska A, Thieme V, Piechotta V, Metzendorf MI, Stegemann M, Benstoem C, Fichtner F. Remdesivir for the treatment of COVID-19. Cochrane Database of Systematic Reviews 2021;(8):CD014962.

2. Ansems K, Steinfeld E, Skoetz N, Aleksandrova E, Metzendorf MI, Breuer T, Benstoem C, Dohmen S. Early versus late tracheostomy in people with multiple trauma. Cochrane Database of Systematic Reviews 2025;(8):CD015932.

Weiteren Publikationen

3. Petran J, Ansems K, Rossaint R, Marx G, Kalvelage C, Kopp R, Benstoem C. Effects of hypercapnia versus normocapnia during general anesthesia on outcomes: a systematic review and meta-analysis. 2022;72(3):398-406.

4. Grundeis F, Ansems K, Dahms K, Thieme V, Metzendorf MI, Skoetz N, Benstoem C, Mikolajewska A, Griesel M, Fichtner F, Stegemann M. Remdesivir for the treatment of COVID-19. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2023;1(1):CD014962.

5. Dahms K, Mikolajewska A, Ansems K, Metzendorf MI, Benstoem C, Stegemann M. Anakinra for the treatment of COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. European Journal of Medical Research. 2023;28(1).

6. Szafran A, Dahms K, Ansems K, Skoetz N, Monsef I, Breuer T, Benstoem C. Early versus late tracheostomy in critically ill COVID-19 patients. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2023;(11):CD015532.

7. Dormann J, Wendt S, Dreher M, Ansems K, Rolland C, Spillner J, Szafran A, Breuer T, Pison C, Verbelen T, Benstoem C. Extracorporeal artificial lungs: co-creating future technology - a qualitative analysis. Medical Devices-Evidence and Research. 2023;16:201-10.

8. Ansems K, Dahms K, Dohmen S, Dormann J, Fichtner F, Iannizi C, Janka H, Laudi S, Metzendorf Mim, Nau C, Pscheidl T, Ritter A, Skoetz N, Stegemann M, Steinfeld E, von Dincklage F, Weibel S, Zorger AM, Benstoem C. Tele-ICU care: a scoping review. Open Science Framework 2024.

9. Ansems K, Aleksandrova E, Steinfeld E, Metzendorf MI, Skoetz N, Benstoem C, Dohmen S, Breuer T. Early versus late tracheostomy in people with multiple trauma (protocol). Cochrane Database of Systematic Reviews 2024;(5):CD015932.

Danksagung

Bevor ich diese Arbeit begann, war ich eigentlich nie auf ein einziges Thema festgelegt, ich konnte vieles interessant finden. Erst während meiner Tätigkeit und Promotion habe ich etwas entdeckt, das mich wirklich begeistert: die evidenzbasierte Forschung. Unabhängig vom konkreten Thema begeistert mich vor allem die Methode.

Kurz nach meinem Start bei Prof. Benstöm im Jahr 2019 wurde unsere Arbeit stark durch die COVID-19-Pandemie beeinflusst. Im Rahmen des UTN-Projekts CEO-Sys waren wir an der Entwicklung der COVID-19-Leitlinie beteiligt. Während dieser Arbeit habe ich das Thema Remdesivir untersucht und hierzu ein systematisches Review und Meta-analysis verfasst, dessen Ergebnisse in die Leitlinie aufgenommen wurden.
Meine nächste Publikation entstand im Zusammenhang mit der Entwicklung der „Polytrauma"-Leitlinie. Hier habe ich unter anderem das Thema Tracheotomie bearbeitet und veröffentlicht.

Eine Publikation schreibt man nie allein. Die wichtigste Person in diesem Prozess war meine direkte Betreuerin, Prof. Benstöm. Mit ihrer Erfahrung hat sie viele der schwierigsten Fragen, die ich mir selbst nicht beantworten konnte, auf pragmatische und einfache Weise gelöst. Davon habe ich viel gelernt und versuche heute, selbst zuerst so zu denken wie sie. Ebenso danke ich den Kliniker:innen, die mit ihrer fachlichen Perspektive zu den Reviews beigetragen haben. Und nicht zuletzt gilt mein Dank allen weiteren Mitautorinnen und Mitautoren aus ganz Deutschland, die ich meist nur über Online-Meetings kennengelernt habe und mit denen die Zusammenarbeit dennoch so reibungslos verlief.

Am allerwichtigsten sind für mich jedoch meine Familie, mein Mann und meine Kinder. Mein ältester Sohn Raf war gerade ein Jahr alt, als ich meine Betreuungsvereinbarung abgab. Während des Promotionsverfahrens haben wir noch zwei weitere Söhne bekommen, Wout und Teun. Sie haben mir in stressigen Phasen den Raum zum Arbeiten gegeben, und als sie noch Babys waren, habe ich oft geschrieben, wenn sie schliefen. Auch meinem Vater Jean, meiner Schwester Cindy und all den anderen, die mir in dieser Zeit den Rücken freigehalten haben, gilt mein herzlicher Dank.

Jetzt bin ich fertig, und es ist endlich Zeit für das „Dr." vor meinem Namen.

Möge dies eine Inspiration für alle sein: Wenn man etwas wirklich will, dann schafft man es mit Ausdauer und Durchhaltevermögen.

Ich bin dankbar, diese Chance erhalten zu haben.

Erklärung § 5 Abs. 1 zur Datenaufbewahrung

Hiermit erkläre ich, dass die dieser Dissertation zu Grunde liegenden Originaldaten

- In der Operative Intensive Medizin (OIM) des Universitätsklinikum Aachen

hinterlegt sind.

Eidesstattliche Erklärung gemäß § 5 Abs. (1) und § 11 Abs. (3) 12. der Promotionsordnung[1]

Hiermit erkläre ich, Kelly Ansems an Eides statt, dass ich folgende in der von mir selbstständig erstellten Dissertationsschrift „Methodisch anspruchsvolle heterogene Evidenz in kritisch kranken Patienten“ dargestellten Inhalte erarbeitet habe: Bei der Durchführung der Arbeit hatte ich folgende Hilfestellungen, die in der Danksagung angegeben sind,

	Doktorandin Kelly Ansems	Doktormutter Prof. Carina Benstoem	Summe (%)
Konzeption der Dissertationsschrift	85	15	100
Verfassen der Dissertationsschrift auf Basis von Ansems 2021 und Ansems 2025	100	0	100
Korrektur und Finalisierung der Dissertationsschrift	80	20	100
Sprachlicher Optimierung durch KI/Claude	100	0	100

_____
Unterschrift der Doktorandin (Kelly Ansems)

Als Betreuerin der obigen Dissertationsschrift bestätige ich die Angaben von Kelly Ansems

_____
Unterschrift der Doktormutter (Prof. Carina Benstoem)