

publiziert bei:	 AWMF online Das Portal der wissenschaftlichen Medizin
-----------------	---

AWMF-Register Nr.	073/025	Klasse:	S3
--------------------------	----------------	----------------	-----------

Leitlinienreport

Klinische Ernährung in der Gastroenterologie (Teil 2) –

Pankreas

S3-Leitlinie

der

Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM) e.V.

und

der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und

Stoffwechselkrankheiten (DGVS) e.V., der Arbeitsgemeinschaft Klinische

Ernährung (AKE) und der Gesellschaft für Klinische Ernährung der Schweiz

(GESKES)

Version: 2.0 / 15.01.2024

Herausgebende Fachgesellschaft

Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM) e.V.

Karl-Marx-Allee 77

10243 Berlin

Tel.: 030 - 311 719 340

E-Mail: infostelle@dgem.de

Internet: <http://www.dgem.de>

Bitte wie folgt zitieren:

Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM) e.V. Leitlinienreport Klinische Ernährung in der Gastroenterologie (Teil 2) – Pankreas (Version 2.0, 15.01.2024). Im Internet: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/073-025>; Stand: <Datum des Zugriffs>

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	3
Tabellenverzeichnis	3
1 Geltungsbereich und Zweck	4
1.1 Begründung für die Auswahl des Leitlinienthemas	4
1.2 Zielorientierung der Leitlinie	4
1.3 Patientenzielgruppe	4
1.4 Versorgungsbereich	4
1.5 Anwenderzielgruppe	4
2 Zusammensetzung der Leitliniengruppe und Beteiligung von Interessengruppen...	5
2.1 Repräsentativität der Leitliniengruppe: Beteiligte Fachgesellschaften	5
2.2 Repräsentativität der Leitliniengruppe: Beteiligung von Patienten	6
3 Methodologisches Vorgehen	6
3.1 Recherche, Auswahl und Bewertung wissenschaftlicher Belege	6
3.1.1 Formulierung von klinisch relevanten Fragestellungen, Priorisierung von Endpunkten	6
3.1.2 Systematische Literaturrecherche und Auswahl der Evidenz.....	7
3.1.3 Bewertung der Evidenz	8
3.1.4 Erstellung von Evidenzberichten	10
3.1.5 Erstellung von Evidenztabelle.....	11
3.1.6 Formulierung der Empfehlungen	11
3.2 Strukturierte Konsensfindung.....	12
4 Externe Begutachtung und Verabschiedung	13
5 Redaktionelle Unabhängigkeit	13
5.1 Finanzierung der Leitlinie	13
5.2 Darlegung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten	13
6 Verbreitung und Implementierung	14
6.1 Konzept zur Verbreitung und Implementierung.....	14
6.2 Messkriterien für die Bewertung der Prozess - und/ oder Ergebnisqualität der Leitlinie: Qualitätsziele, Qualitätsindikatoren.....	14
7 Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren	15
8 Literatur	15
9 Anhang	17
9.1 Dokumentation der ergänzenden Suche.....	17

9.2 Interessenerklärungen	19
9.3 Evidenztabellen.....	26
9.4 IQWiG-Evidenzberichte.....	87

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Flussdiagramm Systematische Literaturrecherche	18
---	----

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Definition der Evidenzlevel nach dem Bewertungssystem des Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)	9
Tabelle 2: Definition der Empfehlungsgrade.....	10
Tabelle 3: Graduierung der Empfehlungen.....	12
Tabelle 4: Klassifizierung der Stärke des Konsenses nach der Methodik der AWM..	13
Tabelle 5: Fragenübergreifende Systematische Literaturrecherche	17
Tabelle 6: Interessenerklärungen der Leitliniengruppe	19

1 Geltungsbereich und Zweck

1.1 Begründung für die Auswahl des Leitlinienthemas

Der Ernährungszustand ist ein unabhängiger Faktor, der den klinischen Verlauf vieler Erkrankungen beeinflusst. So zeigen auch mangelernährte Patienten mit Pankreaserkrankungen einen schlechteren Verlauf. Darüber hinaus ist eine metabolische Homöostase eine wichtige Größe um die Genesung von Patienten mit Pankreaserkrankungen zu unterstützen. Deshalb ist es wichtig, für diese Patientengruppe Leitlinien zu Zielen, Indikationen, Kontraindikationen und Komplikationen im Rahmen einer enteralen und parenteralen Ernährungstherapie auf Basis der aktuellen Studienlage zu erstellen.

1.2 Zielorientierung der Leitlinie

Die Leitlinie ist eine aktualisierte und ins Deutsche übersetzte Version der ESPEN Leitlinie „Clinical nutrition in acute and chronic pancreatitis“, die 2020 von der ESPEN Guideline Working Group Pancreatic Diseases erarbeitet wurde (1). Die Leitlinie stellt für den deutschsprachigen Raum ein Update der DGEM-Leitlinie „Klinische Ernährung in der Gastroenterologie (Teil 2) – Pankreas“ dar (2).

1.3 Patientenzielgruppe

Die Leitlinie gilt für alle erwachsenen Patienten, die an einer akuten oder chronischen Erkrankung des Pankreas leiden.

1.4 Versorgungsbereich

Die Leitlinie gilt für die gastroenterologische primärärztliche als auch spezialisierte Versorgung der genannten Patientenzielgruppe. Sie findet Anwendung in der ambulanten, als auch stationäre Versorgungssituation und gilt für die Prävention, Therapie und Rehabilitation.

1.5 Anwenderzielgruppe

Die Leitlinie richtet sich an Ärztinnen und Ärzte sowie Fachkräfte, die Patienten versorgen, die an einer Pankreaserkrankung leiden; dazu zählen insbesondere Ernährungsmediziner, Internisten/ Gastroenterologen, Chirurgen und qualifizierte Ernährungsfachkräfte. Zur Information richtet sich die Leitlinie auch an Intensivmediziner und alle weiteren Personen, die Patienten versorgen, für die eine klinische Ernährung indiziert ist.

2 Zusammensetzung der Leitliniengruppe und Beteiligung von Interessengruppen

Die Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin e.V. (DGEM) ist eine multidisziplinäre Vereinigung aller Berufsgruppen, die sich mit Ernährungsmedizin befassen. Sie hat sich zur Aufgabe gemacht, die wissenschaftlichen und praktischen Belange auf dem Gebiet der Ernährungsmedizin und Stoffwechselforschung zu fördern. Die Leitlinie wurde federführend durch die DGEM erstellt, die als Koordinator Prof. Dr. Johann Ockenga, Medizinische Klinik II – Gastroenterologie, Endokrinologie & Ernährungsmedizin, Klinikum Bremen-Mitte beauftragte. Aufgaben des Leitliniensekretariats wurden von M. Sc. Lena Wehle, DGEM Geschäftsstelle Berlin koordiniert.

Das Leitlinienvorhaben wurde auf der Webseite der AWMF veröffentlicht, sodass weitere Fachgesellschaften/ Vertreter sich zur Mitarbeit melden konnten. Außerdem wurden für das Leitlinienthema relevante Fachgesellschaften angeschrieben und eingeladen, an der Leitlinie mitzuwirken.

2.1 Repräsentativität der Leitliniengruppe: Beteiligte Fachgesellschaften

- **Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM)**
 - Prof. Dr. med. Johann Ockenga
 - Prof. Dr. med. Christian Löser
 - Prof. Dr. med. Marc Martignoni
 - Prof. Dr. med. Diana Rubin
 - M. Sc. Lena Wehle
 - Prof. Dr. med. Arved Weimann
- **Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)**
 - Dr. med. Sophie Fromhold-Treu
 - PD Dr. med. Kerstin Schütte
 - PD Dr. med. Helga Paula Török
- **Arbeitsgemeinschaft Klinische Ernährung (AKE)**
 - Prof. Dr. med. Christian Madl
- **Gesellschaft für Klinische Ernährung der Schweiz (GESKES)**
 - Prof. Dr. med. Rémy Meier

Insgesamt setzte sich die Arbeitsgruppe aus acht Internisten/ Gastroenterologen, z.T. mit ernährungsmedizinischem Schwerpunkt (J.O., S.F.T., C.L., C.M., R.M., D.R., K.S., H.P.T.), zwei Chirurgen (M.M, A.W.) und einer Ernährungswissenschaftlerin (L.W.) zusammen.

2.2 Repräsentativität der Leitliniengruppe: Beteiligung von Patienten

Als Patientenvertreterin war Frau Katharina Stang (TEB e.V. Selbsthilfe, Ludwigsburg) an der Leitlinienerstellung beteiligt.

3 Methodologisches Vorgehen

Die Leitlinie „Klinische Ernährung in der Gastroenterologie (Teil 2) – Pankreas“ wurde als S3-Leitlinie konzipiert und nach den Regularien der Arbeitsgemeinschaft Wissenschaftlich Medizinischer Fachgesellschaften entwickelt (3).

3.1 Recherche, Auswahl und Bewertung wissenschaftlicher Belege (Evidenzbasierung)

3.1.1 Formulierung von klinisch relevanten Fragestellungen, Priorisierung von Endpunkten

Gemäß dem allgemeinen Vorgehen bestand der erste Entwicklungsschritt dieser Leitlinie darin, die PICO-Fragen der zugrundeliegenden ESPEN-Guideline „Clinical nutrition in acute and chronic pancreatitis“ (1) auf ihre Anwendbarkeit und Erweiterung für den deutschen Versorgungskontext zu überprüfen. PICO-Fragen sind so konzipiert, dass sie bestimmte Patientengruppen oder Probleme (Patient/Problem) und Interventionen (Intervention) ansprechen, verschiedene Therapien vergleichen (Control) und ergebnisbezogen (Outcome) sind. Insgesamt besteht die Aktualisierung der vorliegenden Leitlinie 2023 aus 26 PICO-Fragen, aufgeteilt in die Kapitel „Akute Bauchspeicheldrüsenentzündung“ und „Chronische Bauchspeicheldrüsenentzündung“.

Die Priorisierung von Endpunkten (Outcomes) wurde folgendermaßen vorgenommen:

- Kritische Endpunkte: Mortalität, Organversagen, Komplikationen, Operationen, Schmerzen
- Wichtige Endpunkte: Mangelernährung, unerwünschte Ereignisse, Lebensqualität

Dankenswerterweise wurde das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) vom Bundesministerium für Gesundheit (BMG) damit beauftragt, die Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin bei der Erstellung dieser S3-Leitlinie zu unterstützen.

Für fünf PICO-Fragen erstellte das IQWiG Evidenzberichte (4-8), welche die vorhandene Evidenz zusammenfasst und hinsichtlich ihrer Qualität kritisch bewertet.

Folgende Fragestellungen wurden beantwortet:

- Darstellung der Evidenz bezüglich der Effekte einer initialen enteralen oder parenteralen Ernährungstherapie im Vergleich zu einer oralen Ernährung bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit akuter Pankreatitis
- Darstellung der Evidenz bezüglich der Effekte einer Ernährungstherapie mit Beginn vor Ablauf der ersten 48 Stunden ab Krankenhausaufnahme im Vergleich zu einer Ernährungstherapie mit Beginn zu einem späteren Zeitpunkt bei Patientinnen und Patienten mit schwerer akuter Pankreatitis
- Darstellung der Evidenz bezüglich der Effekte einer initialen enteralen postpylorischen/ jejunalen Sondenernährung im Vergleich zu einer initialen enteralen gastralen Sondenernährung bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit schwerer akuter Pankreatitis
- Darstellung von Evidenz bezüglich der Effekte spezieller Ernährungsinterventionen (Nahrungssupplementation) wie z. B. Immunonutrition (Glutamin und Antioxidantien), Präbiotika, Probiotika oder orale Enzymsupplemente im Vergleich zu Placebo oder keiner speziellen Ernährungsintervention bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit einer schweren akuten Pankreatitis.
- Darstellung der Evidenz bezüglich der Effekte gezielter Ernährungsinterventionen wie z. B. ballaststoffarme Ernährung, fettreduzierte Ernährung, Supplementation von mittelkettigen Triglyceriden (MCT) oder Enzymsubstitution im Vergleich zu keiner gezielten Ernährungsintervention bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit chronischer Pankreatitis.

3.1.2 Systematische Literaturrecherche und Auswahl der Evidenz

Das IQWiG führte am 17.02.2021 sowie am 19.03.2021 eine systematische Literaturrecherche zur Beantwortung von fünf PICO-Fragen durch. Das methodische

Vorgehen inkl. der Suchstrategie für die genutzten Datenbanken und Studienregister ist den Evidenzberichten im Anhang (vgl. 9.4) zu entnehmen.

Am 16.04.2021 erfolgte eine ergänzende fragenübergreifende Literaturrecherche in den Datenbanken Pubmed NCBI und Cochrane Library. Diese systematische Suche umfasste dabei ein vierjähriges Intervall (2018 bis 2021), welches den Zeitraum seit der letzten Literaturrecherche der zugrundeliegenden ESPEN-Leitlinie abdeckt.

Als Zielpopulation wurden Erwachsene mit akuter oder chronischer Pankreatitis definiert. Eingeschlossen wurden Meta-Analysen, Systematische Reviews, Reviews, RCTs und Beobachtungsstudien, die im Volltext in deutscher oder englischer Sprache vorlagen. Zur Aktualisierung der Literatur wurde am 20.09.2022 eine Updaterecherche durchgeführt.

Alle Treffer aus den Datenbanken wurden von zwei Arbeitsgruppenmitgliedern überprüft. Arbeiten, welche die formalen Einschlusskriterien erfüllten, wurden einem Titel-/Abstract-Screening unterzogen. Verbleibende Arbeiten, die auch die inhaltlichen Einschlusskriterien erfüllten, wurden im Volltext überprüft und bei Eignung der Arbeitsgruppe zur Verfügung gestellt. Die Dokumentation der ergänzenden Suche ist im Anhang unter Kapitel 9.1 aufgeführt.

3.1.3 Bewertung der Evidenz

Zur Bewertung der Literatur wurde das Bewertungssystem des Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) (9) verwendet. Die Zuordnung der Studientypen zu den verschiedenen Evidenzlevel findet sich in Tabelle 1. In mehreren Online-Arbeitsgruppentreffen wurde die Evidenz für die Beantwortung der PICO-Fragen diskutiert und anhand von Evidenzlevel einem Empfehlungsgrad (siehe Tab. 2) zugeordnet. Evidenz und Empfehlungsstärke wurden von der Arbeitsgruppe jeweils im Hintergrundtext erläutert. In einigen Fällen erfolgte eine Herabstufung des Empfehlungsgrads aufgrund mangelnder Qualität der Primärstudien oder einer Metaanalyse.

Alle im Vergleich zur zugrundeliegenden ESPEN-Leitlinie neu hinzugekommenen Studien wurden hinsichtlich ihres Verzerrungspotentials kritisch bewertet. Für prospektiv randomisierte Studien wurde das Cochrane Instrument Risk of Bias 2 (10), für Metaanalysen das AMSTAR II Instrument (11), für Querschnittstudien die JBI Checklist (12) und für Fall-Kontroll- bzw. Kohortenstudien die Newcastle Ottawa Checklist (13) verwendet. Beim Vorliegen mehrerer Metaanalysen zu einer PICO-

Frage wurde die jeweils aktuellste mit der höchsten AMSTAR-Bewertung für die Empfehlung zugrunde gelegt.

Tabelle 1: Definition der Evidenzlevel nach dem Bewertungssystem des Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) (9)

Evidenzlevel	Zugrunde liegende Studientypen
1++	Qualitativ hochwertige Metaanalysen, Systematische Übersichten von RCTs oder RCTs mit einem sehr geringen Risiko systematischer Fehler (Bias)
1+	Gut durchgeführte Metaanalysen, Systematische Übersichten von RCTs oder RCTs mit geringem Risiko systematischer Fehler (Bias)
1-	Metaanalysen, Systematische Übersichten von RCTs oder RCTs mit einem hohen Risiko systematischer Fehler (Bias)
2++	Qualitativ hochwertige systematische Übersichten von Fall-Kontroll- oder Kohortenstudien. Qualitativ hochwertige Fall-Kontroll- oder Kohortenstudien mit einem sehr geringen Risiko von Verwechslungen oder systematischer Verzerrungen und einer hohen Wahrscheinlichkeit, dass die Beziehung kausal ist
2+	Gut durchgeführte Fall-Kontroll- oder Kohortenstudien mit einem geringen Risiko von Verwechslungen oder systematischer Verzerrungen und einer mäßigen Wahrscheinlichkeit, dass der Zusammenhang kausal ist
2-	Fall-Kontroll- oder Kohortenstudien mit einem hohen Risiko von Verwechslungen oder systematischer Verzerrungen und einem erheblichen Risiko, dass die Beziehung nicht kausal ist
3	Nicht-analytische Studien, z. B. Fallberichte, Fallserien
4	Expertenmeinung

Tabelle 2: Definition der Empfehlungsgrade

Empfehlungs-grad	Definition des Empfehlungsgrades
A	Mindestens eine Metaanalyse, systematische Übersichtsarbeit oder RCT, die mit 1+ bewertet wurde und direkt auf die Zielpopulation anwendbar ist; oder Eine Sammlung von Belegen, die hauptsächlich aus Studien besteht, die mit 1+ bewertet wurden, direkt auf die Zielpopulation anwendbar sind und eine allgemeine Konsistenz der Ergebnisse aufweisen
B	Eine Reihe von Belegen, einschließlich Studien, die mit 2++ bewertet wurden und direkt auf die Zielpopulation anwendbar sind; oder Eine Reihe von Belegen, einschließlich Studien, die mit 2+ bewertet wurden, direkt auf die Zielpopulation anwendbar sind und die allgemeine Konsistenz der Ergebnisse zeigen; oder Extrapolierte Belege aus Studien, die mit 1++ oder 1+ bewertet wurden
0	Evidenzlevel 3 oder 4; oder Extrapolierte Belege aus Studien, die mit 2++ oder 2+ bewertet wurden
KKP	Klinischer Konsenspunkt: Empfohlene bewährte Verfahren auf Grundlage der klinischen Erfahrung der Leitlinienentwicklungsgruppe

3.1.4 Erstellung von Evidenzberichten

Die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellten Evidenzberichte dienen der Leitliniengruppe als Evidenzgrundlage für die Beantwortung von fünf PICO-Fragen.

Da die PICO-Fragen nicht wörtlich in die Leitlinie mit aufgenommen wurden, flossen die Ergebnisse der Evidenzberichte in die Empfehlung 2, 5, 7, 9-10, 13-14, 17, 20, 23-24 und 33 ein.

Das IQWiG-Projekt (V20-06) „Evidenzrecherche S3-Leitlinie Klinische Ernährung in der Gastroenterologie – Pankreas“ umfasst die Erstellung folgender Evidenzberichte:

- IQWiG-Bericht – Nr. 1154. Initiale Ernährung bei akuter Pankreatitis. Evidenzbericht zur S3-Leitlinie Klinische Ernährung in der Gastroenterologie – Pankreas (V20-06A) (4)
- IQWiG-Bericht – Nr. 1171. Zeitpunkt der Ernährung bei akuter Pankreatitis. Evidenzbericht zur S3-Leitlinie Klinische Ernährung in der Gastroenterologie – Pankreas (V20-06B) (8)
- IQWiG-Bericht – Nr. 1155. Initiale Sondenernährung bei akuter Pankreatitis. Evidenzbericht zur S3 Leitlinie Klinische Ernährung in der Gastroenterologie – Pankreas (V20-06C) (5)
- IQWiG-Bericht – Nr. 1182. Nahrungssupplementation bei akuter Pankreatitis. Evidenzbericht zur S3-Leitlinie Klinische Ernährung in der Gastroenterologie – Pankreas (V20-06D) (7)
- IQWiG-Bericht – Nr. 1172. Ernährungsinterventionen bei chronischer Pankreatitis. Evidenzbericht zur S3-Leitlinie Klinische Ernährung in der Gastroenterologie – Pankreas (V20-06E) (6)

Die Evidenzberichte sind in Kapitel 9.4 sowie unter <https://www.iqwig.de/projekte/v20-06.html> einsehbar.

3.1.5 Erstellung von Evidenztabelle

Zur Dokumentation der den Empfehlungen zugrundeliegenden Evidenz und den zugewiesenen Empfehlungsgraden wurden Evidenztabelle erstellt. Diese sind im Anhang verfügbar (vgl. 9.3).

3.1.6 Formulierung der Empfehlungen

Auf Grundlage der übersetzten ESPEN-Leitlinie sowie der neuen Recherche, Auswahl und Bewertung der Evidenz erarbeitete die Leitliniengruppe Empfehlungen und Hintergrundtexte.

Die Formulierung der Empfehlungen spiegelt die Empfehlungsgrade wider, wobei Grad A durch "soll", Grad B durch "sollte" und Grad 0 durch "kann" gekennzeichnet ist (siehe Tab 3). Der Empfehlungsgrad KKP (= klinischer Konsenspunkt) gibt keine

Vorgaben zur Empfehlungsformulierung und beruht aufgrund fehlender Studien auf Expertenmeinungen der Leitliniengruppe.

Bei der Formulierung der Empfehlungen wurden u. a. auch der erwartete gesundheitliche Nutzen (prognostische Relevanz, klinisches Outcome) sowie mögliche Nebenwirkungen und Risiken der Empfehlung berücksichtigt (vgl. 3.1.1).

Tabelle 3: Graduierung der Empfehlungen

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Sprachlicher Ausdruck
A	Starke Empfehlung	soll / soll nicht
B	Empfehlung	sollte / sollte nicht
O	Empfehlung offen	kann / kann nicht
KKP	Klinischer Konsenspunkt	(keine Vorgaben)

3.2 Strukturierte Konsensfindung

Zwischen dem 22.12.2022 und dem 22.01.2023 wurde eine Online-Abstimmung (1. Delphi-Runde) über die Empfehlungen auf der Plattform umfrageonline.com durchgeführt. Die Arbeitsgruppenmitglieder wurden zur Abstimmung über 37 Empfehlungen und 4 Statements eingeladen. Im Falle einer Nichtzustimmung oder Enthaltung wurde um die Abgabe eines Kommentars bzw. einer Begründung gebeten. Im Ergebnis erreichten alle 37 Empfehlungen und 4 Statements eine Zustimmung von 100%. Trotz durchgehend starkem Konsens (s. Tabelle 4) wurden für 7 Empfehlungen und ein Statement Kommentare abgegeben, welche der Arbeitsgruppe vorgelegt wurden. In einem Online-Gruppenmeeting diskutierte die Gruppe alle Kommentare und erarbeitet z.T. Alternativvorschläge für einzelne Empfehlungen/Statements. Abschließend wurde über alle neu formulierten Empfehlungen/Statements erneut anonym abgestimmt (2. Delphi-Runde). Im Endergebnis erreichten 36 Empfehlungen 100% und eine Empfehlung 90% Zustimmung sowie 3 Statements 100% und ein Statement 91% Zustimmung.

Arbeitsgruppenmitglieder mit moderaten Interessenkonflikten durften für die Empfehlungen mit thematischem Bezug zum Interessenkonflikt nicht abstimmen (vgl. 5.2).

Tabelle 4: Klassifizierung der Stärke des Konsenses nach der Methodik der AWMF (3)

Klassifikation der Konsensusstärke	
Starker Konsens	Zustimmung von > 95 % der Teilnehmenden
Konsens	Zustimmung von > 75–95 % der Teilnehmenden
Mehrheitliche Zustimmung	Zustimmung von > 50–75 % der Teilnehmenden
Kein Konsens	Zustimmung von < 50 % der Teilnehmenden

4 Externe Begutachtung und Verabschiedung

Die Leitlinie stand vom 15.01. bis zum 18.02.2024 als Konsultationsfassung auf der Website der DGEM zur Verfügung. Gleichzeitig wurde sie den Vorständen aller beteiligten Fachgesellschaften mit der Bitte um Konsentierung vorgelegt. Alle eingegangenen Änderungsvorschläge wurden in der Arbeitsgruppe diskutiert und im Falle einer Zustimmung umgesetzt. Eine externe formale Beurteilung erfolgte durch die AWMF.

5 Redaktionelle Unabhängigkeit

5.1 Finanzierung der Leitlinie

Die Leitlinie wurde überwiegend durch die Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM) finanziert. Die Arbeit aller Experten aus der Leitliniengruppe erfolgte ehrenamtlich. Darüber hinaus gab das Bundesministerium für Gesundheit (BMG) eine Evidenzrecherche zu ausgewählten PICO-Fragen an das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit (IQWiG) in Auftrag und übernahm hierfür die Kosten.

5.2 Darlegung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten

Im Anhang sind die Interessenerklärungen der Mitglieder der Leitliniengruppe zu ihren direkten und indirekten Interessen der letzten drei Jahre dargestellt (vgl. 9.2). Aufgeführt sind auch die Ergebnisse der Interessenkonfliktbewertung sowie Maßnahmen, die nach Diskussion der Sachverhalte beschlossen wurden und im Rahmen der Konsensuskonferenz umgesetzt wurden. Eine Aktualisierung der Erklärungen erfolgte kurz vor der 1. Delphi-Runde (November 2022).

Die Interessenerklärungen wurden von zwei Personen aus der Leitliniengruppe (Prof. Dr. Johann Ockenga und Frau Wehle) begutachtet und bewertet. Unterschiedliche

Bewertungsergebnisse wurden in einem Telefonmeeting diskutiert. Eine Bewertung der eigenen Interessenerklärung erfolgte nicht.

Einige Arbeitsgruppenmitglieder gaben potenzielle, direkte Interessenskonflikte an, die gemäß AWMF-Regularien als gering bzw. moderat bewertet wurden. Bezahlte Vorträge für die Industrie mit thematischem Bezug zur Leitlinie wurden als geringer Interessenskonflikt eingestuft. Berater- und Gutachtertätigkeiten sowie der Erhalt von Drittmittelförderung durch die Industrie mit thematischem Bezug zur Leitlinie zählten als moderater Interessenskonflikt. Hohe Interessenskonflikte, beispielsweise Eigentümerinteressen (Patente) oder eine überwiegende Tätigkeit für die Industrie lagen nicht mit relevantem Bezug zur Leitlinie vor.

Ein als gering bewerteter Interessenskonflikt hatte keine Auswirkungen auf den Abstimmungsprozess, ein moderat bewerteter Interessenskonflikt führte zu Enthaltungen bei Empfehlungen, die direkt vom Interessenskonflikt betroffen waren. Dies betraf zwei Arbeitsgruppenmitglieder. Prof. Dr. Christian Madl musste sich bei Empfehlung 24 (Trinknahrung) und Prof. Dr. Arved Weimann bei Empfehlung 13 (Glutamin) enthalten.

6 Verbreitung und Implementierung

6.1 Konzept zur Verbreitung und Implementierung

Die Leitlinie wird in der Zeitschrift Aktuelle Ernährungsmedizin sowie auf den Websites der DGEM (www.dgem.de) und der AWMF (www.awmf.org) veröffentlicht. Darüber hinaus werden die Empfehlungen der Leitlinie auf den Kongressen und themenbezogenen Fortbildungsveranstaltungen aller beteiligter Fachgesellschaften vorgestellt.

6.2 Messkriterien für die Bewertung der Prozess - und/ oder Ergebnisqualität der Leitlinie: Qualitätsziele, Qualitätsindikatoren

Als Qualitätsindikatoren werden vorgeschlagen:

- Quotient aus der Anzahl der gescreenten Patienten in einer gastroenterologischen Klinik im Verhältnis zu allen gastroenterologisch aufgenommenen Patienten
- Quotient aus der Anzahl der Patienten mit Erfassung des Ernährungsstatus im Verhältnis zur Anzahl der positiv gescreenten Patienten

- Quotient aus der Anzahl der Patienten mit chronischer Pankreatitis, die ein Ernährungsassessment erhalten haben im Verhältnis zur Anzahl aller betreuten Patienten mit chronischer Pankreatitis
- Quotient aus der Anzahl der Patienten, die eine ernährungsmedizinische Behandlung erhalten haben im Verhältnis zu der Gesamtzahl der Patienten mit akuter Pankreatitis und Ernährungsrisiko
- Verhältnis der Patienten mit ambulanter ernährungsmedizinischer Nachsorge, gemessen an allen Patienten mit akuter Pankreatitis

7 Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren

Die Gültigkeit dieser S3-Leitlinie umfasst 5 Jahre (März 2024–März 2029).

Sollte sich die Datenlage zwischenzeitlich relevant ändern, erfolgt die Aktualisierung ggf. früher. Kommentare und Hinweise für den Aktualisierungsprozess sind ausdrücklich erwünscht und können an das DGEM-Leitliniensekretariat (E-Mail: infostelle@dgem.de) gerichtet werden.

8 Literatur

1. Arvanitakis M, Ockenga J, Bezmarevic M, Gianotti L, Krznarić Ž, Lobo DN, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in acute and chronic pancreatitis. *Clin Nutr.* 2020;39(3):612-31.
2. Ockenga J, Löser C, Kraft M, Madl C. S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM) in Zusammenarbeit mit der GESKES, der AKE und der DGVS. *Aktuelle Ernährungsmedizin.* 2014;39:e43 - e56.
3. (AWMF) AdWMF. AWMF-Regelwerk „Leitlinien“. Ständige Kommission Leitlinien. 2020;2. Auflage.
4. (IQWiG) IfQuWiG. Initiale Ernährung bei akuter Pankreatitis. Evidenzbericht zur S3-Leitlinie Klinische Ernährung in der Gastroenterologie – Pankreas. *IQWiG-Berichte – Nr 1154.* 2022.
5. (IQWiG) IfQuWiG. Initiale Sondenernährung bei akuter Pankreatitis. Evidenzbericht zur S3-Leitlinie Klinische Ernährung in der Gastroenterologie – Pankreas. *IQWiG-Berichte – Nr 1155.* 2022.
6. (IQWiG) IfQuWiG. Ernährungsinterventionen bei chronischer Pankreatitis. Evidenzbericht zur S3-Leitlinie Klinische Ernährung in der Gastroenterologie – Pankreas. *IQWiG-Berichte – Nr 1172.* 2022.
7. (IQWiG) IfQuWiG. Nahrungssupplementation bei akuter Pankreatitis. Evidenzbericht zur S3-Leitlinie Klinische Ernährung in der Gastroenterologie – Pankreas. *IQWiG-Berichte – Nr 1182.* 2022.
8. (IQWiG) IfQuWiG. Zeitpunkt der Ernährung bei akuter Pankreatitis. Evidenzbericht zur S3-Leitlinie Klinische Ernährung in der Gastroenterologie – Pankreas. *IQWiG-Berichte – Nr 1171.* 2022.
9. (SIGN) SIGN. SIGN 50: a guideline developer's handbook. Edinburgh: SIGN. 2014;Revised version.
10. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *Bmj.* 2019;366:l4898.
11. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *Bmj.* 2017;358:j4008.

12. JBI. Critical Appraisal Tools [Available from: <https://jbi.global/critical-appraisal-tools>]. Zugriff am 05.10.2022.
13. Wells GA, Wells G, Shea B, Shea B, O'Connell D, Peterson J, et al., editors. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for Assessing the Quality of Nonrandomised Studies in Meta-Analyses 2014.

Versionsnummer:	2.0
Erstveröffentlichung:	04/2014
Überarbeitung von:	01/2024
Nächste Überprüfung geplant:	01/2029

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online

9 Anhang

9.1 Dokumentation der ergänzenden Suche

Tabelle 5: Fragenübergreifende Systematische Literaturrecherche

Datum der Suche 16.04.2021 und 20.09.2022 (Update-Recherche)
Suchzeitraum 2018–2021 (bzw. 2022)
Datenbanken Pubmed NCBI und Cochrane Library
Suchbegriffe (acute pancreatitis OR acute necrotizing pancreatitis OR chronic pancreatitis OR pancreatitis OR hypertriglyceridemic pancreatitis OR hyperlipidemic pancreatitis) AND (nutritional status OR nutritional assessment OR nutritional screening OR malnutrition OR oral feeding OR enteral nutrition OR tube feeding OR parenteral nutrition OR intravenous nutrition OR timing OR formula OR formulation OR nasogastric tube OR naso-jejunal tube OR digestive intolerance OR necrosectomy OR minimally invasive OR increased intraabdominal pressure OR abdominal compartment syndrome OR open abdomen OR immunonutrition OR glutamine OR antioxidants OR probiotics OR enzyme supplementation OR enzyme replacement therapy OR micronutrients OR macronutrients OR nutrient deficiency OR diet OR fat OR nitrogen OR dietary protein OR carbohydrates oral supplementation OR medium chained triglycerides OR osteoporosis OR osteopenia)
Suchfilter Sprache: English, German Studientyp: Clinical Trial, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Review, Systematic Review Spezies: Humans

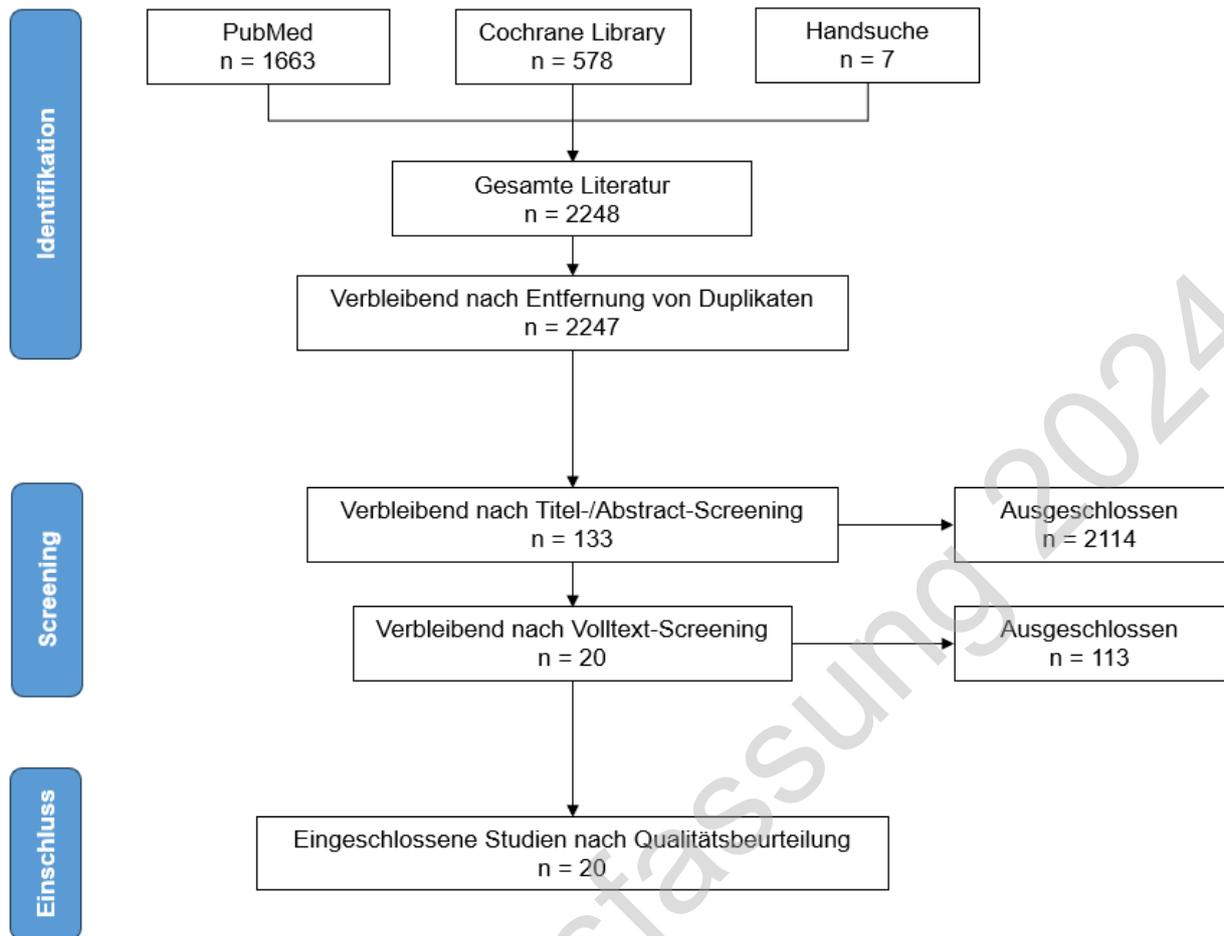


Abbildung 1: Flussdiagramm Systematische Literaturrecherche

9.2 Interessenerklärungen

Im Folgenden sind die Interessenerklärungen der Arbeitsgruppe aufgeführt. Sofern nach einer Bewertung Interessenkonflikte aufgetreten sind, wurden Maßnahmen zum Interessenkonfliktmanagement vorgenommen.

Tabelle 6: Interessenerklärungen der Leitliniengruppe

	Tätigkeit als Berater und/oder Gutachter	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autoren- oder Co-autorenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümerinteressen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte, nicht finanzielle Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
Dr. Fromhold-Treu, Sophie	Nein	Nein	DGVS	Nein	Nein	Nein	Mitglied: AG Ernährungsmedizin DGVS	kein Thema (keine), keine
Prof. Löser, Christian	DRK Kliniken Nordhessen Procuratio	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: DGEM erweiterter Vorstand	kein Thema (keine), keine
Prof. Madl, Christian	Fa. Fresenius	Sanofi	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: ÖGGH: Gastroenterologie und Hepatologie, Vorstandsmitglied Mitglied: AKE: Klinische Ernährung, Vorstandsmitglied Mitglied: ÖGIAIN: Intensivmedizin und	Berater- /Gutachtertätigkeit: Enterale Ernährung Fa. Fresenius (moderat), Konsequenz: Stimmenthaltung

	Tätigkeit als Berater und/oder Gutachter	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autoren- oder Co-autorenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümerinteressen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte, nicht finanzielle Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							Notfallmedizin, Wissenschaftlicher Beirat Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Sigmund Freud Privat-Universität, Universitätsprofessor für Gastroenterologie	
Prof. Martignoni, Marc	Nein	Nein	BBraun Baxter Fresenius GHD medupdate	Nein	BBraun	Nein	Wissenschaftliche Tätigkeit: Chirurgie, Mangelernährung Kachexie Wissenschaftliche Tätigkeit: Viszeralchirurgie	Vorträge beziehen sich auf den Fachbereich Chirurgie (keine), keine
Prof. Ockenga, Johann	Nein	Innovationsfond	Hexal GmbH	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Quality of Care Committee, UEG, Mitglied: Vorstand DGEM Wissenschaftliche Tätigkeit: Klinikdirektor	Hexal Vortrag zu Ernährung bei CED (keine), keine
Prof. Rubin, Diana	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: DGEM-Vorstand, Schatzmeisterin Wissenschaftliche Tätigkeit: Nutrigenetik Wissenschaftliche	kein Thema (keine), keine

	Tätigkeit als Berater und/oder Gutachter	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autoren- oder Co-autorenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümerinteressen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte, nicht finanzielle Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							Tätigkeit: Klinische Ernährung	
Prof. Rémy, Meier	Keine	Keine	ETH Zürich	Leitlinie ESPEN Akute Pankreatitis	Keine Pensioniert	Keine	Mitglied: ESPEN LLL Team, Wissenschaftliche Tätigkeit: Gastroenterologie und Ernährung Wissenschaftliche Tätigkeit: Gastroenterologie und Ernährung Beteiligung an Fort-/Ausbildung: ESPEN LLL Persönliche Beziehung: Keine	kein Thema (keine), keine
PD Dr. Schütte, Kerstin	Nein	Astra Zeneca, Servier, Bayer	Lilly, Abbvie, Novartis, Sanofi, Intercept Pharma, Bayer, Roche, MSD, BMS, Fujifilm, BMS	Nein	Nein	Nein	Mitglied: DGVS - seit 2021 auch im Beirat Mitglied: Norddeutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Beirat Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Endoskopie und bildgebende Verfahren Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Innere	Zahlreiche Vorträge und Mitarbeit AdBoard ohne Bezug zur LL (keine), keine

	Tätigkeit als Berater und/oder Gutachter	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autoren- /oder Co-autorenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümerinteressen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte, nicht finanzielle Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							Medizin Mitglied: DEGUM (Sonographie) Wissenschaftliche Tätigkeit: H. pylori - Infektion, HCC, Mikrobiom und Altern Wissenschaftliche Tätigkeit: Chefärztin einer Abteilung für Innere Medizin mit Schwerpunkten Gastroenterologie, Diabetologie. Dort Aufbau eines Ernährungsteams, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: zahlreiche interne und externe Fortbildungen zu einem breiten Themenfeld der Inneren Medizin und Gastroenterologie, Schwerpunkt viszerale Onkologie Persönliche Beziehung: keine	

	Tätigkeit als Berater und/oder Gutachter	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autoren- oder Co-autorenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümerinteressen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte, nicht finanzielle Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
Stang, Katharina	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Schulungen für Diabetes 3c, Persönliche Beziehung: Mitglied im Gesundheitsausschuss der IHK	kein Thema (keine), keine
PD Dr. Török, Helga	Immunic	Abbvie, Janssen-Cilag, Calypso-Biontech, Pharmacosmos	Abbvie, Janssen-Cilag, Pfizer, Biogen, BMS, Galapagos	Nein	Nein	Nein	Nein	Zahlreiche Vorträge und Mitarbeit AdBoard ohne Bezug zur LL (keine), keine
Wehle, Lena	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	kein Thema (keine), keine
Prof. Weimann, Arved	Sächsische LÄK	Nein	Fresenius Kabi Deutschland, BBraun, Falk Foundation, Baxter, Hochschule Anhalt, Referent Deutsche Akademie für	Nein	Mucos , BBraun	SECA	Mitglied: DGCH, DGAV, DGEM, DEGUM, DIVI, DKG, European Society for Clinical Nutrition and Meatbolism (ESPEN), American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN) Mitglied: Arbeitsgruppenleiter: Leitlinie Perioperative	Glutamin und Omega-3 Fettsäuren (moderat), Forschungsgrants nur zum Teil mit Bezug zur Leitlinie. Konsequenz: Stimmenthaltung

	Tätigkeit als Berater und/oder Gutachter	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autoren- oder Co-autorenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümerinteressen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte, nicht finanzielle Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
			Ernährungsmedizin e.V. (DAEM) und MemoMed für das Curriculum Ernährungsmedizin der BÄK, Abbott				Ernährung (DGEM, ESPEN) Mandatsträger für die AWMF-Leitlinien Ösophaguskarzinom, Magenkarzinom, Komplementär-medicin, POMGAT, Pankreas Mitglied: Sächsische Landesärztekammer (SLAEK): Mitglied der Lebendspendekommission, Ärztliche Ausbildung Mitglied: BÄK - AG Verfahrensgrundsätze und Ethik der STÄKO Organtransplantation Wissenschaftliche Tätigkeit: Perioperative Ernährung, Konditionierung von viszeralchirurgischen Hochrisikopatienten Wissenschaftliche Tätigkeit: Visceralchirurgie/ Perioperative Ernährung - Konditionierung von	

	Tätigkeit als Berater und/oder Gutachter	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autoren- /oder Co-autoren-schaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümerinteressen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte, nicht finanzielle Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							viszeralchirurgischen Hochrisikopatienten Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Fortbildungsveranstaltung der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin e.V. in Leipzig/Machern	

Konsultationsfassung 2024

9.3 Evidenztabellen

Alle seit Veröffentlichung der zugrundeliegenden ESPEN-Leitlinie 2018 neu hinzugekommenen Studien wurden hinsichtlich ihres Verzerrungspotentials kritisch bewertet. Zum Einsatz kamen dabei die Bewertungsinstrumente AGREE II, AMSTAR II, RoB 2, JBI und NOS.

1. Arvanitakis, Marianna et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in acute and chronic pancreatitis. Clin Nutr. 2020;39(3):612-631.	
Study Type/ Evidence Level	Relevant recommendations/ statements
Guideline AGREE II D1: 67%, D2: 39%, D3: 81%, D4: 83%, D5: 54%, D6: 33%	<ul style="list-style-type: none"> - Patients with chronic pancreatitis should be considered at risk for malnutrition, screened and supplemented accordingly additionally to a well-balanced diet - Osteoporosis and increased fracture risk should be acknowledged in patients with chronic pancreatitis, and preventive measures should be considered - All patients with predicted mild to moderate AP should be screened for malnutrition; however, the patients with predicted severe AP should always be considered at nutritional risk. - Low-fat, soft oral feeding shall be offered to patients with mild AP as soon as clinically tolerated - In patients with AP and CP who are unable to be fed orally, standard EN within 24-72h of admission shall be preferred to parenteral nutrition, PN shall be used as a third resort - Patients undergoing necrosectomy, suffering from intraabdominal pressure or abdominal compartment syndrome shall have special nutritional treatment - Neither Probiotics nor pancreatic enzymes can be recommended with severe AP - In Pancreatic Exocrine Inefficiency (PEI) Pancreatic Enzyme Replacement Therapy (PERT) is indicated

2. Liu M, Gao C. A systematic review and meta-analysis of the effect of total parenteral nutrition and enteral nutrition on the prognosis of patients with acute pancreatitis. *Annals of Palliative Medicine*. 2021;10(10):10779-10788.

Study Type/ Evidence Level	Study details/limitations	Patient characteristics	Interventions
Systematic Review and Meta-Analyses 1+ AMSTAR II moderate	<p>Countries: n/a</p> <p>Centers: n/a</p> <p>Setting: n/a</p> <p>Funding Sources: none</p> <p>Dropout rates: n/a</p> <p>Study limitations: n/a</p> <p>Risk of bias of single studies: moderate</p> <p>Inconsistency: moderate</p> <p>Indirectness: low</p> <p>Imprecision: low</p> <p>Publication bias: low</p>	<p>Total no. studies: 10</p> <p>Inclusion criteria: (I) severe acute pancreatitis, APACHE II score >6 p.; (II) TEN via nasogastric or nasojejunal path, TPN via central venous catheter; (III) same time of nutritional intervention for both groups; (IV) at least 1 outcome measure of: infection rate, mortality, multiple organ failure rate, or length of hospital stay indicators.</p> <p>Exclusion criteria: (I) comparison of EN and PN of non-acute pancreatitis (II) the intervention means were EN and PN mixed type; (III) non RCTs</p>	<p>- No intervention. The study aimed to investigate the effect of total parenteral nutrition (TPN) and enteral nutrition (TEN) on the prognosis of patients with acute pancreatitis.</p>
Notes	<p>Author's Conclusion: Compared with TPN, TEN can reduce the incidence of infection, reduce the development of multiple organ failure, reduce mortality, and shorten the length of hospital stay in patients with severe acute pancreatitis</p>		
Outcome measures/results	Infection rate; multiple organ failure; mortality; length of hospital stay		<ul style="list-style-type: none"> - TEN had less infection rate than TPN (p = 0.003), [OR = 0.25, 95% CI: 0.10 to 0.62] - TEN had less mortality than TPN (p = 0.03) [OR = 0.59, 95% CI: 0.37 to 0.94] - the length of hospital stay for TEN was shorter than TPN (p <0.001) [MD -4.18, 95% CI: -5.07 to -3.30]

3. Teich N, Aghdassi A, Fischer J, Walz B, Caca K, Wallochny T, et al. Optimal timing of oral refeeding in mild acute pancreatitis: results of an open randomized multicenter trial. *Pancreas*. 2010;39:1088-92.

Study Type/ Evidence Level	Study details/limitations	Patient characteristics	Interventions
RCT 1-	<p>Countries: Germany Centers: n/a Setting: n/a Funding Sources: n/a Dropout rates: 32% of the LIP group; 10% of the PAT group Study limitations: required sample size to detect the predetermined effect size was not enrolled; sample could be biased owing to inhomogeneous regional provenance; primary outcome LOHS was based on the subjective discretion of the medical teams</p>	<p>Total no. Patients: 143 Inclusion criteria: acute upper abdominal pain of < 48 hours duration; serum lipase surpasses the 3-fold upper limit of the reference range; peripancreatic edema Exclusion criteria: invasive and noninvasive respiratory support; catecholamine therapy; renal support therapy (dialysis, hemofiltration); continuous analgesic therapy before the onset of acute pancreatitis; severe malnutrition</p>	<ul style="list-style-type: none"> - lipase directed group: n= 74; serum lipase had to normalize before eating; if the daily measured lipase level declined below the 2-fold upper limit of the reference range: white bread with jam and tea - self selected PAT group: n= 69; patients restarted eating through self-selection; if opioid analgesics were necessary not later than 8 a.m.: low-fat diet (only white bread with jam) and tea for dinner
Notes	Author's Conclusion: normalization of serum lipase is not obligatory for enteral nutrition in mild acute pancreatitis		
Outcome measures/results	<p>primary outcomes: pain after first ingestion of oral food after the onset of acute pancreatitis; length of hospital stay secondary outcomes: earlier decline of CRP and leucocytes</p>	<ul style="list-style-type: none"> - mean time between admission and oral nutrition was 2 days in the PAT group and 3 days in the LIP group - before and after the first meal the mean visual analogue scale was +3.14 mm (\pm 11.5 mm) in the PAT group and +2.85 mm (\pm 16.4) in the LIP group (P = 0.597) - the length of hospital stay was 7 days in the PAT group and 8 days in the LIP group (P = 0.315) - median lipase decrease after the first meal was 57% in the PAT group and 49% in the LIP group - CRP decreased by 15.9 (median; IQR, -55.6 to 0) in the PAT group and 16.4 (median; IQR, -35.9 to 0) in the LIP group (P = 0.3) - leucocytes decreased by 0.92 (median; IQR, -3.31 to 0.01) in the PAT group and 0.86 (median; IQR, -2.4 to 0) in the LIP group (P = 0.64) 	

4. Zhao XL, Zhu SF, Xue GJ, Li J, Liu YL, Wan MH, et al. Early oral refeeding based on hunger in moderate and severe acute pancreatitis: a prospective controlled, randomized clinical trial. *Nutrition*. 2015;31:171-5.

Study Type/ Evidence Level	Study details/limitations	Patient characteristics	Interventions
RCT 1+	<p>Countries: China</p> <p>Centers: single-center; Department of Integrative Medicine, West China Hospital, Sichuan University</p> <p>Setting: n/a</p> <p>Funding Sources: n/a</p> <p>Dropout rates: 5%</p> <p>Study limitations: single center study – caution with generalizing the results; difficult to calculate the energy in the food accurately</p>	<p>Total no. Patients: 146</p> <p>Inclusion criteria: elevated serum amylase and/or lipase levels (≥ 3-fold above the upper reference limit); unequivocal evidence of AP</p> <p>Exclusion criteria: abdominal pain lasting > 72 h before admission; mild AP; pancreatic neoplasm, endoscopic retrograde cholangiopancreatography, or trauma etiology; gastroparesis or surgical intervention; intubation; infected pancreatic necrosis or pancreatic hemorrhage</p>	<ul style="list-style-type: none"> - early oral refeeding (EORF) group (n= 70): restarted oral diet when they felt hungry, regardless of laboratory parameters - conventional oral refeeding (CORF) group (n= 76): restarted oral diet only when clinical and laboratory symptoms had resolved
Notes	Author's Conclusion: EORF could shorten the length of hospitalization in patients		
Outcome measures/results	<p>primary outcome: hospital length of stay</p> <p>secondary outcomes: duration of fasting; subjective tolerance of food</p>	<ul style="list-style-type: none"> - the total length of hospitalization (13.7 ± 5.4 d versus 15.7 ± 6.2 d; P= 0.0398) and duration of fasting (8.3 ± 3.9 d versus 10.5 ± 5.1 d; P= 0.0047) were shorter in the EORF group than in the CORF group - mean blood glucose level after oral refeeding was higher in the EORF group than in the CORF group (P= 0.0030) 	

5. Li J, Xue GJ, Liu YL, Javed MA, Zhao XL, Wan MH, et al. Early oral refeeding wisdom in patients with mild acute pancreatitis. *Pancreas*. 2013;42:88-91.

Study Type/ Evidence Level	Study details/limitations	Patient characteristics	Interventions
RCT 1+	<p>Countries: China</p> <p>Centers: Pancreatic Research Group, Department of Integrated Traditional and Western Medicine at West China Hospital, Sichuan University, China</p> <p>Setting: n/a</p> <p>Funding Sources: n/a</p> <p>Dropout rates: none</p> <p>Study limitations: single center; no blinding</p>	<p>Total no. Patients: 149</p> <p>Inclusion criteria: onset of acute abdominal pain accompanied with elevated serum levels of amylase and/or lipase, overall at least 3-fold higher than the upper limit measure of the reference range</p> <p>Exclusion criteria: diseases before hospital admission; pancreatic neoplasm or endoscopic retrograde cholangiopancreatograph; Ranson score of 3 or higher or the severe type according to Balthazar CT criteria; poor oral intake</p>	<ul style="list-style-type: none"> - early oral refeeding (EORF) group (n= 75): started oral feeding once they subjectively felt hungry - routine oral refeeding (RORF) group (n= 74): started refeeding if there was: absence of abdominal discomfort; decrease of serum amylase and lipase to less than 2-fold of the ULM; normal bowel sounds; subjective feeling of hunger
Notes	Author's Conclusion: commencing oral refeeding as soon as patients have sensation of hunger is safe, feasible, and could be cost-effective		
Outcome measures/results	<p>primary outcome: time interval between disease onset and initiation of oral refeeding, total LOH, and post refeeding LOH</p> <p>secondary outcomes: relapse abdominal pain; transitional abdominal distension; elevation of serum amylase or lipase; hyperglycemia after oral refeeding</p>	<ul style="list-style-type: none"> - patients in the EORF group started refeeding significantly earlier than those in the RORF group (4.56 ± 1.53 vs 6.75 ± 2.29 days; P < 0.05) - patients in the EORF group had significantly shorter total (6.8 ± 2.1 vs 10.40 ± 4.1 days; P < 0.01) and post refeeding LOH (2.24 ± 0.52 vs 3.27 ± 0.61days; P < 0.01) - no significant difference in adverse gastrointestinal events 	

6. Larino-Noia J, Lindkvist B, Iglesias-Garcia J, Seijo-Rios S, Iglesias-Canle J, Dominguez-Munoz JE. Early and/or immediately full caloric diet versus standard refeeding in mild acute pancreatitis: a randomized open-label trial. *Pancreatology*. 2014;14:167-73.

Study Type/ Evidence Level	Study details/limitations	Patient characteristics	Interventions
RCT 1-	<p>Countries: Spain</p> <p>Centers: Department of Gastroenterology, University Hospital of Santiago de Compostela</p> <p>Setting: n/a</p> <p>Funding Sources: none</p> <p>Dropout rates: 10%</p> <p>Study limitations: no blinding; moderate number of patients; proportion of severe cases was low</p>	<p>Total no. Patients: 80</p> <p>Inclusion criteria: acute upper abdominal pain and serum amylase or lipase levels higher than three times the upper limit of normal</p> <p>Exclusion criteria: decreased ability of oral intake; factors affecting normal pancreatic exocrine function; diseases affecting diet tolerance</p>	<ul style="list-style-type: none"> - four different refeeding protocols: group 1 (n= 17) and 2 (n= 20): a stepwise increasing diet during three days; group 3 (n= 18) and 4 (n= 17): an immediately full caloric, low fat diet - group 2 and 4: early refeeding; group 1 and 3: started at standard time - stepwise increasing caloric intake from 1207, to 1470, to 1767 kcal over three days - immediate full caloric intake started with the 1767 kcal diet
Notes	Author's Conclusion: Refeeding after AP when bowel sounds are present with immediately full caloric diet is safe and well tolerated. Early refeeding shortens LOHS		
Outcome measures/results	<p>primary outcome: length of hospital stay (LOHS)</p> <p>secondary outcome: tolerance to oral refeeding</p>	<ul style="list-style-type: none"> - LOHS was significantly reduced after early refeeding (median 5 versus 7 days (p= 0.001)) but not in patients receiving immediately full caloric diet, compared to standard management (6 versus 6 days(p= 0.12)) - no difference in refeeding tolerance comparing immediately full caloric diet versus stepwise increasing diet (31/35 (89%) versus 33/37 (89%) patients tolerating the treatment, p= 1.00) or early versus standard time for refeeding (33/37 (89%) versus 31/35 (89%), (p= 1.00)) 	

7. Sathiaraj E, Murthy S, Mansard MJ, Rao GV, Mahukar S, Reddy DN. Clinical trial: oral feeding with a soft diet compared with clear liquid diet as initial meal in mild acute pancreatitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;28:777-81.

Study Type/ Evidence Level	Study details/limitations	Patient characteristics	Interventions
RCT 1+	<p>Countries:</p> <p>Centers: Asian Institute of Gastroenterology</p> <p>Setting: n/a</p> <p>Funding Sources: none</p> <p>Dropout rates: 4.9%</p> <p>Study limitations: the timing of discharge was left to the medical team without inputs from the study coordinators</p>	<p>Total no. Patients: 101</p> <p>Inclusion criteria: Amylase and / or lipase greater than three times the upper limit of normal or greater than two times the upper limit; mild acute pancreatitis</p> <p>Exclusion criteria: organ dysfunction and neoplasms; acute pancreatitis with enteral support via tube feeding or parenteral nutrition; acute on chronic pancreatitis with enzyme supplementation</p>	<ul style="list-style-type: none"> - clear liquid diet group: n= 52 - soft diet group: n= 49 - all patients: standardized diets and not permitted to consume anything else on study day 1 and 2
Notes	Author's Conclusion: Oral refeeding with a soft diet can be considered safe and can result in shorter length of hospitalization		
Outcome measures/results	<p>primary outcome: length of hospitalization from the time of refeeding until discharge</p> <p>secondary outcomes: frequency that the subjects discontinued oral feeding because of intolerance such as pain, nausea and vomiting</p>	<ul style="list-style-type: none"> - statistically significant decrease in the length of hospitalization (total and post refeeding) of a median of 2 days was seen in patients receiving a soft diet (P< 0.001) - no significant difference in the need for cessation of diet because of pain - Patients initiated on a soft diet consumed significantly more calories and fats on study day 1 (P< 0.001) 	

8. Moraes JM, Felga GE, Chebli LA, Franco MB, Gomes CA, Gaburri PD, et al. A full solid diet as the initial meal in mild acute pancreatitis is safe and result in a shorter length of hospitalization: results from a prospective, randomized, controlled, double-blind clinical trial. J Clin Gastroenterol. 2010;44:517-22.

Study Type/ Evidence Level	Study details/limitations	Patient characteristics	Interventions
RCT 1++	<p>Countries: Brazil</p> <p>Centers: n/a</p> <p>Setting: Gastroenterology and General Surgery wards of the Hospital Universidade Federal de Juiz de Fora</p> <p>Funding Sources: n/a</p> <p>Dropout rates: 5 %</p> <p>Study limitations: n/a</p>	<p>Total no. Patients: 221</p> <p>Inclusion criteria: upper abdominal pain lasting at least 24 hours associated with elevated serum levels of amylase and/or lipase above 3 times the upper limit of normal; mild AP defined by absence or <30 % of pancreatic necrosis</p> <p>Exclusion criteria: more than 30% of pancreatic necrosis; evidence of organ failure; AP complications requiring surgical intervention; received any nutritional support before randomization; severe comorbidities; received parenteral analgesic; pancreatic neoplasm</p>	<ul style="list-style-type: none"> - three different groups for the initial meal for refeeding: clear liquid, soft, or full solid - n = 70 in each arm - diet A: hypocaloric clear liquid diet containing low proportion of fat and with gradual increase in the amounts of solid calories, proteins, and fat during the subsequent days - diet B: hypocaloric soft diet, containing an average proportion of fat and with gradual increase in the amounts of solid calories during the subsequent days - diet C: full solid diet, with average amounts of fat and calories throughout the refeeding period
Notes	<p>Author's Conclusion: Oral refeeding with a full solid diet in mild AP was well tolerated and resulted in a shorter LOH in patients without abdominal pain relapse.</p>		
Outcome measures/results	<p>primary endpoint: relapse of pain</p> <p>secondary endpoint: dietary intake, length of hospital stay</p>	<ul style="list-style-type: none"> - no difference in pain relapse rates during refeeding between the 3 diet arms (P=0.80) - shorter LOH (median of -1.5 d) was observed among patients receiving a full solid diet without abdominal pain relapse (P=0.000) 	

9. Horibe M, Nishizawa T, Suzuki H, Minami K, Yahagi N, Iwasaki E, et al. Timing of oral refeeding in acute pancreatitis: A systematic review and meta-analysis. United European Gastroenterol J. 2016;4:725-32.			
Study Type/ Evidence Level	Study details/limitations	Patient characteristics	Interventions
Systematic review and Meta-Analysis 1+	Countries: Sweden, Germany, China, Spain, Centers: n/a Setting: n/a Funding Sources: none Dropout rates: n/a Study limitations: n/a	Total no. Patients: n/a Inclusion criteria: RCTs that compared the length of hospital stay and rates of adverse events between early and standard oral refeeding in cases of acute pancreatitis Exclusion criteria: Duplicate publications and reviews	comparing early oral refeeding with standard oral refeeding in acute pancreatitis
Notes	Author's Conclusion: early oral refeeding in acute pancreatitis reduces length of hospital stay with no significant differences in the adverse events		
Outcome measures/results	primary and secondary outcome: length of hospital stay, adverse events	<ul style="list-style-type: none"> - compared with standard oral refeeding, early oral refeeding significantly decreased the length of hospital stay - no significant difference between the early refeeding group and standard refeeding groups with respect abdominal pain and distension 	

10. Bevan MG, Asrani VM, Bharmal S, Wu LM, Windsor JA, Petrov MS. Incidence and predictors of oral feeding intolerance in acute pancreatitis: A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. Clin Nutr. 2017;36:722-9.

Study Type/ Evidence Level	Study details/limitations	Patient characteristics	Interventions
Systematic review and Meta-Analysis 1-	<p>Countries: The Netherlands; Brazil; Poland; Sweden; Spain; USA; France; China; India; New Zealand; Latvia; Germany</p> <p>Centers: n/a</p> <p>Funding Sources: the HealthResearch Council of New Zealand</p> <p>Study limitations: meta-analyses for serum lipase, (peri) pancreatic collections, and pleural effusions were based on data from 2 or 3 studies only, and hence the results should be interpreted with caution</p>	<p>Total no. Patients: n/a</p> <p>Inclusion criteria: prospective or retrospective observational, or interventional study</p> <p>Exclusion criteria: studies without the incidence of oral feeding intolerance (OFI)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - this study aimed to quantify the incidence of oral feeding intolerance, the effect of confounders, and determine the best predictors of oral feeding intolerance
Notes	<p>Author's Conclusion: Oral feeding intolerance affects approximately 1 in 6 patients with acute pancreatitis. Serum lipase levels of more than 2.5 times the upper limit of normal prior to refeeding is a potentially useful threshold to identify patients at high risk of developing oral feeding intolerance.</p>		
Outcome measures/results	incidence of oral feeding intolerance	<ul style="list-style-type: none"> - the incidence of oral feeding intolerance was 16.3 %, and was not affected by WHO region, age, sex, or etiology of acute pancreatitis - serum lipase level prior to refeeding, pleural effusions, (peri)pancreatic collections, Ranson score, and Balthazar score were found to be statistically significant in meta-analyses 	

11. Marik PE, Zaloga GP. Meta-analysis of parenteral nutrition versus enteral nutrition in patients with acute pancreatitis. *BMJ*. 2004;328:1407.

Study Type/ Evidence Level	Study details/limitations	Patient characteristics	Interventions
Meta-Analysis 1-	<p>Countries: n/a Centers: n/a Setting: n/a Funding Sources: n/a Dropout rates: n/a Study limitations: Studies are of poor quality; None of the studies were blinded; small number of patients; different inclusion and exclusion criteria between the studies</p>	<p>Total no. Patients: 263 Inclusion criteria: patients admitted to hospital with acute pancreatitis characterized by abdominal pain with raised serum amylase and lipase activity. Exclusion criteria: n/a</p>	<ul style="list-style-type: none"> - enteral versus parenteral nutrition - enteral nutrition was delivered through a nasojejunal tube that had been placed endoscopically or radiographically
Notes	Author's Conclusion: Enteral nutrition should be the preferred route of nutritional support in patients with acute pancreatitis		
Outcome measures/results	infections, complications other than infections, operative interventions, length of hospital stay and mortality	<ul style="list-style-type: none"> - enteral nutrition was associated with a significantly lower incidence of infections, reduced surgical interventions to control pancreatitis, and a reduced length of hospital stay - no significant differences in mortality or non-infectious complications between the two groups of patients 	

12. Petrov MS, van Santvoort HC, Besselink MG, van der Heijden GJ, Windsor JA, Gooszen HG. Enteral nutrition and the risk of mortality and infectious complications in patients with severe acute pancreatitis: a meta-analysis of randomized trials. Arch Surg. 2008;143:1111-7.

Study Type/ Evidence Level	Study details/limitations	Patient characteristics	Interventions
Meta-Analysis 1 +	<p>Countries: Greece, UK, Canada, Sweden, Russia Centers: n/a Setting: n/a Funding Sources: n/a Dropout rates: n/a Study limitations: n/a</p>	<p>Total no. Patients: 202 Inclusion criteria: RCT; severe acute pancreatitis; no immune enhancing ingredients in EN nutritional formula Exclusion criteria: n/a</p>	<ul style="list-style-type: none"> - comparison of the effect of enteral vs. parenteral nutrition in patients with severe acute pancreatitis - 95 patients were randomly allocated to the EN group and 107 to the PN group
Notes	Author's Conclusion: EN, compared with PN, has important beneficial effects in patients with predicted severe acute pancreatitis		
Outcome measures/results	total infectious complications, pancreatic infections, need for surgery, nonpancreatic infections, organ failure, and in-hospital mortality	<ul style="list-style-type: none"> - enteral nutrition reduced the risk of infectious complications, pancreatic infections and mortality - no statistically significant risk reduction for organ failure. 	

13. Cao Y, Xu Y, Lu T, Gao F, Mo Z. Meta-analysis of enteral nutrition versus total parenteral nutrition in patients with severe acute pancreatitis. *Ann Nutr Metab.* 2008;53:268-75.

Study Type/ Evidence Level	Study details/limitations	Patient characteristics	Interventions
Meta-Analysis 1+	<p>Countries: Greece, UK, Sweden, Russia, Spain Centers: n/a Setting: n/a Funding Sources: n/a Dropout rates: n/a Study limitations: number of patients was limited; not all trials were blinded; possible that studies with negative results may remain unpublished</p>	<p>Total no. Patients: 224 Inclusion criteria: RCT; patients with SAP; EN versus TPN; SAP was diagnosed in patients with at least 2 of the following criteria in the first 96 h of the process: (a) an Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II score of 8 or higher; (b) a serum C-reactive protein of 150 mg/l or higher, and (c) a Balthazar D or E grade in the abdominal computed tomography scan. Exclusion criteria: pregnancy, subjects younger than 18 years old, and exacerbation of chronic pancreatitis</p>	<ul style="list-style-type: none"> - 106 were randomly assigned to the EN group and 118 to the TPN group - TPN was delivered through a peripheral or central venous catheter, while EN was delivered through a nasojejunal tube
Notes	Author's Conclusion: Enteral nutrition appears safer than total parenteral nutrition in nutrition support of patients with severe acute pancreatitis		
Outcome measures/results	Infections, artificial nutrition-related complications, pancreatitis-related complications, non-pancreatitis-related complications, organ failure and mortality.	<ul style="list-style-type: none"> - compared with total parenteral nutrition, enteral nutrition was associated with a significantly lower risk of infections, pancreatitis-related complications, organ failure, multiple organ dysfunction syndrome and mortality - no significant differences in artificial nutrition-related complications and non-pancreatitis related complications between the two groups. 	

14. Al-Omran M, Albalawi ZH, Tashkandi MF, Al-Ansary LA. Enteral versus parenteral nutrition for acute pancreatitis. Cochrane Database Syst Rev. 2010;CD002837.

Study Type/ Evidence Level	Study details/limitations	Patient characteristics	Interventions
Systematic Review 1++	<p>Countries: n/a Centers: n/a Setting: n/a Funding Sources: n/a Dropout rates: 45% Study limitations: All included studies had a small sample size. Two of the included studies were underpowered. Not all studies provided the standard deviations and their funding sources. None of the included studies had a conflict of interest statement.</p>	<p>Total no. Patients: n=348 Inclusion criteria: Patients with a diagnosis of acute pancreatitis established by clinical presentation and elevated serum amylase Exclusion criteria: n/a</p>	<p>Total parenteral nutrition (TPN) delivered through a central or peripheral venous line. Enteral nutrition (EN) delivered through a nasogastric feeding tube placed endoscopically or under fluoroscopy down into the jejunum at or below the level of ligament of Treitz, or confirmed radiologically after placement.</p>
Notes	<p>Author's Conclusion: The findings of this review support the use of EN in patients with acute pancreatitis requiring nutritional support over TPN. Patients receiving EN are less likely to suffer from MOF, systemic infections, operative interventions and, more importantly, death. The quality of evidence for these outcomes are of moderate quality (as shown in Summary of findings for the main comparison) except for death being of low quality. The best available evidence is in favor of EN.</p>		
Outcome measures/results	<p>Death; Length of hospital stay; Systemic inflammatory response syndrome (SIRS); Multiple organ failure (MOF); Operative intervention; Systemic infection (septicemia, urinary tract infection (UTI), pneumonia, line infection); Local septic complications (pancreatic abscess formation, infected necrosis); Other local complications (fluid collection, pseudocyst, sterile pancreatic necrosis, fistula); Protection of gut mucosal barrier as estimated, indirectly, by changes in the serum level of IgM anti-endotoxin core antibody (Endo CAb), total antioxidant capacity (TAC), Tumor Necrosis Factor (TNF), or Interleukin-6 (IL-6)</p>	<p>The relative risk (RR) for death was 0.50 (95% CI 0.28 to 0.91) in favor for EN. The mean difference for length of hospital stay with EN was 2.37 (95% CI -7.18 to 2.44). The RR for SIRS was 1.00 (95% CI 0.17 to 5.89). The RR for MOF was 0.55 (95% CI 0.37 to 0.81) in favor for EN. Operative interventions showed a RR of 0.44 (95% CI 0.29 to 0.67) in favor for EN. Systemic infections showed a RR of 0.39 (95% CI 0.23 to 0.65) in favor for EN. The RR for local septic complications with EN vs. TPN was 0.74 (95% CI 0.40 to 1.35). The RR for other local complications with EN vs TPN was 0.70 (95% CI 0.43 to 1.13). For TNF-α, the change in means from baseline was 59.3% for the EN group and -1.2% for the TPN group. On the other hand, IL-6 showed 83.6% reduction from the baseline value compared to 58.7% for TPN. There were no significant differences observed between the two groups with a P value >0.05.</p>	

15. Petrov MS, Whelan K. Comparison of complications attributable to enteral and parenteral nutrition in predicted severe acute pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. Br J Nutr. 2010;103:1287-95.			
Study Type/ Evidence Level	Study details/limitations	Patient characteristics	Interventions
Meta-Analysis 1-	<p>Countries: n/a</p> <p>Centers: n/a</p> <p>Setting: n/a</p> <p>Funding Sources: n/a</p> <p>Dropout rates: n/a</p> <p>Study limitations: the observed results might be influenced by the quality of nutritional practice and adherence to nutrition protocols rather than whether EN or PN were used; the meta-analysis focuses only on the nutrition-related complications; many included primary trials did not provide a definition</p>	<p>Total no. Patients: 174</p> <p>Inclusion criteria: reported in English; studied adults with predicted severe acute pancreatitis defined on the basis of generally accepted criteria; evaluated the efficacy of exclusive PN via central venous catheter v. exclusive EN via nasojejunal tube; assessed the incidence of at least one complication of nutrition, including diarrhea, abdominal bloating or hyperglycemia</p>	to review the complications related to the use of nutrition in patients with predicted severe acute pancreatitis receiving EN vs. PN
Notes	Author's Conclusion: significant reduction in infectious complications and mortality associated with the use of EN over PN		
Outcome measures/results	diarrhea, hyperglycemia		<ul style="list-style-type: none"> - diarrhea occurred in six of ninety-two (7%) patients receiving PN and twenty-four of eighty-two (29%) patients receiving EN - hyperglycemia developed in twenty-one of ninety-two (23%) patients receiving PN and nine of eighty-two (11%) receiving EN

16. Quan H, Wang X, Guo C. A meta-analysis of enteral nutrition and total parenteral nutrition in patients with acute pancreatitis. *Gastroenterol Res Pract.* 2011;2011:698248.

Study Type/ Evidence Level	Study details/limitations	Patient characteristics	Interventions
Meta-Analysis 1+	<p>Countries: UK, Russia, Sweden, Spain, India, China</p> <p>Centers: n/a</p> <p>Setting: n/a</p> <p>Funding Sources: grants from Shanghai Shen Kang Hospital Management Center—municipal hospital joint research projects leading-edge technology</p> <p>Dropout rates: n/a</p> <p>Study limitations: retrospective; small sample size</p>	<p>Total no. Patients: 335</p> <p>Inclusion criteria: RCTs; adults; acute pancreatitis;</p> <p>Exclusion criteria: comparison not between EN and TPN</p>	RCTs of total parenteral nutrition and enteral nutrition in patients with acute pancreatitis
Notes	Author's Conclusion: Enteral nutrition could be the preferred nutrition feeding method in patients with acute pancreatitis		
Outcome measures/results	At least one of the following: pancreatitis-related complications, non-pancreatitis related complications, non-infection-related complications, multiple-organ failure, surgery intervention, hospital stay and mortality.	<ul style="list-style-type: none"> - enteral nutrition is associated with significantly lower incidence of pancreatic infection complications, MOF, surgical interventions and mortality - no statistic significance in non-pancreatitis-related complications - enteral nutrition had a significantly higher incidence of non-infection-related complications 	

17. Yi F, Ge L, Zhao J, Lei Y, Zhou F, Chen Z, et al. Meta-analysis: total parenteral nutrition versus total enteral nutrition in predicted severe acute pancreatitis. Intern Med. 2012;51:523-30.

Study Type/ Evidence Level	Study details/limitations	Patient characteristics	Interventions
Meta-Analysis 1+	<p>Countries: n/a Centers: n/a Setting: n/a Funding Sources: n/a Dropout rates: n/a Study limitations: n/a</p>	<p>Total no. Patients: 381 Inclusion criteria: patients with predicted severe acute pancreatitis Exclusion criteria: n/a</p>	<ul style="list-style-type: none"> - total enteral or parenteral nutrition - n= 184 use total enteral nutrition, others use total parenteral nutrition
Notes	Author's Conclusion: total enteral nutrition was superior to total parenteral nutrition		
Outcome measures/results	primary outcome is the mortality, hospital length of stay (LOS), infectious complications, organ failure and need for surgical intervention	Total enteral nutritional support is associated with lower mortality, fewer infectious complications, decreased organ failure and surgical intervention rate compared to parenteral nutritional support	

18. Yao H, He C, Deng L, Liao G. Enteral versus parenteral nutrition in critically ill patients with severe pancreatitis: a meta-analysis. Eur J Clin Nutr. 2018;72:66-8.

Study Type/ Evidence Level	Study details/limitations	Patient characteristics	Interventions
Meta-Analysis and systematic review 1- AMSTAR II low	Countries: n/a Centers: n/a Setting: ICU Funding Sources: n/a Dropout rates: n/a Study limitations: not all full texts were available, small sample sizes, differences between calorie and protein intake in the underlying studies	Total no. Patients: n=348 Inclusion criteria: RCT with available data; critically ill adult patients with severe pancreatitis that were enrolled to the ICU; EN versus PN; the relevant outcomes were reported Exclusion criteria: n/a	Enteral nutrition vs. parenteral nutrition
Notes	Author's Conclusion: In conclusion, EN can help reduce overall mortality and the rate of multiple organ failure, and should be recommended as the preferred nutritional support for critically ill patients with severe pancreatitis.		
Outcome measures/results	mortality, multiple organ failure, nutrition routine and the amount of nutrition received by either group	There was a significant difference in overall mortality (fixed-effect model: RR = 0.36, 95% CI 0.20–0.65, P = 0.001) between the EN and PN groups in favor for the EN group. EN support reduced the frequency of multiple organ failure (random-effect model: RR = 0.39, 95% CI 0.21–0.73, P = 0.003).	

19. Li W, Liu J, Zhao S, Li J. Safety and efficacy of total parenteral nutrition versus total enteral nutrition for patients with severe acute pancreatitis: a meta-analysis. J Int Med Res. 2018;46:3948-58.

Study Type/ Evidence Level	Study details/limitations	Patient characteristics	Interventions
Meta-Analysis 1+ AMSTAR II moderate	<p>Countries: Sweden, Russia, Spain, China, India, Canada, UK, Greece</p> <p>Funding Sources: none</p> <p>Dropout rates: n/a</p> <p>Study limitations: low quality of some studies; heterogeneity among the studies (differences in clinical samples); the P value was not stable because of one study</p>	<p>Total no. Patients: 500</p> <p>Inclusion criteria: RCTs; patients with SAP; the study compared the efficacy and safety of TEN versus TPN for SAP; at least one of the outcome measures</p> <p>Exclusion criteria: patient age of <18 years; studies that did not include participants; non-English language literature</p>	<ul style="list-style-type: none"> - comparing the safety and efficacy of total enteral nutrition (TEN) and total parenteral nutrition (TPN) for patients with severe acute pancreatitis (SAP). - n= 244 in the TEN group and n= 256 in the TPN group
Notes	Author's Conclusion: TEN is safer and more effective than TPN for patients with SAP and TEN is the preferred option.		
Outcome measures/results	mortality, length of hospital stay, infectious complications, organ failure, and surgical interventions		<ul style="list-style-type: none"> - significantly lower mortality rate in the TEN than TPN group - the duration of hospitalization was significantly shorter in the TEN than TPN group - TEN had a lower risk of pancreatic infection and related complications, organ failure and surgical intervention

20. Wu P, Li L, Sun W. Efficacy comparisons of enteral nutrition and parenteral nutrition in patients with severe acute pancreatitis: a meta-analysis from randomized controlled trials. Biosci Rep. 2018;38.

Study Type/ Evidence Level	Study details/limitations	Patient characteristics	Interventions
Meta-Analysis 1- AMSTAR II moderate	<p>Countries: n/a Centers: n/a Setting: n/a Funding Sources: none Dropout rates: n/a Study limitations: small sample sizes, therefore low statistical power; patients were not blinded</p>	<p>Total no. Patients: 562 Inclusion criteria: design type: RCT or cohort studies; Children or adults with SAP who required enteral or PN for at least 48h; Comparison: EN with PN Exclusion criteria: experimentation studies, comments, reviews, letters, and conferences abstracts; studies with very small sample sizes</p>	n= 281 in the EN group and n= 281 in the PN group
Notes	Author's Conclusion: EN is recommended as an initial treatment option for patients with SAP		
Outcome measures/results	mortality, infection, multiple organ failure, hospitalization time	<ul style="list-style-type: none"> - EN can significantly decrease the mortality rate and lowers the risk of infection and complications more than does PN - EN group had a similar risk of multiple organ failure compared with the PN group - use of EN was also found to significantly reduce mean hospitalization time 	

21. Qi D, Yu B, Huang J, Peng M. Meta-Analysis of Early Enteral Nutrition Provided Within 24 Hours of Admission on Clinical Outcomes in Acute Pancreatitis. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2018;42:1139-47.

Study Type/ Evidence Level	Study details/limitations	Patient characteristics	Interventions
Meta-Analysis 1- AMSTAR II moderate	<p>Countries: n/a Centers: n/a Setting: n/a Funding Sources: n/a Dropout rates: n/a Study limitations: 6 of the included RCTs were small and of poor quality. None of the RCTs was blinded. Four studies with inadequate concealment of allocation may have overestimated the intervention effect</p>	<p>Total no. Patients: 727 Inclusion criteria: acute pancreatitis; any type of EN initiated within 24 hours of admission controlled with PN or EN outside 24 hours; randomized clinical trials (RCT) Exclusion criteria: duplicate publications; not RCT; patients <18 years of age; undefined timing of EN initiated within 24 hours of admission; not reporting clinically relevant outcomes</p>	Early EN within 24 hours of admission in patients with AP, especially in predicted severe or severe acute pancreatitis (SAP)
Notes	<p>Author's Conclusion: Early EN within 24 hours of admission is safe and provides benefits for predicted severe or SAP, but not for mild to moderate pancreatitis</p>		
Outcome measures/results	<p>primary outcome: mortality; multiple organ failure; adverse events, including nausea, vomiting, bloating, diarrhea, pain relapse, hyperglycemia. secondary outcomes: all the infections as a whole; pancreatic infection</p>	Enteral nutrition is more beneficial than parenteral nutrition in reducing organ failure, infectious complications, and mortality of acute pancreatitis	

22. Bakker OJ, van Brunschot S, Farre A, Johnson CD, Kalfarentzos F, Louie BE, et al. Timing of enteral nutrition in acute pancreatitis: meta-analysis of individuals using a single-arm of randomised trials. *Pancreatology*. 2014;14:340-6.

Study Type/ Evidence Level	Study details/limitations	Patient characteristics	Interventions
Meta-Analysis 1-	<p>Countries: Greece, UK, USA, Hungary, Canada, Spain, New Zealand Centers: n/a Setting: n/a Funding Sources: the Netherlands Organization for Health Research and Development Dropout rates: n/a Study limitations: the composite primary outcome of this study was not the primary outcome in the included trials; different inclusion criteria between the trials</p>	<p>Total no. Patients: 165 Inclusion criteria: use of a validated classification system; initiation of EN according to a prespecified protocol Exclusion criteria: n/a</p>	<ul style="list-style-type: none"> - the cohort of patients with EN was divided into patients receiving EN within 24 h or after 24 h of admission - EN within 24 h: n=100 - EN after 24 h of admission: n=65
Notes	Author's Conclusion: EN within 24 h after hospital admission, compared with after 24 h, was associated with a reduction in complications.		
Outcome measures/results	infected pancreatic necrosis, organ failure, mortality	EN within 24 h after hospital admission reduced the risk of infected pancreatic necrosis, organ failure and mortality	

23. Li X, Ma F, Jia K. Early enteral nutrition within 24 hours or between 24 and 72 hours for acute pancreatitis: evidence based on 12 RCTs. Med Sci Monit. 2014;20:2327-35.

Study Type/ Evidence Level	Study details/limitations	Patient characteristics	Interventions
Meta-Analysis 1+	<p>Countries: n/a Centers: n/a Setting: n/a Funding Sources: n/a Dropout rates: n/a Study limitations: no clear definition of early EN; no clear interval between onset of symptoms and patient admission; intervention of control group was not consistent</p>	<p>Total no. Patients: 625 Inclusion criteria: RCTs; consecutive patients with acute pancreatitis; patients were randomized assigned to experimental EEN group initiated within 72 h of admission or control group with TPN or DEN (beyond 72 h) Exclusion criteria: Studies without detailed information for required clinical outcomes</p>	<ul style="list-style-type: none"> - 12 studies included - 4 provided EEN to patients within 24 h after admission and 8 studies provided EEN to patients at 24–72 h after admission - Except one study, all of the others used the nasojejunal feeding route - n=301 in the EEN group and n= 324 in the control group
Notes	Author's Conclusion: If the patients are reasonably expected to have high compliance to EN therapy, it could be considered as early as possible		
Outcome measures/results	cases of pancreatic infection, mortality, hyperglycemia, organ failure, and catheter-related septic complications	<ul style="list-style-type: none"> - EEN, but not TPN or delayed enteral nutrition (DEN), is associated with reduced risk of pancreatic infection, mortality, organ failure, hyperglycemia, and catheter-related septic complications - EEN within 24 h of admission presented significantly better outcome in mortality than EEN between 24 and 72 h - no significant heterogeneity in the risk of pancreatic infection, organ failure, hyperglycemia, and catheter-related septic complications between the 2 subgroups 	

24. Song J, Zhong Y, Lu X, Kang X, Wang Y, Guo W, et al. Enteral nutrition provided within 48 hours after admission in severe acute pancreatitis: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97:e11871.

Study Type/ Evidence Level	Study details/limitations	Patient characteristics	Interventions
Systematic review and Meta-Analysis 1 – AMSTAR II high	<p>Countries: China, Netherlands, Sweden, UK, Greece, Russia, Poland, Croatia</p> <p>Centers: n/a</p> <p>Setting: n/a</p> <p>Funding Sources: n/a</p> <p>Dropout rates: n/a</p> <p>Study limitations: some studies were small in size and single center; different feeding routes of EN; intervention of the control group not consistent in all studies</p>	<p>Total no. Patients: n/a</p> <p>Inclusion criteria: Enteral nutrition within 48 hours after admission, controlled by enteral nutrition outside 48 hours or parenteral nutrition</p> <p>Exclusion criteria: undefined timing of enteral nutrition within 48 hours after admission</p>	evaluating the efficacy and safety of enteral nutrition within 48 hours after admission in patients with severe acute pancreatitis (SAP) or predicted severe acute pancreatitis (pSAP)
Notes	<p>Author's Conclusion: enteral nutrition within 48 hours after admission is efficient and safe for patients with SAP or pSAP</p>		
Outcome measures/results	mortality; multiple organ failure; systemic inflammatory response syndrome; operative intervention; systemic infection; local septic complications; gastrointestinal symptoms	<ul style="list-style-type: none"> - significant reduction of mortality in early EN group compared to late EN or PN group - early EN associated with significant reduction in the rate of multiple organ failure - not significant reduction of systemic inflammatory response syndrome in early EN - significant reduction of operative intervention, local septic complications and gastrointestinal symptoms in early EN group - reduced rate of systemic infection in early EN group 	

25. Petrov MS, Pylpchuk RD, Uchugina AF. A systematic review on the timing of artificial nutrition in acute pancreatitis. Br J Nutr. 2009;101:787-93.

Study Type/ Evidence Level	Study details/limitations	Patient characteristics	Interventions
Systematic review 1 -	<p>Countries: n/a Centers: n/a Setting: n/a Funding Sources: none Dropout rates: n/a Study limitations: no uniformity in the definition of „early“ EN; 8/11 RCTs did not provide the data on timing between the onset of symptoms and admission; patients who died early in the course of disease were excluded</p>	<p>Total no. Patients: 451 Inclusion criteria: enteral nutrition v. parenteral nutrition in acute pancreatitis; studies that reported the timing of the initiation of the nutrition protocol Exclusion criteria: n/a</p>	11 RCTs comparing the effect of enteral vs. parenteral nutrition with regard to the time points when they were administered in the RCTs
Notes	Author's Conclusion: The magnitude of these benefits from EN within 48h may depend on the timing of the commencement of nutrition.		
Outcome measures/results	multiple organ failure, pancreatic infectious complications and mortality	<ul style="list-style-type: none"> - started within 48h of admission: EN in comparison with PN, resulted in a statistically significant reduction in the risks of multiple organ failure, pancreatic infectious complications and mortality - after 48h of admission, EN, in comparison with PN, did not result in a statistically significant reduction in the risks of multiple organ failure, pancreatic infectious complications and mortality 	

26. Feng P, He C, Liao G, Chen Y. Early enteral nutrition versus delayed enteral nutrition in acute pancreatitis: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96:e8648.

Study Type/ Evidence Level	Study details/limitations	Patient characteristics	Interventions
Systematic review and Meta-Analysis 1-	<p>Countries: n/a Centers: n/a Setting: n/a Funding Sources: none Dropout rates: n/a Study limitations: not all included studies were RCTs; different feeding routes and timing; not every included study reported every item</p>	<p>Total no. Patients: n/a Inclusion criteria: RCTs or retrospective trails; consecutive patients with acute pancreatitis; EEN within 48 hours and DEN beyond 48 hours Exclusion criteria: duplicate publications; containing no available data for this meta-analysis</p>	to evaluate the effect of early enteral nutrition (EEN) within 48 hours versus delayed enteral nutrition (DEN) beyond 48 hours
Notes	Author's Conclusion: EEN within 48 hours is superior to DEN beyond 48 hours for patients with acute pancreatitis		
Outcome measures/results	multiple organ failure; systemic inflammatory response syndrome; mortality	<ul style="list-style-type: none"> - EEN was related to a reduced risk of multiple organ failure but not for necrotizing pancreatitis - tendency for decreased systemic inflammatory response syndrome in the EEN group, but it was not significant - for mortality, there was no significant difference between the two groups. 	

27. Bakker OJ, van Brunschot S, van Santvoort HC, Besselink MG, Bollen TL, Boermeester MA, et al. Early versus on-demand nasoenteric tube feeding in acute pancreatitis. *N Engl J Med.* 2014;371:1983-93.

Study Type/ Evidence Level	Study details/limitations	Patient characteristics	Interventions
RCT 1-	<p>Countries: The Netherlands Centers: 19 Dutch hospitals Setting: six university medical centers and 13 large teaching hospitals of the Dutch Pancreatitis Study Group Funding Sources: the Netherlands Organization for Health Research and Development and others Dropout rates: 1 % Study limitations: tube feeding in the early group should have been started even earlier; the study was too small to detect a difference between the two groups</p>	<p>Total no. Patients: 208 Inclusion criteria: APACHE II score was 8 or higher; Imrie or modified Glasgow score was 3 or higher; serum CRP level was more than 150 mg per liter Exclusion criteria: recurrent acute or chronic pancreatitis; patients with enteral or parenteral nutrition at home</p>	<ul style="list-style-type: none"> - early group (n=102): nasoenteric tube feeding within 24 hours after randomization with Nutrison Protein Plus (Nutricia) - on-demand group (n=106): oral diet initiated 72 hours after presentation - in both groups: full nutrition was defined as an energy target of 25 kcal per kilogram of body weight per day for patients in the ICU and 30 kcal per kilogram per day for patients in the ward
Notes	Author's Conclusion: This trial did not show the superiority of early nasoenteric tube feeding, as compared with an oral diet after 72 hours.		
Outcome measures/results	<p>primary outcome: composite of major infection (infected pancreatic necrosis, bacteremia, or pneumonia) or death during 6 months of follow-up secondary endpoints: development of necrotizing pancreatitis and development of organ failure after randomization</p>	<ul style="list-style-type: none"> - primary endpoint: in 30 of 101 patients (30%) in the early group and in 28 of 104 (27%) in the on-demand group - no significant differences between early group and on-demand group in the rate of major infection (25% and 26%) or death (11% and 7%) - in the on-demand group, 72 patients (69%) tolerated an oral diet and did not require tube feeding - secondary endpoint: necrotizing pancreatitis in 63% of the patients in the early group and in 62% of those in the on-demand group - in the on-demand group, 32 patients (31%) required nasoenteric tube feeding 	

28. Stimac D, Poropat G, Hauser G, Licul V, Franjic N, Valkovic Zujic P, et al. Early nasojejunal tube feeding versus nil-by-mouth in acute pancreatitis: A randomized clinical trial. *Pancreatology*. 2016;16:523-8.

Study Type/ Evidence Level	Study details/limitations	Patient characteristics	Interventions
RCT 1+	<p>Countries: Rijeka, Croatia</p> <p>Centers: n/a</p> <p>Setting: n/a</p> <p>Funding Sources: Grant from the Ministry of Science, Education and Sports of the Republic of Croatia</p> <p>Dropout rates: n/a</p> <p>Study limitations: mortality initially defined as primary outcome- since the observed mortality rate and disease severity were lower than expected, this was changed to SIRS, and required sample size was calculated accordingly</p>	<p>Total no. Patients: 214</p> <p>Inclusion criteria: the onset of symptoms consistent with AP within 72 h before admission to the hospital; a 3-fold increase in serum amylase (normal value less than 90 U/L) or lipase (normal value less than 160 U/L) concentrations; a predicted disease severity defined as an APACHE II score ≥ 6, calculated within the first 24 h from admission</p> <p>Exclusion criteria: patients younger than 18 years</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Patients with AP were randomized to receive either EN via a nasojejunal tube initiated within 24 h of admission or no nutritional support - n=107 in each group - EN was started at a median of 4 h after admission (range 30 min to 14 h), and at a median of 11 h after symptom onset (range 6- 36 h) - ingestion of small amounts of clear liquids was started in both groups on the third day
Notes	<p>Author's Conclusion: no significant reduction of persistent organ failure and mortality in patients with AP receiving early EN compared to patients treated with no nutritional support</p>		
Outcome measures/results	<p>Primary outcome: systemic inflammatory response syndrome (SIRS)</p> <p>Secondary outcomes: mortality, organ failure, local complications, infected pancreatic necrosis, surgical interventions, length of hospital stay, adverse events and inflammatory response intensity</p>		<ul style="list-style-type: none"> - SIRS occurrence was similar between the two groups - no significant reduction of persistent organ failure and mortality in the EN group - there were no significant differences in other outcomes between the groups

29. Tiengou LE, Gloro R, Pouzoulet J, Bouhier K, Read MH, Arnaud-Battandier F, et al. Semi-elemental formula or polymeric formula: is there a better choice for enteral nutrition in acute pancreatitis? Randomized comparative study. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2006;30:1-5.

Study Type/ Evidence Level	Study details/limitations	Patient characteristics	Interventions
RCT 1+	<p>Countries: France</p> <p>Centers: Gastroenterology and Nutrition Department of Caen Teaching Hospital</p> <p>Setting: n/a</p> <p>Funding Sources: n/a</p> <p>Dropout rates: n/a</p> <p>Study limitations: small sample size</p>	<p>Total no. Patients: 30</p> <p>Inclusion criteria: over the age of 18; acute pancreatitis requiring jejunal nutrition</p> <p>Exclusion criteria: edematous acute pancreatitis with a Balthazar score < B, not justifying treatment by enteral nutrition; hypertriglyceridemia > 10 mmol/L on the day of inclusion (D0); failure of insertion of the nasojejunal tube; and life-threatening intercurrent diseases</p>	<ul style="list-style-type: none"> - the semi-elemental group received 35 kcal/kg/d of Peptamen (n = 15), and the polymeric group received the same quantity of Sondalis-Iso (n = 15) - all patients received symptomatic treatment comprising suspension of oral feeding, gastric aspiration in the case of ileus, IV fluids (40 mL/kg/d compensation of gastric aspiration), vitamin B1 and B6 supplements (in alcoholic patients), and analgesics
Notes	Author's Conclusion: Semi-elemental and polymeric nutrition are very well tolerated in patients with acute pancreatitis. Nutrition with a semi-elemental formula supports the hypothesis of a more favorable clinical course than nutrition with a polymeric formula		
Outcome measures/results	weight loss, length of hospital stay, and infection rate		<ul style="list-style-type: none"> - in semi-elemental group, the length of hospital stay was shorter and weight loss was less marked - one patient in semi-elemental group and 3 patients in polymeric group developed an infection

30. Petrov MS, Loveday BP, Pylypchuk RD, McIlroy K, Phillips AR, Windsor JA. Systematic review and meta-analysis of enteral nutrition formulations in acute pancreatitis. Br J Surg. 2009;96:1243-52.

Study Type/ Evidence Level	Study details/limitations	Patient characteristics	Interventions
Systematic review and Meta-Analysis 1-	<p>Countries: n/a Centers: n/a Setting: n/a Funding Sources: n/a Dropout rates: n/a Study limitations: small sample size; poor methodological quality of some of the studies</p>	<p>Total no. Patients: n/a Inclusion criteria: RCT; compare two different feeding regimens, at least one of which had to include enteral tube feeding; report on feeding intolerance (defined as an episode of temporary reduction, stoppage or withdrawal of feeding) and total infectious complications and/or in-hospital mortality Exclusion criteria: Studies investigating the tolerance of oral refeeding or combined enteral and parenteral nutrition or postoperative nutrition</p>	<ul style="list-style-type: none"> - comparing the tolerance and safety of enteral nutrition formulations in patients with acute pancreatitis - Patients received (semi)elemental formulation in nine arms of the included trials, polymeric formulation in seven arms, fiber-enriched enteral formulation in six arms, enteral nutrition supplemented with probiotics in four arms and immunonutrition (glutamine, arginine and omega-3 fatty acids) in three arms
Notes	<p>Author's Conclusion: Neither the supplementation of enteral nutrition with probiotics nor the use of immunonutrition significantly improves the clinical outcomes.</p>		
Outcome measures/results	feeding intolerance, infectious complications and mortality	<ul style="list-style-type: none"> - Fiber enriched formulation may be safely administered in acute pancreatitis and its supplementation with immunonutrition or probiotics does not improve clinically meaningful outcomes - Polymeric, in comparison with (semi)elemental, enteral nutrition formulation is not associated with a statistically significant difference in tolerance of feeding, infectious complications and mortality 	

31. Poropat G, Giljaca V, Hauser G, Stimac D. Enteral nutrition formulations for acute pancreatitis. Cochrane Database Syst Rev. 2015:CD010605.

Study Type/ Evidence Level	Study details/limitations	Patient characteristics	Interventions
Systematic Review and Meta-Analysis 1++	<p>Countries: n/a Centers: n/a Setting: n/a Funding Sources: n/a Dropout rates: 46% Study limitations: Diversity of interventions across the studied trials, the included trials were at high risk of bias.</p>	<p>Total no. Patients: n=1376 Inclusion criteria: Patients diagnosed with AP by any method according to, or compatible with, at least two of the three following criteria.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abdominal pain consistent with AP. • Three-fold or greater elevation in serum amylase or lipase. <p>Morphological (structural) changes consistent with AP detected on CT Exclusion criteria: n/a</p>	<p>Any type of EN regimen with a clearly specified type of nutritional formulation, irrespective of the route, start, rate or duration of administration versus a different type of EN formulation, placebo or no intervention for the treatment of patients with AP. Any additional interventions were allowed if they were received equally by all treatment groups within a trial.</p>
Notes	<p>Author's Conclusion: The findings of our systematic review are based on evidence of low to very low quality and show no beneficial effects of one specific enteral nutrition formulation over another. Immunonutrition seems generally well tolerated and safe on the basis of evidence of low to very low quality. Our results showed a reduction in all-cause mortality, which is based on evidence of low quality. Routine use of probiotic supplements to enteral nutrition should be avoided on the basis of current available evidence because of safety concerns. We have found evidence of low or very low quality for the effects of nutrition over no nutritional support in reduction of all-cause mortality.</p>		
Outcome measures/results	<p>Primary outcomes: All-cause mortality; systemic inflammatory response syndrome (SIRS); multiple organ dysfunction syndrome; adverse events Secondary outcomes: Local septic complications; other local complications; other infection; length of hospital stay; quality of life.</p>	<p>The use of immunonutrition significantly decreased mortality in participants with AP (RR 0.49, 95% CI 0.29 to 0.80, IS = 0%). Immunonutrition had no significant effect on SIRS development (RR 1.00, 95% CI 0.76 to 1.31, IS = 0%). Immunonutrition did not demonstrate any significant effect on the incidence of organ failure (RR 0.75, 95% CI 0.49 to 1.13, IS = 0%). The number of participants experiencing adverse events was not significantly different between groups (RR 1.32, 95% CI 0.78 to 2.24, IS = 50%). The secondary outcome parameters showed no differences between the groups. Subgroup analysis on specific formulas showed no differences between the groups either.</p>	

32. Eatock FC, Chong P, Menezes N, Murray L, McKay CJ, Carter CR, et al. A randomized study of early nasogastric versus nasojejunal feeding in severe acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 2005;100:432-9.

Study Type/ Evidence Level	Study details/limitations	Patient characteristics	Interventions
RCT 1-	<p>Countries: United Kingdom Centers: Glasgow Royal Infirmary Setting: n/a Funding Sources: n/a Dropout rates: 2% Study limitations: no sample size calculation</p>	<p>Total no. Patients: n=50 Inclusion criteria: clinical and biochemical presentation of AP, Glasgow prognostic score ≥ 3 or APACHE II ≥ 6 or CRP ≥ 150 mg/L Exclusion criteria: 18 years, pregnancy</p>	Nasogastric tubes vs. nasojejunal tubes
Notes	<p>Author's Conclusion: The simpler, cheaper and more easily used nasogastric feeding is as good as the nasojejunal feeding in patients with objectively graded severe acute pancreatitis. This appears to be a useful and practical therapeutic approach to enteral nutrition in the early management of patients with severe acute pancreatitis.</p>		
Outcome measures/results	APACHE II score, CRP levels, visual analogue scale (VAS) for pain, total analgesic requirement	There were no significant group differences regarding the outcome parameters.	

33. Kumar A, Singh N, Prakash S, Saraya A, Joshi YK. Early enteral nutrition in severe acute pancreatitis: a prospective randomized controlled trial comparing nasojejunal and nasogastric routes. J Clin Gastroenterol. 2006;40:431-4.

Study Type/ Evidence Level	Study details/limitations	Patient characteristics	Interventions
RCT 1+	<p>Countries: India</p> <p>Centers: n/a</p> <p>Setting: All India Institute of Medical Sciences in New Delhi</p> <p>Funding Sources: n/a</p> <p>Dropout rates: n/a</p> <p>Study limitations: n/a</p>	<p>Total no. Patients: 31</p> <p>Inclusion criteria: CT severity score ≥ 7; Acute Physiology and Chronic Health Evaluation score of ≥ 8</p> <p>Exclusion criteria: delay of more than 4 weeks between the onset of symptoms and presentation to the hospital; if they were already taking oral feeding at presentation; if there was acute exacerbation of chronic pancreatitis; if they were in shock</p>	<ul style="list-style-type: none"> - N=15 in the nasogastric group - N=16 in the nasojejunal group - a semi-elemental formula was used through an enteral tube in both groups - nutritional parameters (anthropometry, serum prealbumin and albumin levels) were recorded at baseline and after 7 days - refeeding was started in all the patients 48 hours after admission - Peptamen (Nestle India Ltd, New Delhi, India), a commercially available semi-elemental enteral formula, was used - This was given as a slow infusion at a rate of 1 to 1.5 mL/min through the enteral tube in both groups - this was continued until day 7, when patients were given oral feedings and the tube was removed
Notes	Author's Conclusion: EN at a slow infusion is well tolerated by both NJ and NG routes. Neither NJ nor NG feeding leads to recurrence or worsening of pain		
Outcome measures/results	discharge, surgery, death		<ul style="list-style-type: none"> - recurrence of pain occurred in only 1 patient each in the 2 groups - diarrhea occurred in 3 and 4 patients in the NJ and NG groups - 4 deaths in the NJ group and 5 in the NG group - Two patients in the NJ group and 1 in the NG group underwent surgery - no difference in the outcome measures

34. Singh N, Sharma B, Sharma M, Sachdev V, Bhardwaj P, Mani K, et al. Evaluation of early enteral feeding through nasogastric and nasojejunal tube in severe acute pancreatitis: a noninferiority randomized controlled trial. *Pancreas*. 2012;41:153-9.

Study Type/ Evidence Level	Study details/limitations	Patient characteristics	Interventions
RCT 1+	<p>Countries: India</p> <p>Center: tertiary care academic center</p> <p>Setting: n/a</p> <p>Funding Sources: n/a</p> <p>Dropout rates: 3 %</p> <p>Study limitations: delay in commencing EN. The reason for the delay in admission is mainly because of this center being a tertiary care center; patients are referred late when septic complications have already set in</p>	<p>Total no. Patients: 78</p> <p>Inclusion criteria: patients with SAP admitted within 7 days of onset of pain</p> <p>Exclusion criteria: Patient already on oral feeds at the time of presentation; Patients in shock (i.e., systolic blood pressure < 90 mm Hg at the time of randomization)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - patients with SAP were fed via NG (candidate) or NJ (comparative) route - comparative (control): nasojejunal feeding - candidate intervention: nasogastric feeding - an attempt was made to start refeeding in the included patients 48 hours after admission - Novasource (Nestle India Ltd, New Delhi, India), a commercially available semielemental enteral formula, was used to reach the nutrient goal (25 kcal/kg per day) in 3 to 4 days - the composition of feed was similar in both groups and was aimed to be of equal energy value in both groups
Notes	<p>Author's Conclusion: Early enteral feeding through NG was not inferior to NJ in patients with SAP. Infectious complications were within the non-inferiority limit</p>		
Outcome measures/results	<ul style="list-style-type: none"> - primary outcome: occurrence of any infectious complication in blood, pancreatic tissue, bile, or tracheal aspirate - secondary outcomes: pain in refeeding, duration of hospital stay, intestinal permeability assessed by lactulose/mannitol excretion, and endotoxemia assessed by endotoxin core antibody types immunoglobulin G and M 	<ul style="list-style-type: none"> - the presence of any infectious complication in the NG and NJ groups was 23.1% and 35.9% - 8 patients should be treated with NG compared with the NJ group to prevent 1 patient from any of the infectious complications - pain in refeeding, intestinal permeability, and endotoxemia were comparable in both groups 	

35. Petrov MS, Correia MI, Windsor JA. Nasogastric tube feeding in predicted severe acute pancreatitis. A systematic review of the literature to determine safety and tolerance. JOP. 2008;9:440-8.

Study Type/ Evidence Level	Study details/limitations	Patient characteristics	Interventions
Systematic review 1 -	<p>Countries: UK, Sweden, India Centers: n/a Setting: n/a Funding Sources: n/a Dropout rates: 1 % Study limitations: n/a</p>	<p>Total no. Patients: 93 Inclusion criteria: cohort study or RCT; nasogastric tube feeding Exclusion criteria: n/a</p>	<ul style="list-style-type: none"> - to review all available studies on nasogastric feeding in patients with severe acute pancreatitis to determine the safety and tolerance of this approach - nasogastric versus nasojejunal feeding
Notes	Author's Conclusion: Nasogastric feeding appears safe and well tolerated in patients with predicted severe acute pancreatitis		
Outcome measures/results	tolerance, organ failure, infectious complications, and mortality	<ul style="list-style-type: none"> - infected pancreatic necrosis developed in 11 patients and multiple organ failure in 10 out of 65 patients - exacerbation of pain after initiation of feeding occurred in 3 out of 69 patients - full tolerance was achieved in 73 patients who did not require temporary reduction, stoppage or withdrawal of nasogastric feeding - the results of nasogastric feeding as compared to nasojejunal feeding, were no worse in terms of mortality or intolerance of feeding 	

36. Nally DM, Kelly EG, Clarke M, Ridgway P. Nasogastric nutrition is efficacious in severe acute pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. Br J Nutr. 2014;112:1769-78.

Study Type/ Evidence Level	Study details/limitations	Patient characteristics	Interventions
Systematic review and Meta-Analysis 1-	<p>Countries: India, Scotland, Italy, Sweden Centers: n/a Funding Sources: n/a Study limitations: lack of high-quality level one trials pertaining to this subject; not all the secondary endpoints of this systematic review are reported in all studies</p>	<p>Total no. Patients: 258 Inclusion criteria: adult patients with a diagnosis of AP; Enteral nutrition delivered by NG tube (the intervention) compared with NJ nutrition Exclusion criteria: n/a</p>	<ul style="list-style-type: none"> - evaluating the efficacy of nasogastric feeding and comparing the nasogastric and nasojejunal route - NG nutrition was received by 147 patients; exclusive NG feeding was achieved in 90 % - of the 147 patients, 129 (87 %) received 75 % of the target energy. In studies where all subjects received exclusive NG nutrition, 82 % (seventy-four of the ninety patients) received >75 % of the intended energy
Notes	Author's Conclusion: Nasogastric feeding is efficacious in 90 % of patients		
Outcome measures/results	<ul style="list-style-type: none"> - primary endpoint: exclusive NG feeding with delivery of 75 % of nutritional targets - secondary endpoints: change to total parenteral nutrition (TPN), increased pain or disease severity, vomiting, diarrhea, delivery rate reduction and tube displacement 	<ul style="list-style-type: none"> - compared with NJ nutrition, there was no significant difference in the delivery of 75 % of nutritional targets or no increased risk of change to TPN, diarrhea, exacerbation of pain or tube displacement - vomiting and diarrhea were the most common side effects of NG feeding 	

37. Chang YS, Fu HQ, Xiao YM, Liu JC. Nasogastric or nasojejunal feeding in predicted severe acute pancreatitis: a meta-analysis. Crit Care. 2013;17:R118.			
Study Type/ Evidence Level	Study details/limitations	Patient characteristics	Interventions
Meta-Analysis 1 +	<p>Countries: Scotland, India</p> <p>Centers: Multicenter</p> <p>Setting: n/a</p> <p>Funding Sources: n/a</p> <p>Dropout rates: n/a</p> <p>Study limitations: small total sample size; blinding was not performed in any of the trials; differences in gender and etiology between the centers in Scotland and India</p>	<p>Total no. Patients: 157</p> <p>Inclusion criteria: prospective randomized controlled trials; hospitalized patients with predicted SAP;</p> <p>Exclusion criteria: n/a</p>	comparing nasogastric and nasojejunal feeding in patients with predicted severe acute pancreatitis
Notes	Author's Conclusion: Nasogastric feeding is safe and well tolerated compared with nasojejunal feeding		
Outcome measures/results	<p>Primary outcome: mortality and at least one of the following variables: incidence of tracheal aspiration, diarrhea and exacerbation of pain</p> <p>Secondary outcome: achievement of energy balance</p>	<ul style="list-style-type: none"> - the safety and tolerance were not significantly different between the NG and NJ feeding groups, with no increase in mortality or nutrition-associated adverse events - no significant difference between NG and NJ feeding with respect to tracheal aspiration 	

38. Zhu Y, Yin H, Zhang R, Ye X, Wei J. Nasogastric Nutrition versus Nasojejunal Nutrition in Patients with Severe Acute Pancreatitis: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Gastroenterol Res Pract.* 2016;2016:6430632.

Study Type/ Evidence Level	Study details/limitations	Patient characteristics	Interventions
Meta-Analysis 1-	<p>Countries: UK, India, China</p> <p>Centers: Single center</p> <p>Setting: n/a</p> <p>Funding Sources: supported by Guangzhou Medical Science and Technology Project (20151A010025) and Academician Li Jieshou Special Research Foundation of the Intestinal Barrier</p> <p>Dropout rates: n/a</p> <p>Study limitations: small sample size; only single center studies; only four studies included</p>	<p>Total no. Patients: 237</p> <p>Inclusion criteria: hospitalized patients with SAP</p> <p>Exclusion criteria: n/a</p>	<ul style="list-style-type: none"> - comparing NG and NJ nutrition in patients with SAP - n=122 were randomly assigned to an NG group and n=115 to an NJ group
Notes	Author's Conclusion: NG nutrition was as safe and effective as NJ nutrition in patients with SAP		
Outcome measures/results	<p>Primary outcome: mortality</p> <p>Secondary outcome: at least one of the following variables: incidence of complications (tracheal aspiration, infection, diarrhea, or exacerbation of pain), achievement of energy balance, and length of hospital stay</p>	no significant differences in the incidence of mortality, infectious complications, digestive complications, achievement of energy balance, or length of hospital stay between the NG and NJ nutrition groups	

39. Sun JK, Li WQ, Ke L, Tong ZH, Ni HB, Li G, et al. Early enteral nutrition prevents intra-abdominal hypertension and reduces the severity of severe acute pancreatitis compared with delayed enteral nutrition: a prospective pilot study. *World J Surg.* 2013;37:2053-60.

Study Type/ Evidence Level	Study details/limitations	Patient characteristics	Interventions
RCT 1+	<p>Countries: China</p> <p>Centers: General Surgery Institute, Jinling Hospital</p> <p>Setting: n/a</p> <p>Funding Sources: Grants from the Key Project of the Eleventh Five-Year Plan Foundation of People's Liberation Army</p> <p>Dropout rates: 0</p> <p>Study limitations: small sample size; single-center design; this study was not based on a pathophysiological model, the precise mechanisms of EEN in SAP should be verified by more basic experiments; the effects of EEN in the later stages of SAP should be confirmed</p>	<p>Total no. Patients: 60</p> <p>Inclusion criteria: adult patients (aged 18–70 years) admitted within 3 days of onset of symptoms</p> <p>Exclusion criteria: n/a</p>	<ul style="list-style-type: none"> - EN was started within 48 h after admission in the early enteral nutrition (EEN) group (n=30) and from the 8th day in the delayed enteral nutrition (DEN) group (n=30) - The intra-abdominal pressure (IAP) and intra-abdominal hypertension (IAH) incidence were recorded for 2 weeks - the caloric intake and feeding intolerance (FI) incidence were recorded daily after EN was started
Notes	Author's Conclusion: EEN did not increase IAP; in contrast, it might prevent the development of IAH		
Outcome measures/results	IAP, IAH	<ul style="list-style-type: none"> - no difference about IAP was found - the IAH incidence of the EEN group was significantly lower than that of the DEN group from the 9th day (8/30 versus 18/30) after admission - the FI incidence of the EEN group was higher than that of the DEN group during the initial 3 days of feeding - Patients with an IAP < 15 mmHg had lower FI incidence than those with an IAP ≥ 15 mmHg on the 1st day, the 3rd day and the 7th day of feeding - the severity markers and clinical outcome variables of the EEN group were significantly improved 	

40. Dutta AK, et al. Nasogastric versus nasojejunal tube feeding for severe acute pancreatitis. Cochrane database of systematic reviews. 2020;3(3):CD010582.

Study Type/ Evidence Level	Study details/limitations	Patient characteristics	Interventions
Systematic Review 1++ AMSTAR II high	<p>Countries: India, Scotland, USA Centers: n/a Setting: in hospital Funding Sources: Prof. BV Moses Centre for Advanced Research in Evidence-Informed Healthcare; Elective Healthcare Research Consortium Dropout rates: n/a Study limitations: Risk of bias of single studies: low Inconsistency: low Indirectness: low Imprecision: moderate Publication bias: n/a</p> <p>Low no. of studies; different criteria for severity; exclusion of patients presented in shock; tube placement into third part of duodenum and beyond being considered as NJ</p>	<p>Total no. studies: 5 Inclusion criteria: RCTs and quasi-RCTs; severe acute pancreatitis; placement and feeding via nasogastric tube Exclusion criteria: non RCTs</p>	<p>- No intervention. The study compared the mortality, morbidity, and nutritional status outcomes of people with severe acute pancreatitis fed via nasogastric tube versus nasojejunal tube.</p>
Notes	<p>Author's Conclusion: There is insufficient evidence to conclude that there is superiority, inferiority, or equivalence between the nasogastric and nasojejunal mode of enteral tube feeding in people with severe acute pancreatitis.</p>		

Outcome measures/results	primary outcome: mortality secondary outcomes: organ failure; rate of infection; success rate; complications associated with the procedure; need for surgical intervention; requirement of parenteral nutrition; complications associated with feeds; exacerbation of pain	The results showed that there was little or no difference between routes for death, success of feeding, and complications of feeding <ul style="list-style-type: none"> - mortality: RR 0.65; 95% CI: 0.36 to 1.17 - rate of infection (local or systemic): RR 0.76; 95% CI: 0.44 to 1.30 - success rate of the procedure: RR 1.06; 95% CI: 0.93 to 1.20 - complications associated with the procedure: RR 0.52; 95% CI: 0.07 to 3.74 - requirement for parenteral nutrition: RR 1.03; 95% CI: 0.39 to 2.71
---------------------------------	---	---

41. Jeurnink SM, Nijs MM, Prins HA, Greving JP, Siersema PD. Antioxidants as a treatment for acute pancreatitis: A meta-analysis. *Pancreatology*. 2015;15:203-8.

Study Type/ Evidence Level	Study details/limitations	Patient characteristics	Interventions
Meta-Analysis 1+	<p>Countries: n/a</p> <p>Centers: n/a</p> <p>Setting: n/a</p> <p>Funding Sources: none</p> <p>Dropout rates: n/a</p> <p>Study limitations: inclusion of patients with mild and severe AP; heterogeneity in various trials of antioxidants in terms of the large number of different antioxidants investigated, timing of administration, duration of intervention</p>	<p>Total no. Patients: 443</p> <p>Inclusion criteria: use of anti-oxidant supplements compared with placebo or no treatment</p> <p>Exclusion criteria: animal studies</p>	<ul style="list-style-type: none"> - to assess the efficacy of antioxidants in acute pancreatitis - subgroup analyses were performed on the use of the antioxidant glutamine
Notes	Author's Conclusion: There is a possible benefit of glutamine supplementation in patients with acute pancreatitis		
Outcome measures/results	hospital stay, mortality, and complications		<ul style="list-style-type: none"> - antioxidant therapy resulted in a borderline significant reduction in hospital stay - a significant decrease in complications - non-significant decrease in mortality rate - glutamine significantly reduced complications and mortality rate

42. Moggia E, Koti R, Belgaumkar AP, Fazio F, Pereira SP, Davidson BR, et al. Pharmacological interventions for acute pancreatitis. Cochrane Database Syst Rev. 2017;4:CD011384.

Study Type/ Evidence Level	Study details/limitations	Patient characteristics	Interventions
Systematic Review and Meta-Analysis 1++	<p>Countries: n/a Centers: n/a Setting: n/a Funding Sources: n/a Dropout rates: 69% Study limitations: low quality of evidence</p>	<p>Total no. Patients: n=7366 Inclusion criteria: adults with acute pancreatitis irrespective of the severity (mild, moderately severe, or severe acute pancreatitis) or the type of acute pancreatitis (acute interstitial edematous pancreatitis or necrotizing pancreatitis) Exclusion criteria: n/a</p>	Pharmacological interventions, among them antioxidants
Notes	<p>Author's Conclusion: Very low-quality evidence suggests that no pharmacological treatment leads to a decrease in short-term mortality in people with acute pancreatitis. However, the confidence intervals were wide and consistent with an increase or decrease in short-term mortality. We did not find consistent clinical benefits with any intervention.</p>		
Outcome measures/results	<p>Primary outcomes: mortality, serious adverse events Secondary outcomes: adverse events, measures of decreased complications and earlier recovery, costs</p>	<p>There was no evidence of difference regarding mortality (both long- and short-term) in any of the comparisons. There was no difference regarding serious adverse events, organ failure, infected pancreatic necrosis and sepsis between patients with and without antioxidants. For the secondary outcomes, there were no differences regarding treatment with or without antioxidants neither.</p>	

43. Asrani V, Chang WK, Dong Z, Hardy G, Windsor JA, Petrov MS. Glutamine supplementation in acute pancreatitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Pancreatology*. 2013;13:468-74.

Study Type/ Evidence Level	Study details/limitations	Patient characteristics	Interventions
Meta-Analysis 1-	<p>Countries: UK, Mexico, China, Hungary, China, Germany, Turkey Centers: n/a Setting: n/a Funding Sources: n/a Study limitations: methodological quality was only moderate; the feed composition of patients receiving standard EN or PN was not analyzed; the dose, timing, duration, and chemical form varied considerably between the studies</p>	<p>Total no. Patients: n/a Inclusion criteria: RCT evaluating the effects of glutamine supplementation in AP, regardless of the route of nutrition Exclusion criteria: n/a</p>	<ul style="list-style-type: none"> - the interventions were either with L-glutamine, alanyl-L-glutamine or glycyl-L-glutamine di-peptides, used either as a sole supplement or in combination with other nutrients
Notes	<p>Author's Conclusion: clear advantage for glutamine supplementation in patients with acute pancreatitis who receive TPN. Patients with acute pancreatitis who receive enteral nutrition do not require glutamine supplementation</p>		
Outcome measures/results	mortality, infectious complications, length of hospital stay		<ul style="list-style-type: none"> - glutamine supplementation resulted in a significantly reduced risk of mortality and total infectious complications but not length of hospital stay - only patients who received parenteral nutrition and those who received glutamine in combination with other immunonutrients demonstrated a statistically significant benefit in terms of all the studied outcomes

44. Yong L, Lu QP, Liu SH, Fan H. Efficacy of Glutamine-Enriched Nutrition Support for Patients With Severe Acute Pancreatitis: A Meta-Analysis. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2016;40:83-94.

Study Type/ Evidence Level	Study details/limitations	Patient characteristics	Interventions
Meta-Analysis 1-	<p>Countries: China, Turkey, Mexico Centers: n/a Setting: n/a Funding Sources: n/a Dropout rates: n/a Study limitations: methodological quality of the included studies was only moderate; the dose, timing, duration, and chemical form (L-glutamine or synthetic dipeptide such as alanyl-L-glutamine and glycyl-L-glutamine dipeptide) of Gln pharmaconutrition varied considerably between these studies</p>	<p>Total no. Patients: n/a Inclusion criteria: clinical RCTs of patients with SAP; RCTs that compared standard PN (or EN) with PN (or EN) supplemented with Gln Exclusion criteria: editorials and expert advice, reviews without original data, case reports, and studies lacking control groups</p>	<ul style="list-style-type: none"> - comparison of conventional and Gln-enriched nutrition support - n=218 patients who received conventional methods (control group) and n=215 patients who received Gln-enriched nutrition support (experimental group)
Notes	Author's Conclusion: Gln-enriched nutrition support is superior to conventional methods for SAP, and intravenous infusion may be a better choice for drug administration		
Outcome measures/results	infectious complications, mortality, hospital stay	Gln is helpful in elevating the albumin level, decreasing C-reaction protein decreasing the incidence of infectious complication and mortality and shortening the hospital stay length	

45. Jafari T, Feizi A, Askari G, Fallah AA. Parenteral immunonutrition in patients with acute pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. Clin Nutr. 2015;34:35-43.

Study Type/ Evidence Level	Study details/limitations	Patient characteristics	Interventions
Systematic review and Meta-Analysis 1-	<p>Countries: n/a Centers: n/a Setting: n/a Funding Sources: none Dropout rates: n/a Study limitations: small sample size; few number of studies on the subject specially about omega-3 FA; possible heterogeneity in the disease severity among the studies; absence of accurate data about antibiotic therapy which may influence the outcomes</p>	<p>Total no. Patients: n/a Inclusion criteria: RCTs which (a) used parenteral immunonutrition containing glutamine or glutamine dipeptide compared with standard parenteral nutrition; (b) used parenteral immunonutrition containing omega-3FAs or fish oil compared with standard parenteral nutrition; Both parenteral immunonutrition solution and standard form had to be iso-caloric and also iso-nitrogenous; Patients involved were females or males aged 16 or over, with acute pancreatitis whom needed PN therapy, and the parenteral feeding had begun within 72 h after admittance to ICU Exclusion criteria: RCTs evaluated EN, or compared EN with PN</p>	A meta-analysis to evaluate the effects of parenteral immunonutrition on clinical outcomes in patients with acute pancreatitis
Notes	Author's Conclusion: Immunonutrients like glutamine and omega-3 FAs added to parenteral formulas can improve prognoses in patients with acute pancreatitis		
Outcome measures/results	infectious complications, length of hospital stay (LOS) and mortality	<ul style="list-style-type: none"> - parenteral immunonutrition significantly reduced the risk of infectious complications and mortality - LOS was also shorter in patients who received immunonutrition 	

46. Kahl S, Schutte K, Glasbrenner B, Mayerle J, Simon P, Henniges F, et al. The effect of oral pancreatic enzyme supplementation on the course and outcome of acute pancreatitis: a randomized, double-blind parallel-group study. JOP. 2014;15:165-74.

Study Type/ Evidence Level	Study details/limitations	Patient characteristics	Interventions
RCT 1+	<p>Countries: Germany</p> <p>Centers: three centers in Germany</p> <p>Funding Sources: n/a</p> <p>Dropout rates: 27 %</p> <p>Study limitations: low number of patients evaluable; no definitive data supporting the hypothesis regarding the primary endpoint</p>	<p>Total no. Patients: 56</p> <p>Inclusion criteria: patients with moderate to severe acute pancreatitis (defined as patients CRP greater than 120 mg/L and APACHE II score greater than 4)</p> <p>Exclusion criteria: Patients with known chronic pancreatitis, pre-existing exocrine pancreatic insufficiency, earlier gastric or pancreatic resection, small bowel disease or known gastroparesis</p>	<ul style="list-style-type: none"> - treatment group: pancreatic enzyme supplementation (Creon® 25,000 Minimicrospheres (mms) capsules; Abbott Laboratories GmbH (previously Solvay Pharmaceuticals GmbH), Hannover, Germany; lipase 25,000 European Pharmacopoeia (Ph. Eur.) Units; amylase 18,000 Ph. Eur. Units, protease 1,000 Ph. Eur. Units) orally - placebo group: placebo capsules - treatment period of 26-30 days - two capsules were taken per main meal (three main meals a day) and one capsule per snack (one to three snacks a day) - baseline: 20 out of 56 patients suffered from pancreatic exocrine insufficiency → these patients only were evaluable for the primary end-point of the study
Notes	Author's Conclusion: Enzyme supplementation positively effects the course of acute pancreatitis if administered during the early refeeding phase after acute pancreatitis		
Outcome measures/results	<p>primary outcome: recovery from pancreatic exocrine insufficiency</p> <p>secondary outcomes: body weight, abdominal pain, course of APACHE II score, patient's symptoms and quality of life</p>	<ul style="list-style-type: none"> - median time to recovery from exocrine pancreatic insufficiency was 14 days in the enzyme supplementation group and 23 days in the placebo group - overall differences for primary and all but one secondary endpoint did not reach statistical significance - a positive tendency in favor of enzyme supplementation was found for quality of life parameters (FACT-Pa) in all subscores - no relevant differences between placebo and oral pancreatic enzyme supplementation detected with respect to safety and tolerability 	

47. Patankar RV, Chand R, Johnson CD. Pancreatic enzyme supplementation in acute pancreatitis. HPB Surg. 1995;8:159-62.

Study Type/ Evidence Level	Study details/limitations	Patient characteristics	Interventions
RCT 1++	<p>Countries: UK</p> <p>Centers: n/a</p> <p>Setting: Southampton General Hospital</p> <p>Funding Sources: n/a</p> <p>Study limitations: n/a</p> <p>Dropout rates: 4 failed to complete the study</p>	<p>Total no. Patients: 23</p> <p>Inclusion criteria: biochemically and radiologically proven acute pancreatitis as defined by a serum amylase level > 1000 IU/L and ultrasonographic or computerized tomography (CT) evidence of edematous/inflamed pancreas with or without a peripancreatic collection; mild and severe forms of acute pancreatitis</p> <p>Exclusion criteria: patients who were receiving pancreatic enzyme supplements or those allergic to porcine pancreatin</p>	<ul style="list-style-type: none"> - active capsules contained pancreatic enzymes as enteric coated granules packaged in gelatine capsules (Creon, Duphar Laboratories, UK). Each capsule contained 210 units free protease, 440 units zymogen bound protease, 8000 BP units lipase and 9000 BP units amylase - Placebo capsules contained microcrystalline cellulose - Dosage was 3 capsules 4 times a day, providing 7800 units of protease per day - capsules were given orally and all patients had enzymes for a minimum of five days
Notes	Author's Conclusion: no beneficial effect of oral pancreatic enzyme supplements in the initial management of patients with acute pancreatitis		
Outcome measures/results	pain; analgesic requirement; incidence of complications	<ul style="list-style-type: none"> - no significant differences between the median (range) pain scores of patients who received placebo and those who received enzymes - hospital stay was 7 days in patients on placebo and 8 days in the enzyme group - no significant difference in analgesic requirements between the two groups 	

48. Kuan LL, Dennison AR, Garcea G. Prevalence and Impact of Sarcopenia in Chronic Pancreatitis: A Review of the Literature. World J Surg. 2021;45:590-597.

Study Type/ Evidence Level	Study details/limitations	Patient characteristics	Interventions
Systematic Review 1- AMSTAR II low	<p>Countries: Denmark, Japan, Lithuania, US, Ireland, Russia Centers: n/a Setting: n/a Funding Sources: n/a Dropout rates: n/a Study limitations: Risk of bias of single studies: moderate Inconsistency: n/a Indirectness: low Imprecision: n/a Publication bias: n/a</p> <p>Conference abstracts included; small no. of studies; heterogenic and small patients populations; different measurement of sarcopenia; different duration of patients being diagnosed with CP before entering the study</p>	<p>Total no. Studies: 6 Inclusion criteria: studies detailing method of measurement, prevalence and outcomes of sarcopenia in patients with CP; the outcomes included any impact on CP reported. Exclusion criteria: studies that did not report on the method of measurement of sarcopenia</p>	<p>- No intervention. The study aimed to investigate the prevalence and impact of sarcopenia in chronic pancreatitis.</p>
Notes	<p>Author's Conclusion: The review of these existing studies amalgamates the limited data on sarcopenia and its impact on CP. It has shown that sarcopenia is exceedingly prevalent and an important risk factor in CP patients. The data presented emphasises that sarcopenia has a significant prognostic value and should be included in future prospective analyses in the outcomes of CP.</p>		
Outcome measures/results	prevalence of sarcopenia; information on key study characteristics; method of measuring sarcopenia; clinical outcomes (any)	<ul style="list-style-type: none"> - prevalence of sarcopenia in CP ranged from 17–62% - pancreatic exocrine insufficiency was associated as an independent and significant risk factor for sarcopenia - sarcopenia was found to be associated with a reduced quality of life, increased hospitalisation, and reduced survival - it was associated with significantly lower islet yield following total pancreatectomy with islet auto transplantation in CP 	

49. Gopi S, et al. Malnutrition by GLIM criteria in chronic pancreatitis: Prevalence, predictors, and its impact on quality of life. *Pancreatology*. 2022;22(3):367-373.

Study Type/ Evidence Level	Study details/limitations	Patient characteristics	Interventions
<p>Retrospective observational study 2+</p> <p>JB include</p>	<p>Countries: India Centers: All India Institute of Medical Sciences, New Delhi, India Setting: Department of Gastroenterology and Human Nutrition Unit Funding Sources: none Dropout rates: n/a Study limitations: Risk of bias: moderate Inconsistency: n/a Indirectness: low Imprecision: low Publication bias: n/a</p> <p>Retrospective study design; muscle mass was assessed using fat free mass index on BIA instead of DEXA; nutritional assessment did not include serum fat soluble vitamins levels and parameters of bone health</p>	<p>Total no. Patients: 297 Inclusion criteria: adult patients with CP with data on dietary intake, quality of life and bioimpedance analysis (BIA) Exclusion criteria: age <18 years or >60 years; pregnancy; history of prior pancreatic surgery; other co-morbidities associated with malnutrition; incomplete information for inclusion</p>	<p>- No intervention. The aim of the study was to assess the prevalence of malnutrition as per the Global Leadership Initiative on Malnutrition (GLIM) criteria and to identify independent predictors of both malnutrition and global quality of life.</p>
<p>Notes</p>	<p>Author's Conclusion: Malnutrition is frequent in patients with CP; and current alcohol consumption, smoking and higher cumulative days of abdominal pain independently predicts risk of developing malnutrition. Patients with malnutrition and higher cumulative days of pain have poorer quality of life.</p>		

Outcome measures/results	prevalence of malnutrition and energy deficit; predictors of malnutrition; predictors of global quality of life	<ul style="list-style-type: none"> - malnutrition as per GLIM criteria was prevalent in 46.4%; 40.2% patients had an energy deficit - malnutrition was independently associated with current alcohol consumption (OR: 3.22), smoking (OR: 2.23), higher cumulative days of abdominal pain (OR: 1.01); while higher daily calorie intake (per 100 kcal) (OR:0.94) has reduced risk of malnutrition - malnutrition and higher cumulative days of abdominal pain were independently associated with lower global quality of life
---------------------------------	---	--

Konsultationsfassung

50. Wiese ML, et al. Malnutrition Is Highly Prevalent in Patients With Chronic Pancreatitis and Characterized by Loss of Skeletal Muscle Mass but Absence of Impaired Physical Function. *Frontiers in Nutrition*. 2022;1(9):889489.

Study Type/ Evidence Level	Study details/limitations	Patient characteristics	Interventions
<p>Cross-sectional prospective study 2++</p> <p>JB include</p>	<p>Countries: Germany Centers: University of Medicine Greifswald; Rostock University Medical Center Setting: n/a Funding Sources: European Social Fund and Ministry of Education, Science and Culture of Mecklenburg-Vorpommern, Germany Dropout rates: 17,5% Study limitations: Risk of bias: low Inconsistency: n/a Indirectness: low Imprecision: low Publication bias: n/a</p> <p>Possible selection bias; fecal elastase-1 test only reliable in moderate to severe EPI; no causation</p>	<p>Total no. Patients: 132 Inclusion criteria: patients with CP; control group: free of acute or chronic disease; weight stability within the last 6 months; BMI 18.5-34.9 kg/m²; good state of health and performance, equivalent to an Eastern Cooperative Oncology Group Status of 0 Exclusion criteria: patients: malignant disease within the last 3 years; pregnancy or lactation; concomitant other severe chronic gastrointestinal disease, including liver cirrhosis, or relevant cognitive and/or physical restraints</p>	<p>- No intervention. Assessment of risk factors, phenotypic presentation, and health implications associated with malnutrition in CP.</p>
<p>Notes</p>	<p>Author's Conclusion: Malnutrition is a frequent complication of CP characterized by loss of skeletal muscle mass but rarely concomitant functional impairment. As an impaired nutritional status becomes evident only at an advanced stage, regular testing for altered body composition is recommended.</p>		

Outcome measures/results	Diagnosis of malnutrition according to the GLIM criteria; disease severity of chronic pancreatitis according to COPPS (Chronic Pancreatitis Prognosis Score); dietary intake; physical activity prior to study; body composition; blood testing (inflammation, nutritional status); sarcopenia	<ul style="list-style-type: none"> - GLIM criteria: 64% of the patients were malnourished, with 42% having severe and 21% moderate malnutrition - 50% of non-malnourished patients had COPPS A, the majority of moderately and severely malnourished patients (71 and 86%) were classified as COPPS B or C (p = 0.015); severe malnutrition was more common in patients with disease duration of 12 months or less. - malnourished patients reported reduced food intake more often than non-malnourished subjects (p = 0.002 and p = 0.012); malnourished patients reported higher intakes of energy and carbohydrates while intakes of protein, dietary fiber, fat, or alcohol did not differ between groups - malnourished patients were characterized by lower fat reserves and reduced muscle mass (p = < 0.001) compared to non-malnourished subjects - moderately malnourished patients reported the highest physical activity, which was significantly elevated compared to subjects without malnutrition (p = 0.046) - while mean corpuscular volume was higher in malnourished patients, levels of cholinesterase were reduced (p = 0.026 and p < 0.001); in severe malnutrition, blood parameters reflected elevated inflammation and reduced muscle reserves - 3% of all patients showed concomitantly reduced handgrip strength and were thus diagnosed with sarcopenia
--------------------------	--	--

51. Beyer G, Hoffmeister A, Michl P, et al. S3-Leitlinie Pankreatitis – Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) – September 2021 - AWMF Registernummer 021-003. Z Gastroenterol. 2022;60(3):419-521.

Study Type/ Evidence Level	Relevant recommendations/ statements
Guideline AGREE II D1: 78%, D2: 78% D3: 100%, D4: 94% D5: 71%, D6: 100%	<ul style="list-style-type: none"> - The intake of a sufficient amount of calcium and vitamin D should be ensured. A dietary intake of 1000 mg/day calcium and 800 IU/day vitamin D is recommended. Supplements should be taken if this amount cannot be safely achieved. The isolated intake of vitamin D is not recommended (Grade B) - In adults, the indication for the substitution of vitamins and trace elements should be made primarily on the basis of clinical symptoms of deficiency. The additional determination of serum concentrations should be made only in individual cases (Grad B) - In the case of nutritional intervention, an adequate supply of nutrients, vitamins and trace elements should be sought, as well as an individually adequate coverage of the daily energy requirement to avoid catabolism (Grade A) - A deficiency in vitamins and trace elements should be compensated for (Grad A)

52. Marotta F, Labadarios D, Frazer L, et al. Fat-soluble vitamin concentration in chronic alcohol-induced pancreatitis. Relationship with steatorrhea. Dig Dis Sci. 1994;39:993–998.

Study Type/ Evidence Level	Study details/limitations	Patient characteristics	Interventions
Case-control study 2++ NOS 8/9	Countries: South Africa Centers: Gastro-Intestinal Clinic, Groote Schuur Hospital, Cape Town Setting: n/a Funding Sources: n/a Dropout rates: n/a Study limitations: n/a Risk of bias: low Inconsistency: n/a Indirectness: low Imprecision: low Publication bias: n/a	Total no. Patients: 127 Inclusion criteria: n/a Exclusion criteria: n/a	- No intervention. Assessment of the fat-soluble vitamin concentration of patients with chronic alcohol-induced pancreatitis (CAIP) vs. Chron's patients and healthy controls while attempting to correlate it to the presence of steatorrhea
Notes	Author's Conclusion: The findings of the study indicate vitamin E levels, particularly when expressed as a ratio over total blood lipids, are markedly depressed in chronic pancreatitis patients and may prove to be more useful in the detection of steatorrhea, thus offering a sensitive and practical tool in their clinical follow-up.		
Outcome measures/results	fat-soluble vitamin concentration: E, A, total lipids, retinol-binding protein (RBP)	<ul style="list-style-type: none"> - mean plasma vitamin E and vitamin E/total lipid ratio were significantly lower in CAIP compared to controls and Crohn's disease group - low vitamin E/total lipid ratio was found in 75% of CAIP patients (91% with steatorrhea) and a ratio less than 1.0 was virtually 100% predictive of steatorrhea - mean plasma vitamin A level for the CAIP group was significantly lower (overall 16%, 38% with steatorrhea) than in controls - patients with CAIP show subnormal plasma levels vitamin E more often as compared to vitamin A 	

53. Kalvaria I, Labadarios D, Shephard GS, et al. Biochemical vitamin E deficiency in chronic pancreatitis. *Int J Pancreatol.* 1986;1:119–128.

Study Type/ Evidence Level	Study details/limitations	Patient characteristics	Interventions
Case-control study 2++ NOS 8/9	<p>Countries: South Africa Centers: Gastro-Intestinal Clinic, Groote Schuur Hospital, Cape Town Setting: n/a Funding Sources: South African Medical Research Council Dropout rates: n/a Study limitations: n/a Risk of bias: low Inconsistency: n/a Indirectness: low Imprecision: low Publication bias: n/a</p>	<p>Total no. Patients: 127 Inclusion criteria: n/a Exclusion criteria: n/a</p>	<p>- No intervention. The study aimed to assess vitamin E deficiency in chronic pancreatitis.</p>
Notes	<p>Author's Conclusion: Biochemical vitamin E deficiency in patients with chronic alcohol-induced pancreatitis prior to the development of steatorrhea, and significantly lower levels of both plasma vitamin E and the ratio vitamin E/total blood lipids in patients who have developed fat malabsorption were demonstrated.</p>		
Outcome measures/results	<p>mean plasma vitamin E and mean ratio vitamin E/total; blood lipids</p>	<ul style="list-style-type: none"> - patients with chronic pancreatitis had a significantly lower ($p < 0.001$) mean plasma vitamin E levels (8.88 mg/L \pm 0.63) than either control group (normal controls 15.00 \pm 0.46; Crohn's controls 13.01 \pm 0.46) - the mean vitamin E level in the pancreatic steatorrhea subgroup (6.34 \pm 0.57) was significantly lower than that in the non-steatorrhea subgroup ($p < 0.001$) and both control groups ($p < 0.001$) - the pancreatic steatorrhea subgroup had significantly lower ($p < 0.001$) mean blood lipids (654 \pm 27) than the pancreatic non-steatorrhea subgroup (860 \pm 40) - there was a statistically significant correlation between vitamin E and blood lipids for the pancreatitis patients as a whole ($r = 0.78$, $p < 0.001$) and for the individual subgroups (steatorrhea: $r = 0.56$, $p < 0.01$; no steatorrhea: $r = 0.62$, $p < 0.01$) 	

54. Mann ST, Stracke H, Lange U, et al. Vitamin D3 in patients with various grades of chronic pancreatitis, according to morphological and functional criteria of the pancreas. *Dig Dis Sci.* 2003;48:533–538.

Study Type/ Evidence Level	Study details/limitations	Patient characteristics	Interventions
Case-control study 2+ NOS 7/9	<p>Countries: Germany Centers: Medical Clinic III and Polyclinic of the Justus-Liebig-University Giessen, Germany Setting: Department of Internal Medicine Funding Sources: n/a Dropout rates: n/a Study limitations: n/a Risk of bias: moderate Inconsistency: n/a Indirectness: low Imprecision: low Publication bias: n/a</p>	<p>Total no. Patients: 62 Inclusion criteria: diagnosis based on abdominal sonography, computer tomography and routine laboratory parameters Exclusion criteria: female sex; age under 17 or over 86 years; steatorrhea; pancreatic–biliary obstructions; actual and relevant alcohol consumption; medication with influence on osteological and/or endocrine parameters and chronic or severe concomitant diseases</p>	<ul style="list-style-type: none"> - No intervention. The aim of the study was to determine the vitamin D status in patients with chronic pancreatitis and to see how strongly the deficiency depends on the severity grade of the disease.
Notes	<p>Author's Conclusion: ERCP and fecal elastase-1 verify the severity grade of a chronic pancreatitis, and thus show a vitamin D3 deficiency, depending on the progress of the disease. There seems to be a connection between inflammatory pancreas destruction, exocrine insufficiency, and perhaps even the characteristics of sterol-binding of pancreatic elastase-1, which seems to be relevant for vitamin D supply.</p>		
Outcome measures/results	standard endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) to verify diagnosis and classify into three grades, based on the Cambridge classification; 1,25-(OH)2-vitamin D3 from serum; 25-(OH)-vitamin D3 from serum; pancreatic elastase-1 from feces	<ul style="list-style-type: none"> - fecal elastase-1: the amount differed significantly within the various Cambridge groups and was extremely decreased compared to controls - both D3 vitamins were lower in patients with Cambridge grades II and III than in those with Cambridge grade I, more clearly for 1,25-(OH)2-D3 than for 25-(OH)-D3 - both D3 vitamins were extremely low in all Cambridge groups of patients with chronic pancreatitis compared to controls - if fecal elastase-1 in patients was below 200 µg/g, then vitamin D3 was also significantly decreased compared to the others - highly significant correlation between fecal elastase-1 and vitamin D3, which was more pronounced for 1,25-(OH)2-D3 than for 25-(OH)-D3 	

55. Schuetz P, Fehr R, Baechli V, et al. Individualised nutritional support in medical inpatients at nutritional risk: a randomized clinical trial. *Lancet*. 2019;393:2312-2321.

Study Type/ Evidence Level	Study details/limitations	Patient characteristics	Interventions
RCT 1++ ROB 2 low risk	<p>Countries: Switzerland Centers: eight Swiss secondary and tertiary care hospitals Setting: in hospital Funding Sources: Swiss National Science Foundation; Research Council of the Kantonsspital Aarau, Switzerland Dropout rates: 2,9% Study limitations: Risk of bias: low Inconsistency: n/a Indirectness: low Imprecision: low Publication bias: n/a</p> <p>Impractical masking of participants and personnel; some patients in the intervention group did not fully reach their caloric and protein goals, despite implementation of the nutritional protocol by trained dietitians</p>	<p>Total no. Patients: 2088 Inclusion criteria: NRS (nutritional risk screening 2002) of 3 or greater; expected hospital stay > 4 days Exclusion criteria: patients initially admitted to ICU or surgical units; unable to ingest oral nutrition; already receiving nutritional support on admission; with a terminal condition; admitted to hospital because of anorexia nervosa, acute pancreatitis, acute liver failure, cystic fibrosis, or stemcell transplantation; after gastric bypass surgery; with contraindications for nutritional support; and previously included in the trial</p>	<p>- participants were randomly assigned (1:1) to receive either protocol-guided individualised nutritional support to reach protein and caloric goals (intervention group) or standard hospital food (control group)</p>
Notes	<p>Author's Conclusion: Compared with a control group receiving standard hospital food, individualised nutritional support increased daily energy and protein intakes and lowered the risk of adverse clinical outcomes at 30 days (primary outcome) and all-cause mortality with improvements in functional status and quality of life without an apparent increase in adverse events from the intervention.</p>		

Outcome measures/results	primary outcome: adverse clinical outcome within 30 days secondary outcomes: all-cause mortality; admission to the ICU; non-elective hospital readmission; major complications as a new occurrence; decline in functional status; daily protein and caloric intake; total length of hospital stay	<ul style="list-style-type: none"> - patients in the intervention group had a significantly lower risk for an adverse outcome within 30 days (intervention group: 23%, control group: 27%, OR = 0.79, p = 0.023) - patients in the intervention group had a significantly lower risk for all-cause mortality (7% vs. 10%, OR = 0.65, p = 0.011) - no significant differences in admission to the ICU (2% vs. 3%, OR = 0.85, p = 0.58), non-elective hospital readmission (9% vs. 9%, OR = 0.99, p = 0.96), major complication (7% vs. 8%, OR = 0.95, p = 0.79), length of hospital stay (9.5 vs. 9.6, OR = -0.21, p = 0.46) - patients in the intervention group had a significantly lower risk for a decline in functional status of $\geq 10\%$ (4%, 6%, OR = 0.62, p = 0.034)
---------------------------------	--	---

56. Weimann A, Braga M, Carli F, et al. ESPEN guideline: Clinical nutrition in surgery. Clin Nutr. 2017;36(3):623-650.	
Study Type/ Evidence Level	Relevant recommendations/ statements
Guideline AGREE II D1: 94%, D2: 44%, D3: 67%, D4: 100%, D5: 71%, D6: 100%	<ul style="list-style-type: none"> - Perioperative nutritional therapy is indicated in patients with malnutrition and those at nutritional risk. Perioperative nutritional therapy should also be initiated, if it is anticipated that the patient will be unable to eat for more than five days perioperatively. It is also indicated in patients expected to have low oral intake and who cannot maintain above 50% of recommended intake for more than seven days. In these situations, it is recommended to initiate nutritional therapy (preferably by the enteral route - ONS-TF) without delay (Grade GPP (good practical point)) - With the special to malnourished patients, placement of a nasojejunal tube (NJ) or needle catheter jejunostomy (NCJ) should be considered for all candidates for tube feeding undergoing major upper gastrointestinal and pancreatic surgery (Grade B) - If the energy and nutrient requirements cannot be met by oral and enteral intake alone (< 50% of caloric requirement) for more than seven days, a combination of enteral and parenteral nutrition is recommended (Grade GPP) - Parenteral nutrition shall be administered as soon as possible if nutrition therapy is indicated and there is a contraindication for enteral nutrition, such as in intestinal obstruction (Grade A)

57. Furbetta N, Comandatore A, Gianardi D, Palmeri M, Di Franco G, Guadagni S, Caprili G, Bianchini M, Fatucchi LM, Picchi M, Bastiani L, Biancofiore G, Di Candio G, Morelli L. Perioperative Nutritional Aspects in Total Pancreatectomy: A Comprehensive Review of the Literature. *Nutrients*. 2021;13(6):1765.

Study Type/ Evidence Level	Study details/limitations	Patient characteristics	Interventions
Review 2+ AMSTAR II low	<p>Countries: n/a Centers: Department of Translational Research and New Technologies in Medicine and Surgery, University of Pisa; Institute of Clinical Physiology, National Council of Research, Pisa; Division of Transplant Anesthesia and Critical Care, University of Pisa Setting: n/a Funding Sources: Arpa and Tizzi Foundations Dropout rates: n/a Study limitations: Risk of bias of single studies: n/a Inconsistency: n/a Indirectness: low Imprecision: n/a Publication bias: n/a</p> <p>Heterogeneity of the studies; limited number of cases for each study</p>	<p>Total no. Studies: 12 Inclusion criteria: manuscripts focusing on the nutritional status or metabolic assessment of patients undergoing TP and those focusing on perioperative management and postoperative nutritional therapies Exclusion criteria: reports with few or 0 cases of TP; no analysis of nutritional aspects; case reports</p>	<ul style="list-style-type: none"> - No intervention. The aim of this comprehensive review is to summarize the available recent evidence about the influence of nutritional factors in Total Pancreatectomy (TP).
Notes	<p>Author's Conclusion: Preoperative nutritional status, sarcopenia, BMI and serum albumin are prognostic factors both in TP for pancreatic cancer to support chemotherapy, prevent recurrence and prolong survival, and in TP with islet auto-transplantation for CP to improve postoperative glycemic control and obtain better outcomes. When it is possible, enteral nutrition is always preferable to parenteral nutrition, with the aim to prevent or reduce cachexia.</p>		
Outcome measures/results	Preoperative nutritional status; perioperative nutritional support; nutritional consequences of TP: diabetes and glycemic control; glucagon; fatty liver and hepatic steatosis; fatty pancreas and diabetes after Tpiat; enteroendocrine hormones after Tpiat	<ul style="list-style-type: none"> - an optimal nutritional status can improve prognosis - a preoperative metabolic assessment, including sarcopenia and BMI, could be useful to predict islet mass and thus identify patients with a high risk of severe postoperative diabetes 	

58. de la Iglesia-Garcia D, Huang W, Szatmary P, Baston-Rey I, Gonzalez-Lopez J, Prada-Ramallal G, et al. Efficacy of pancreatic enzyme replacement therapy in chronic pancreatitis: systematic review and meta-analysis. Gut. 2017;66:1354-5.

Study Type/ Evidence Level	Study details/limitations	Patient characteristics	Interventions
Systematic Review and Meta-Analysis 1++	<p>Countries: USA, Germany, Denmark, France, Belgium, South Africa, Spain, Netherlands, India</p> <p>Centers: n/a</p> <p>Setting: n/a</p> <p>Funding Sources: work was funded by the University Hospital of Santiago de Compostela, Spain (DdII-G, IB-R, JG-L, GP-R, JED-M), Royal College of Surgeons of England (PS) and the Biomedical Research Unit funding scheme of the National Institute for Health Research (WH, RM, QMN, RS). RS is an NIHR Senior Investigator</p> <p>Dropout rates: n/a</p> <p>Study limitations: n/a</p>	<p>Total no. Patients: n/a</p> <p>Inclusion criteria: in English peer-reviewed journals; prospective, randomized design, investigating efficacy and safety of PERT in EPI from CP in adults (age ≥ 18 years; including patients who had pancreatic resection for CP but no other indications); reporting clinical outcomes of interest; only the most recent study of multiple overlapping patient populations from the same institution unless a prior study had higher quality</p> <p>Exclusion criteria: Abstracts, case reports, letters, expert opinions, editorials, reviews and non-RCTs</p>	<ul style="list-style-type: none"> - randomized controlled trials of pancreatic enzyme replacement therapy (PERT) to determine the efficacy of PERT in exocrine pancreatic insufficiency (EPI) from CP
Notes	<p>Author's Conclusion: PERT is indicated to correct EPI and malnutrition in CP and may be improved by higher doses, enteric coating, administration during food and acid suppression.</p>		
Outcome measures/results	<p>Primary outcome: CFA</p> <p>Secondary outcome: CNA, FFE, FNE, fecal weight, fecal consistency (formed/normal or soft/watery), fecal frequency (stools per day), flatulence (none/mild/moderate/severe), abdominal pain (none/mild/moderate/severe) and adverse events. When available, serum nutritional markers, diarrhea, weight loss/gain and QoL were included.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - PERT improved CFA compared with baseline (83.7±6.0vs 63.1±15.0, p<0.00001; I²= 89%) and placebo (83.2± 5.5 vs 67.4± 7.0, p= 0.0001; I²= 86%) - PERT improved coefficient of nitrogen absorption, reduced fecal fat excretion, fecal nitrogen excretion, fecal weight and abdominal pain, without significant adverse events 	

59. Arutla M, Sarkar S, Unnisa M, Sarkar P, Raj MA, Mrudula MR, G D, Pasham S, Jakkampudi A, Prasanna A, Reddy DN, Talukdar R. Malnutrition after pancreatic enzyme replacement therapy in chronic pancreatitis: Risk factors in real world practice. *Pancreatology*. 2021;21(1):34-41.

Study Type/ Evidence Level	Study details/limitations	Patient characteristics	Interventions
cross-sectional observational study 2+ JBI include	Countries: India Centers: n/a Setting: academic center Funding Sources: none Dropout rates: n/a Study limitations: n/a Risk of bias: moderate Inconsistency: n/a Indirectness: low Imprecision: low Publication bias: n/a	Total no. Patients: 427 Inclusion criteria: Patients: presence of documented CP; age 18 – 60 yrs; at least three years disease duration; controls: relatives of patients Exclusion criteria: Patients: recent acute exacerbation; severe debilitating pain at the time of and within the past 4 weeks of enrolment; other chronic comorbidities; extra-pancreatic malignancies; pregnancy and lactation controls: no ongoing chronic diseases; never smoked cigarettes or consumed alcohol	- No intervention. Factors responsible for persistence of malnutrition after Pancreatic Enzyme Replacement Therapy (PERT) were evaluated. Patients were divided into three groups: taking PERT regularly (group A), irregularly (group B) and not taking (group C) for at least 3 months. Additionally, patients were subdivided into 3 groups based on their grade of malnutrition as per the Subjective Global Assessment (SGA) tool.
Notes	Author's Conclusion: Even though PERT is effective in Pancreatic exocrine insufficiency (PEI), comprehensive nutritional assessment, personalized nutritional counselling and therapy along with PERT is mandatory. a) malnutrition persists in nearly a third of patients with CP who are on PERT, which is similar to those who discontinue the treatment; b) the primary reason of persistence of malnutrition despite PERT is inadequate dietary calorie intake.		
Outcome measures/results	nutritional assessment (anthropometric, clinical, dietary, and biochemical assessments); food intake; relationship between PERT status, dietary intake and nutritional status	- no differences in clinical and biochemical nutritional markers between groups A, B, and C. Groups did not differ in malnutrition (34.7% vs. 31.5% vs.) - no difference in SGA A, B, or C had similar amounts of patients taking PERT - 34.5% had malnutrition, among them 58.5% were still continuing PERT - daily calorie intake and calorie deficit were similar between groups A, B and C - patients who had malnutrition were consuming significantly lower energy and had a higher calorie deficit compared to those without malnutrition - calorie deficit and daily intake of calorie, protein, carbohydrates and fats were not different between those with and without PERT, but was significantly less in those with malnutrition - alcohol consumption [OR=1.86; p =0.02] and low calorie intake [OR=2.07; p= 0.001] showed an independent risk association with malnutrition, PERT status had no association with the status of malnutrition.	

60. Dachverband Osteologie (DVO). Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen und bei Männern [online]. AWMF-Registernummer 183-001. 31.12.2017. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2017.

Study Type/ Evidence Level	Relevant recommendations/ statements
Guideline AGREE II D1: 94%, D2: 94% D3: 100%, D4: 71% D5: 100%, D6: 92%	- The intake of a sufficient amount of calcium and vitamin D should be ensured. A dietary intake of 1000 mg/day calcium and 800 IU/day vitamin D is recommended. Supplements should be taken if this amount cannot be safely achieved. The isolated intake of vitamin D is not recommended. (Grade B)

Konsultationssfassung 2024



IQWiG-Berichte – Nr. 1154

Initiale Ernährung bei akuter Pankreatitis

**Evidenzbericht zur S3-Leitlinie
Klinische Ernährung in der
Gastroenterologie – Pankreas**

Evidenzbericht

Auftrag: V20-06A
Version: 1.0
Stand: 30.06.2021

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Initiale Ernährung bei akuter Pankreatitis – Evidenzbericht zur S3-Leitlinie Klinische Ernährung in der Gastroenterologie – Pankreas

Auftraggeber

Bundesministerium für Gesundheit

Datum des Auftrags

18.12.2020

Interne Auftragsnummer

V20-06A

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Dieser Bericht wurde ohne die Beteiligung externer Sachverständiger erstellt.

Für die Inhalte des Berichts ist allein das IQWiG verantwortlich.

Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Alexandra Korzeczek
- Tatjana Hermanns
- Claudia Mischke
- Ulrike Paschen
- Wiebke Sieben
- Sarah Thys

Schlagwörter: Enterale Ernährung, Parenterale Ernährung, Pankreatitis, Systematische Übersicht

Keywords: Enteral Nutrition, Parenteral Nutrition, Pancreatitis, Systematic Review

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abbildungsverzeichnis	vi
Abkürzungsverzeichnis	vii
1 Hintergrund	1
2 Fragestellung	2
3 Projektverlauf	3
3.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts	3
3.2 Änderung im Projektverlauf	3
4 Methoden	4
4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien	4
4.1.1 Population.....	4
4.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention	4
4.1.3 Endpunkte.....	4
4.1.4 Studientypen	4
4.1.5 Setting.....	5
4.1.6 Studiendauer	5
4.1.7 Publikationssprache	5
4.1.8 Publikationszeitraum	5
4.1.9 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss	5
4.1.10 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen.....	6
4.2 Informationsbeschaffung	6
4.2.1 Fokussierte Informationsbeschaffung von systematischen Übersichten.....	6
4.2.2 Fokussierte Informationsbeschaffung von Studien	7
4.2.3 Selektion relevanter Studien.....	8
4.3 Informationsdarstellung und Synthese	8
4.3.1 Darstellung der Einzelstudien.....	8
4.3.2 Bewertung der Studienlimitationen (Verzerrungspotenzial).....	9
4.3.3 Metaanalysen.....	9
4.3.4 Bewertung der Qualität der Evidenz	9
4.3.4.1 Abwertung der Qualität der Evidenz	10
4.3.4.2 Aufwertung der Qualität der Evidenz	11

5	Ergebnisse.....	12
5.1	Ergebnisse der Informationsbeschaffung.....	12
5.2	Charakteristika der in die Evidenzdarstellung eingeschlossenen Studien	14
5.3	Übersicht der Endpunkte	16
5.4	Ergebnisse zum Endpunkt	17
5.4.1	Ergebnisse zum kritischen Endpunkt Schmerzen.....	17
6	Einordnung des Arbeitsergebnisses	18
7	Literatur	19
8	Studienlisten	21
8.1	Liste der ausgeschlossenen Publikationen mit Ausschlussgründen	21
Anhang A – Bewertung der Studienlimitationen		25
Anhang B – Suchstrategien		26
B.1	Bibliografische Datenbanken.....	26
B.2	Studienregister	29

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Endpunkte für vergleichende Interventionsstudien und ihre Bewertung.....	4
Tabelle 2: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss.....	6
Tabelle 3: Studienpool der Evidenzdarstellung	14
Tabelle 4: Charakteristika der in die Evidenzdarstellung eingeschlossenen Studie	14
Tabelle 5: Charakterisierung der Interventionen in der eingeschlossenen Studie	15
Tabelle 6: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in der Studie	15
Tabelle 7: Charakterisierung der Studienpopulation.....	15
Tabelle 8: Matrix der Endpunkte	16
Tabelle 9: Evidenzprofil für den Endpunkt Schmerzen	17
Tabelle 10: Studienlimitationen zum Endpunkt Schmerzen.....	25

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Ergebnis der Informationsbeschaffung	13

Konsultationssfassung 2024

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
DGEM	Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin e. V.
DVG	Digitale-Versorgung-Gesetz
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (Bewertung von Empfehlungen, Entwicklung und Auswertung)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
PICO	Population Intervention Comparison Outcome (Akronym für Studienteilnehmer, Interventionsgruppe, Vergleichsgruppe, Endpunkt)
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)

1 Hintergrund

Auf Basis des am 01.01.2020 in Kraft getretenen Digitale-Versorgung-Gesetzes (DVG) kann die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) dem Bundesministerium für Gesundheit (BMG) Leitlinien vorschlagen, bei denen das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) gemäß SGB V (§§ 139a Abs. 3 Nr. 3, 139b Abs. 6) deren Entwicklung oder Aktualisierung mit Evidenzrecherchen unterstützen soll [1].

Der vorliegende Auftrag umfasst die Beantwortung von Fragestellungen zur Aktualisierung der interdisziplinären S3-Leitlinie „Klinische Ernährung in der Gastroenterologie – Pankreas“ (Registernummer der AWMF: 073/025) [2].

2 Fragestellung

Folgende Fragestellung wird untersucht:

- Darstellung der Evidenz bezüglich der Effekte einer initialen enteralen oder parenteralen Ernährungstherapie im Vergleich zu einer oralen Ernährung bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit akuter Pankreatitis

Konsultationssfassung 2024

3 Projektverlauf

3.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts

Das IQWiG wurde am 18.12.2020 vom BMG beauftragt, die Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin e. V. (DGEM) bei der Aktualisierung einer interdisziplinären S3-Leitlinie „Klinische Ernährung in der Gastroenterologie – Pankreas“ [2] zu unterstützen.

Insgesamt wurden 5 Population-Intervention-Comparison-Outcome(PICO)-Fragen von den Leitlinienkoordinatorinnen und Leitlinienkoordinatoren in Abstimmung mit Patientenvertreterinnen und Patientenvertretern und mit Beratung durch die AWMF formuliert, zu denen das IQWiG jeweils einen Evidenzbericht erstellte. Die Projektbearbeitung im IQWiG begann mit dem Kick-off-Treffen, an dem die Leitlinienkoordinatorinnen und -koordinatoren, eine Ansprechpartnerin der AWMF und das IQWiG teilnahmen. Das Kick-off fand am 11.02.2021 statt. Diese Evidenzberichte wurden an die Koordinatorinnen und Koordinatoren der Leitlinienerstellung sowie an die zuständige Ansprechpartnerin für die Leitlinie bei der AWMF übermittelt.

Nach Abschluss aller Evidenzberichte für diesen Auftrag wurden diese gemeinsam an das BMG übermittelt und 4 Wochen später auf der Website des IQWiG veröffentlicht.

3.2 Änderung im Projektverlauf

Abschnitt 4.1.4: Aufgrund der geringen Anzahl relevanter Studien wurden auch retrospektive vergleichende Kohortenstudien eingeschlossen.

Abschnitt 4.1.6: Aufgrund der geringen Anzahl relevanter Studien wurden auch solche ohne eine Nachbeobachtungszeit von mindestens 30 Tagen eingeschlossen.

4 Methoden

Der vorliegende Evidenzbericht zielte darauf ab die PICO-Fragestellung durch die Darstellung von Evidenzprofilen zu beantworten. Die Erstellung der Evidenzprofile erfolgte auf Grundlage der methodischen Vorgaben von Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) [3] und ist konform zu den Allgemeinen Methoden [4].

4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien

4.1.1 Population

In die Evidenzdarstellung wurden Studien mit erwachsenen Patientinnen und Patienten mit akuter Pankreatitis aufgenommen.

4.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention

Die zu prüfende Intervention stellte die Behandlung mit einer initialen enteralen oder parenteralen Ernährung dar.

Als Vergleichsintervention galt eine orale Ernährung.

4.1.3 Endpunkte

Die Darstellung der Evidenzgrundlage für die enterale oder parenterale Ernährung erfolgte anhand von Endpunkten, die durch die Leitliniengruppe festgelegt und hinsichtlich ihrer Bedeutung für die Patientinnen und Patienten mit akuter Pankreatitis den Kategorien „kritisch für die Entscheidung“ und „wichtig, aber nicht kritisch für die Entscheidung (im Folgenden: wichtig)“ zugeordnet worden sind (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: Endpunkte für vergleichende Interventionsstudien und ihre Bewertung

Zuordnung der Endpunkte	Endpunkte
kritisch für die Entscheidung (Bewertung durch die Leitliniengruppe)	<ul style="list-style-type: none">▪ Mortalität▪ Organversagen▪ Komplikationen▪ Schmerzen
wichtig (Bewertung durch die Leitliniengruppe)	<ul style="list-style-type: none">▪ Mangelernährung▪ unerwünschte Ereignisse▪ Lebensqualität

4.1.4 Studientypen

Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) sind, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt wurden, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet. Sie liefern daher die zuverlässigsten Ergebnisse für die Evidenzdarstellung einer medizinischen Intervention.

Für den Evidenzbericht flossen in erster Linie RCTs als relevante wissenschaftliche Informationsquelle in die Evidenzdarstellung ein.

Da keine RCTs in ausreichender Zahl und / oder Qualität vorlagen, wurden schrittweise auch Studien einer niedrigeren Evidenzstufe eingeschlossen:

1. RCTs
2. quasirandomisierte kontrollierte Studien
3. prospektive vergleichende Kohortenstudien
4. retrospektive vergleichende Kohortenstudien mit zeitlich paralleler Kontrollgruppe,
5. retrospektive vergleichende Kohortenstudien mit nicht zeitlich paralleler Kontrollgruppe.

Ein wesentlicher Aspekt der Ergebnissicherheit bei nicht randomisierten vergleichenden Studien ist die Kontrolle für Confounder, z. B. durch multifaktorielle statistische Methoden [3].

4.1.5 Setting

Eingeschlossen wurden Studien, die im Krankenhaus durchgeführt wurden.

4.1.6 Studiendauer

Hinsichtlich der Studiendauer und Nachbeobachtungszeit bestanden keine Einschränkungen.

4.1.7 Publikationssprache

Die Publikation musste in deutscher oder englischer Sprache verfasst sein.

4.1.8 Publikationszeitraum

Hinsichtlich des Publikationszeitraums bestand keine Einschränkung.

4.1.9 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss

In der folgenden Tabelle 2 sind die Kriterien aufgelistet, die Studien erfüllen sollten, um in die Evidenzdarstellung eingeschlossen zu werden.

Tabelle 2: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss

Einschlusskriterien	
E1	Population: erwachsene Patientinnen und Patienten mit akuter Pankreatitis (siehe auch Abschnitt 4.1.1)
E2	Prüfintervention: Behandlung mit initialer enteraler oder parenteraler Ernährung (siehe auch Abschnitt 4.1.2)
E3	Vergleichsintervention: Behandlung mit oraler Ernährung (siehe auch Abschnitt 4.1.2)
E4	kritische oder wichtige Endpunkte wie in Abschnitt 4.1.3 formuliert
E5	Studientypen: RCTs und nicht randomisierte vergleichende Studien, wie in Abschnitt 4.1.4 formuliert
E6	Setting: Krankenhaus (siehe auch Abschnitt 4.1.5)
E7	Studiendauer: keine Einschränkung, wie in Abschnitt 4.1.6 definiert
E8	Publikationssprache: Deutsch oder Englisch (siehe auch Abschnitt 4.1.7)
E9	Vollpublikation verfügbar ^a
<p>a. Als Vollpublikation galt in diesem Zusammenhang auch ein Studienbericht gemäß ICH E3 [5] oder ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des CONSORT- [6] oder TREND-Statements [7] genügte und eine Bewertung der Studie ermöglichte, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zur Studienmethodik und zu den Studienergebnissen nicht vertraulich waren.</p> <p>CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; ICH: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; TREND: Transparent Reporting of Evaluations with Nonrandomized Designs</p>	

4.1.10 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen

Für die Einschlusskriterien E1 (Population), E2 (Prüfintervention, bezogen auf die Interventionsgruppe der Studie) und E3 (Vergleichsintervention, bezogen auf die Vergleichsgruppe der Studie) reichte es aus, wenn bei mindestens ca. 80 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten diese Kriterien erfüllt waren. Lagen für solche Studien Subgruppenanalysen für Patientinnen und Patienten vor, die die Einschlusskriterien erfüllten, wurde auf diese Analysen zurückgegriffen. Studien, bei denen die Einschlusskriterien E1, E2 und E3 bei weniger als ca. 80 % erfüllt waren, blieben ggf. unberücksichtigt.

4.2 Informationsbeschaffung

4.2.1 Fokussierte Informationsbeschaffung von systematischen Übersichten

Parallel zur Erstellung der Projektskizze erfolgte eine Recherche nach systematischen Übersichten in der Datenbank MEDLINE (umfasst auch die Cochrane Database of Systematic Reviews), HTA Database sowie auf den Websites des National Institute for Health and Care Excellence (NICE) und der Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ). Die Suche fand am 17.02.2021 statt. Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Anhang B.

Die Selektion erfolgte durch 1 Person und wurde anschließend von einer 2. Person überprüft. Diskrepanzen wurden durch Diskussion zwischen beiden aufgelöst.

Es wurde geprüft, ob mindestens eine hochwertige und aktuelle systematische Übersicht infrage kam, deren Informationsbeschaffung als Grundlage für die Evidenzdarstellung verwendet werden konnte. Dafür erfolgte eine Bewertung der Qualität der Informationsbeschaffung dieser systematischen Übersicht(en). Konnte mindestens eine diesbezüglich hochwertige und aktuelle Übersicht identifiziert werden, wurden die zugrunde liegenden Studien beziehungsweise Dokumente von 1 Person auf ihre Relevanz für die vorliegende Evidenzdarstellung geprüft und das Ergebnis von einer 2. Person überprüft. Bewertungen der Studienlimitationen bzw. der Studienqualität der eingeschlossenen Studien oder die Datenextraktion aus den systematischen Übersichten wurden nicht übernommen.

Die finale Entscheidung, welche systematische(n) Übersicht(en) für die Evidenzdarstellung herangezogen wurde(n), erfolgte nach Erstellung der Projektskizze anhand der darin festgelegten Kriterien.

4.2.2 Fokussierte Informationsbeschaffung von Studien

Für den Fall, dass mindestens 1 systematische Übersicht als Basis für die Informationsbeschaffung des Evidenzberichts verwendet werden konnte, wurde diese für den von der Übersicht abgedeckten Zeitraum herangezogen. Die Informationsbeschaffung wurde ergänzt um eine systematische Recherche nach relevanten Studien beziehungsweise Dokumenten für den nicht von der Übersicht abgedeckten Zeitraum. Gegebenenfalls wurde auf eine ergänzende fokussierte Informationsbeschaffung von Studien ganz verzichtet.

Bei einer systematischen Recherche nach relevanten Studien beziehungsweise Dokumenten wurden folgende primäre und weitere Informationsquellen sowie Suchtechniken berücksichtigt:

Primäre Informationsquellen

- bibliografische Datenbanken
 - MEDLINE
 - Cochrane Central Register of Controlled Trials
- Studienregister (es erfolgte eine Einschränkung auf Studienergebnisse)
 - U.S. National Institutes of Health. ClinicalTrials.gov
 - World Health Organization. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

Weitere Informationsquellen und Suchtechniken

- Anwendung weiterer Suchtechniken
 - Sichten von Referenzlisten identifizierter systematischer Übersichten

4.2.3 Selektion relevanter Studien

Selektion relevanter Studien bzw. Dokumente aus den Ergebnissen der bibliografischen Recherche

Die in bibliografischen Datenbanken identifizierten Treffer wurden in einem 1. Schritt anhand ihres Titels und, sofern vorhanden, Abstracts in Bezug auf ihre potenzielle Relevanz bezüglich der Einschlusskriterien bewertet. Als potenziell relevant erachtete Dokumente wurden in einem 2. Schritt anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft. Beide Schritte erfolgten durch 2 Personen unabhängig voneinander. Diskrepanzen wurden durch Diskussion zwischen beiden aufgelöst.

Selektion relevanter Studien bzw. Dokumente aus weiteren Informationsquellen

Rechercheergebnisse aus den folgenden Informationsquellen wurden von 1 Person auf Studien gesichtet:

- Studienregister
- Referenzlisten identifizierter systematischer Übersichten

Die identifizierten Studien wurden dann auf ihre Relevanz geprüft. Der gesamte Prozess wurde anschließend von einer 2. Person überprüft. Sofern in einem der genannten Selektionsschritte Diskrepanzen auftraten, wurden diese jeweils durch Diskussion zwischen beiden aufgelöst.

4.3 Informationsdarstellung und Synthese

4.3.1 Darstellung der Einzelstudien

Alle für den Evidenzbericht notwendigen Informationen wurden aus den Unterlagen zu den eingeschlossenen Studien in standardisierte Tabellen extrahiert. Ergaben sich im Abgleich der Informationen aus unterschiedlichen Dokumenten zu einer Studie (aber auch aus multiplen Angaben zu einem Aspekt innerhalb eines Dokumentes selbst) Diskrepanzen, die auf die Interpretation der Ergebnisse erheblichen Einfluss haben könnten, wurde dies an den entsprechenden Stellen des Berichts dargestellt.

Die Extraktion erfolgte durch eine Person und wurde von einer 2. Person auf Grundlage der Studien kontrolliert.

Die Ergebnisse zu den in den Studien berichteten und von den Leitlinienkoordinatorinnen und Leitlinienkoordinatoren festgelegten Endpunkten werden im Bericht vergleichend beschrieben.

Die Bewertung des Einflusses der Studienlimitationen auf die berichtsrelevanten Ergebnisse wird unter 4.3.2 endpunktspezifisch pro Studie beschrieben. Anschließend wurden die Informationen zu den ausgewählten Endpunkten in Evidenzprofilen zusammengeführt und analysiert [8]. Wenn möglich wurden über die Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien hinaus die in den Abschnitten 4.3.3 und 4.3.4 beschriebenen Verfahren eingesetzt.

Ergebnisse konnten ggf. im Evidenzbericht unberücksichtigt bleiben, wenn ein großer Anteil der in die Auswertung eigentlich einzuschließenden Personen nicht in der Auswertung berücksichtigt worden war. Für die Entscheidung hierüber wurde sich an einem Anteil von ca. 70 % orientiert, die in der Auswertung mindestens berücksichtigt sein sollten.

Die Ergebnisse konnten ggf. auch dann unberücksichtigt bleiben, wenn der Unterschied der Anteile nicht berücksichtigter Personen zwischen den Gruppen sehr groß war. Als Orientierung für die Entscheidung diente ein Unterschied von 15 Prozentpunkten.

4.3.2 Bewertung der Studienlimitationen (Verzerrungspotenzial)

Der Einfluss möglicher Studienlimitationen auf die Ergebnisse wurde endpunktspezifisch pro Studie insbesondere anhand folgender Kriterien bewertet:

- adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz (bei randomisierten Studien)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (bei randomisierten Studien)
- Verblindung
- Umsetzung des Intention-to-treat(ITT)-Prinzips
- ergebnisunabhängige Berichterstattung

4.3.3 Metaanalysen

Metaanalysen kamen nicht zur Anwendung.

4.3.4 Bewertung der Qualität der Evidenz

Alle für den Evidenzbericht relevanten Ergebnisse wurden hinsichtlich der Beeinflussung durch Studienlimitationen, des Risikos von Publikationsbias, der Genauigkeit und Konsistenz der Effekte, der Übertragbarkeit und ggf. der Aspekte zur Aufwertung der Qualität der Evidenz überprüft. Für jeden für die Entscheidung kritischen Endpunkt wurde eine endpunktbezogene studienübergreifende Aussage zur Qualität der Evidenz in 4 Abstufungen bezüglich der jeweiligen Aussagesicherheit getroffen und diese in eine der Stufen hohe, moderate, niedrige und sehr niedrige Qualität der Evidenz entsprechend der GRADE-Guideline eingeteilt [9,10]:

- Eine hohe Qualität der Evidenz bedeutet, dass der wahre Effekt sehr sicher nahe bei dem Effektschätzer liegt.
- Eine moderate Qualität der Evidenz bedeutet, dass der wahre Effekt wahrscheinlich nahe bei dem Effektschätzer ist, aber die Möglichkeit besteht, dass er relevant verschieden ist.
- Eine niedrige Qualität der Evidenz bedeutet, dass der wahre Effekt durchaus relevant verschieden zum Effektschätzer sein kann.
- Eine sehr niedrige Qualität der Evidenz bedeutet, dass der wahre Effekt wahrscheinlich relevant verschieden vom Effektschätzer ist.

Die Bewertung erfolgte durch 2 Personen unabhängig voneinander. Diskrepanzen wurden durch Diskussion zwischen beiden aufgelöst.

Ergebnissen aus RCTs wird im 1. Bewertungsschritt eine hohe, Ergebnissen aus Beobachtungsstudien eine geringe Qualität der Evidenz attestiert [9]. Von dieser rein designbedingten Einschätzung ausgehend, wurde bei Studienlimitationen, einem Risiko von Publikationsbias, fehlender Genauigkeit der Effekte, inkonsistenten Effekten oder eingeschränkter Übertragbarkeit die Qualität der Evidenz abgewertet und bei (sehr) großen Effekten, einer Dosis-Wirkungs-Beziehung oder, wenn die Berücksichtigung aller potenziellen Confounder zu einer Effekterhöhung / Verstärkung des beobachteten Ergebnisses führen würde, aufgewertet. Unterstützend für diese Bewertungsschritte sollten Sensitivitätsanalysen durchgeführt werden. Alle Ab- und Aufwertungen der Qualität der Evidenz wurden durch Fußnoten gekennzeichnet.

4.3.4.1 Abwertung der Qualität der Evidenz

A: Studienlimitationen

Die Qualität der Evidenz wurde aufgrund von schwerwiegenden oder sehr schwerwiegenden Studienlimitationen um 1 oder 2 Stufen abgewertet, wenn starke Limitierungen in einem oder mehreren der in Abschnitt 4.3.2 genannten Kriterien das Vertrauen in die Effektschätzung beeinträchtigten. Die endpunktbezogene studienübergreifende Bewertung der Studienlimitationen erfolgte unter Berücksichtigung des Einflusses der einzelnen Studien auf die Effektschätzung für jeden Endpunkt. Gründe für eine Abwertung wurden transparent beschrieben [11].

B: Inkonsistente (heterogene) Effekte

Dieses Kriterium kam für diesen Evidenzbericht nicht zur Anwendung, da jeweils nur 1 Studie pro Endpunkt vorlag.

C: Eingeschränkte Übertragbarkeit

Die Qualität der Evidenz sollte bei starken oder sehr starken Einschränkungen der Übertragbarkeit um 1 oder 2 Stufen abgewertet werden. Eine eingeschränkte Übertragbarkeit konnte auf Abweichungen zwischen dem PICO und den Einschlusskriterien der Studien basieren [12].

D: Publikationsbias

Die Qualität der Evidenz sollte um 1 oder 2 Stufen abgewertet werden, wenn ein Publikationsbias wahrscheinlich oder sehr wahrscheinlich war.

Kriterien für die Annahme eines Publikationsbias umfassten eine Evidenzgrundlage, welche vorrangig auf kleinen Studien und wenigen Ereignissen beruhte, einen beobachteten Zusammenhang zwischen Größe der Effektschätzung und Studiengröße (oder Genauigkeit der

Effekte) zeigte, Studienabbrüche auf der Grundlage von hohen Effektschätzungen aufwies oder Auffälligkeiten in der gesichteten Datenlage erkennen ließ [13].

E: Fehlende Genauigkeit der Effekte

Die Qualität der Evidenz wurde wegen geringer oder sehr geringer Genauigkeit der Effekte um 1 oder 2 Stufen abgewertet. Maßgeblich hierfür war die Lage und Breite des 95 %-Konfidenzintervalls. Außerdem konnten sehr kleine Fallzahlen zu einer Abwertung wegen fehlender Genauigkeit führen [14]. Bei ausreichender Patientenzahl wurde regelhaft nicht abgewertet, wenn der Nulleffekt nicht vom Konfidenzintervall des Effekts überlappt wird.

Überdeckte das Konfidenzintervall einen großen Effekt und gleichzeitig auch den Nulleffekt, so erfolgte eine Abwertung wegen fehlender Präzision. Bei binären Daten wurde unter einem großen Effekt eine Halbierung oder eine Verdopplung des relativen Effekts verstanden. Bei stetigen Daten wurde von einem großen Effekt ausgegangen, wenn das Konfidenzintervall für eine standardisierte Mittelwertdifferenz (z. B. Hedges' g) die Grenze 0,5 oder $-0,5$ umfasste. In diesen Fällen sollte eine Abwertung wegen fehlender Genauigkeit um 1 Stufe in Betracht gezogen werden. Eine Abwertung um 2 Stufen wurde in Fällen in Betracht gezogen, in denen die zuvor genannten Konfidenzintervallgrenzen besonders deutlich überschritten waren.

4.3.4.2 Aufwertung der Qualität der Evidenz

A: Große Effekte

Die Qualität der Evidenz wird in methodisch guten, nicht randomisierten Interventionsstudien bei großen bzw. sehr großen Effekten um 1 oder 2 Stufen aufgewertet. Eine Aufwertung um 1 Stufe war bei großen Effekten möglich, wenn beispielsweise das relative Risiko zwischen 2 und 5 bzw. zwischen 0,2 und 0,5 lag, ohne dass plausible Confounder diesen Effekt verringern konnten. Eine Aufwertung um 1 weitere Stufe konnte bei sehr großen Effekten erfolgen, wenn beispielsweise das relative Risiko über 5 bzw. unter 0,2 lag, keine relevanten Verzerrungsrisiken vorlagen und die Effekte präzise (mit hinreichend schmalen Konfidenzintervallen) geschätzt werden konnten [15].

B: Dosis-Wirkungs-Beziehung

Die Qualität der Evidenz sollte bei einer Dosis-Wirkungs-Beziehung aufgewertet werden [15].

C: Confounding

Die Qualität der Evidenz sollte bei einer möglichen Verstärkung des beobachteten Ergebnisses bei Berücksichtigung aller potenziellen Confounder oder Verzerrungsquellen aufgewertet werden [15].

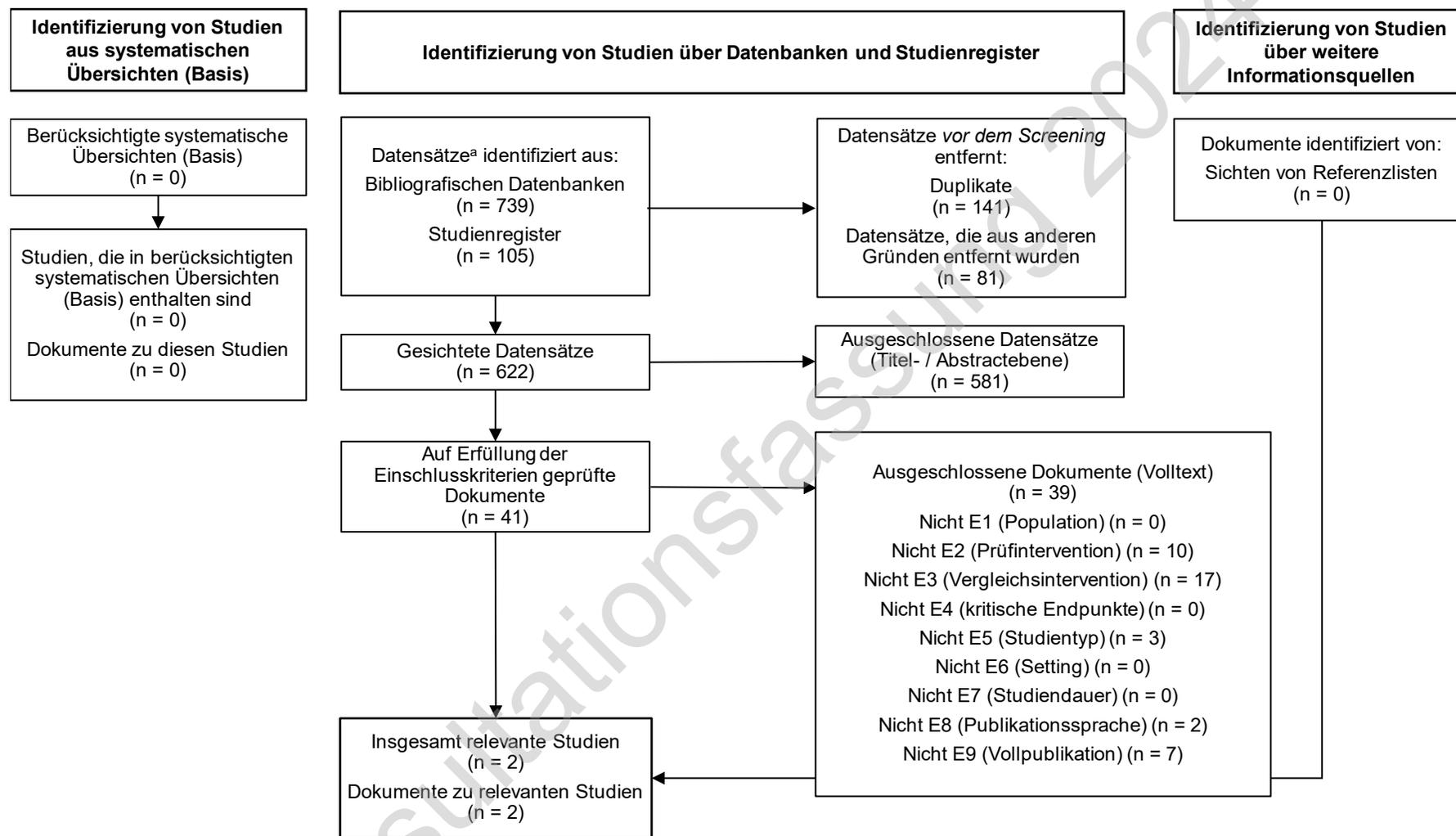
5 Ergebnisse

5.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Es wurde keine systematische Übersicht als ausreichend aktuell und hochwertig bewertet und zum Zweck der Identifizierung von Studien berücksichtigt.

Abbildung 1 zeigt das Ergebnis der Informationsbeschaffung inklusive Studienselektion gemäß den Kriterien für den Studieneinschluss. Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken (letzte Suche am 01.04.2021) und die Suche in Studienregistern (letzte Suche am 15.04.2021) sind in Anhang B dargestellt.

Die Referenzen der als Volltexte geprüften, jedoch ausgeschlossenen Treffer finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Abschnitt 8.1.



a. Datensatz: Titel oder Abstract (oder beides) einer Studie, der in einer Datenbank oder auf einer Website indiziert ist (z. B. Titel oder Abstract, der in Medline indiziert ist)

Abbildung 1: Ergebnis der Informationsbeschaffung

Resultierender Studienpool

Durch die verschiedenen Rechenschritte konnten insgesamt 2 relevante Studien, 1 RCT und 1 non-RCT, identifiziert werden (siehe auch Tabelle 3).

Tabelle 3: Studienpool der Evidenzdarstellung

Studie	Verfügbares Dokument	
	Vollpublikation (in Fachzeitschriften)	Ergebnisbericht aus Studienregistern
Pandey 2004 ^a	ja [16]	nein
Pagliari 2020 ^b	ja [17]	nein
a. Aufgrund der Datenlage wurde diese Studie trotz der nicht angegebenen Nachbeobachtungsdauer eingeschlossen (siehe Abschnitt 3.2). b. In dieser Studie wurden keine verwertbaren Ergebnisse berichtet.		

5.2 Charakteristika der in die Evidenzdarstellung eingeschlossenen Studien

Die retrospektive Studie Pagliari 2020 [17] zum Vergleich parenterale Ernährung versus orale Ernährung wurde bei der Evidenzdarstellung nicht berücksichtigt, da sie keine verwertbaren Ergebnisse lieferte (siehe auch Tabelle 8). Die Interventionsgruppen waren bezüglich der Krankheitsschwere nach der Atlanta-Klassifikation nicht balanciert und es wurden keine Auswertungen unter Berücksichtigung möglicher Confounder berichtet. Zudem waren keine Unterschiede zwischen den Interventionen in einer Größenordnung erkennbar, die nicht allein durch systematische Verzerrung erklärt werden konnten. Diese Studie wird daher im Folgenden nicht weiter aufgeführt.

Studiendesign und Studienpopulation

In diesem Abschnitt wird die eingeschlossene Studie mit verwertbaren Ergebnissen einschließlich der wesentlichen Ein- und Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten sowie der Studienpopulation charakterisiert.

Tabelle 4: Charakteristika der in die Evidenzdarstellung eingeschlossenen Studie

Studie	Studien design	Patientenzahl (randomisiert) N	Intervention	Vergleich	Ort und Zeitraum der Durchführung	Dauer der Nachbeobachtung
Pandey 2004	RCT	I: 13 C: 15	jejunale Sonden- ernährung	orale Ernährung	Indien, 1997 bis 1998	– ^a
a. Die stationäre Aufenthaltsdauer betrug im Mittelwert 12 Tage in der Prüfinterventions- und 21 Tage in der Vergleichsgruppe. C: Vergleichsgruppe; I: Prüfinterventionsgruppe; N: Anzahl; RCT: randomisierte kontrollierte Studie						

Tabelle 5: Charakterisierung der Interventionen in der eingeschlossenen Studie

Studie	Intervention	Vergleich	beide Gruppen
Pandey 2004	<p>Beginn der Sondenernährung: ab Schmerzfreiheit</p> <p>Art der Sonde: 200 cm lange jejunale Sonde über den Ösophagus</p> <p>Positionierung der Sonde: unter endoskopischer Kontrolle im dritten Teil des Duodenums</p> <p>Überprüfung der Sondenposition: fluoroskopisch, am Morgen nach Legen der Sonde</p>	<p>Beginn der oralen Ernährung: ab Schmerzfreiheit</p>	<p>Beide Gruppen erhielten eine vergleichbare Menge an Kalorien, Lipiden und Proteinen. Die Diäten waren wie folgt zusammengesetzt:</p> <p>Tag 1: 400 kcal und 3,5 g Lipide;</p> <p>Tag 2: 1000 kcal und 10 g Lipide</p> <p>Tag 3: 1400 kcal und 13 g Lipide</p> <p>Tag 4: 1500 kcal und 25 g Lipide</p> <p>Tag 5: > 1700 kcal und 35 g Lipide</p>

Tabelle 6: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in der Studie

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
Pandey 2004	<ul style="list-style-type: none"> ▪ akute Pankreatitis, definiert als: <ul style="list-style-type: none"> ▫ akuter Oberbauchschmerz einhergehend mit einem Serumamylase- oder Serumlipasewert, der den jeweiligen Normwert um mehr als das 5-fache übersteigt ▫ charakteristische Befunde einer akuten Pankreatitis in Ultraschall- oder Computertomografie-Aufnahmen ▪ Unterbrechung der oralen Ernährung von 48 Stunden 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ernährungsbeginn später als 30 Tage nach Auftreten der Symptome ▪ orale Ernährung zum Zeitpunkt der Krankenhausaufnahme ▪ akute Exazerbation einer chronischen Pankreatitis ▪ auftreten von Komplikationen der akuten Pankreatitis, die eine Operation erfordern

Tabelle 7: Charakterisierung der Studienpopulation

Studie	Intervention	Vergleich
Pandey 2004		
N	13	15
Alter [Jahre] MW (SD)	38,6 (12,4)	45,2 (17,8)
Geschlecht [w / m] n	4/9	9/6
Krankheitsschwere MW (SD)	APACHE II ^a : 3,8 (1,6) Balthazars CT: 2,8 (1,6)	APACHE II ^a : 4,2 (1,8) Balthazars CT: 2,2 (1,4)
Studienabbrecher	k. A.	k. A.
a. nach 48 Stunden		
APACHE: Acute Physiology And Chronic Health Evaluation; CT: Computertomografie; k. A.: keine Angaben; MW: Mittelwert; m: männlich; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; SD: Standardabweichung; w: weiblich		

5.3 Übersicht der Endpunkte

Aus 1 Studie konnten Daten zu 1 kritischen Endpunkt extrahiert werden (siehe Tabelle 8). Zu den Endpunkten Mortalität, Organversagen, Komplikationen, Mangelernährung, unerwünschte Ereignisse und Lebensqualität wurden in der Studie keine Daten berichtet.

Tabelle 8: Matrix der Endpunkte

Studie	Kritische Endpunkte				Wichtige Endpunkte		
	Mortalität	Organversagen	Komplikationen	Schmerzen	Mangelernährung	Unerwünschte Ereignisse	Lebensqualität
Pandey 2004	–	–	–	●	–	–	–
Pagliari 2020	–	–	○	○	–	–	–

●: Daten wurden berichtet und waren verwertbar.
 ○: Daten wurden berichtet, aber waren nicht für den Evidenzbericht verwertbar.
 –: Es wurden keine Daten berichtet (keine weiteren Angaben) / Der Endpunkt wurde nicht erhoben.

5.4 Ergebnisse zum Endpunkt

5.4.1 Ergebnisse zum kritischen Endpunkt Schmerzen

Tabelle 9: Evidenzprofil für den Endpunkt Schmerzen (die eine Unterbrechung der Ernährung erforderten)^a

Faktoren der Qualität der Evidenz							Anzahl der Patienten und Patientinnen mit Ereignis / Anzahl der Patientinnen und Patienten		Basisrisiko in % ^b	Effekt		Qualität der Evidenz ^c
Studien-design; N	Studien-limitationen ^d	Inkonsistenz	Indirektheit	Publikationsbias	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren	[I]	[C]		OR [95 %-KI]	Absolute Risikodifferenz [95 %-KI] in %-Punkten	
Interpretation des Effektschätzers: Ein negativer absoluter Effektschätzer bzw. ein OR kleiner als 1 bedeuten einen Vorteil für die Interventionsgruppe.												
RCT; 1 [16]	schwerwiegend ^e	nicht zutreffend	keine	unentdeckt	schwerwiegend ^f	keine	0 / 13	4 / 15	27 ^g	0,09 [0,00; 1,95] ^g	-27 [-49; -4] ^h	niedrig
<p>a. Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Schmerzen, die eine Unterbrechung der Ernährung erforderten und die mit einer Erhöhung der Serumamylasewerte auf mehr als das Doppelte des vorherigen Wertes einhergingen.</p> <p>b. Basisrisiko der Vergleichsgruppe der eingeschlossenen Studie</p> <p>c. Unter Qualität der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Qualität der Evidenz verstanden.</p> <p>d. Die Bewertung der Studienlimitationen pro Studie pro Endpunkt ist Anhang A zu entnehmen.</p> <p>e. Es ist u. a. unklar, ob die Verdeckung der Gruppenzuteilung und die ergebnisunabhängige Berichterstattung adäquat sind. Zudem handelt es sich um einen subjektiven Endpunkt bei fehlender Verblindung. Die Qualität der Evidenz wurde um 1 Kategorie abgewertet.</p> <p>f. Sehr geringe Studiengröße. Die Qualität der Evidenz wurde um 1 Kategorie abgewertet.</p> <p>g. eigene Berechnung mit Stetigkeitskorrektur durch eine Addition von 0,5 in jeder Zelle der Vierfeldertafel.</p> <p>h. eigene Berechnung, KI nach Wald-Methode. Aufgrund der unterschiedlichen Berechnungsmethoden unterscheidet sich die Signifikanzaussagen von der des OR.</p> <p>C: Vergleichsgruppe; I: Prüflinterventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studien; OR: Odds Ratio</p>												

6 Einordnung des Arbeitsergebnisses

Für die untersuchte Fragestellung zu dem Vergleich einer initialen enteralen oder parenteralen Ernährungstherapie zu einer oralen Ernährung bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit akuter Pankreatitis konnten ausschließlich 1 RCT mit verwertbaren Daten zu lediglich einem Endpunkt und 1 retrospektive vergleichende Kohortenstudie eingeschlossen werden. Die Ergebnisse der retrospektiven Studie waren nicht verwertbar. Das Vertrauen in das Ergebnis der einzigen relevanten Studie zum Endpunkt Schmerz ist aufgrund der sehr geringen Studiengröße und der schwerwiegenden Studienlimitationen eingeschränkt (niedrige Qualität der Evidenz).

Zudem ist fraglich, ob das Ergebnis einer indischen Studie mit Daten von 1997 bis 1998 auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar ist. Weiterhin wird infrage gestellt, inwieweit das Vorgehen, mit der Ernährung erst dann zu beginnen, wenn die Patientinnen und Patienten schmerzfrei sind, dem heutigen Standard entspricht.

7 Literatur

1. Bundestag. Gesetz für eine bessere Versorgung durch Digitalisierung und Innovation (Digitale-Versorgung-Gesetz – DVG). Bundesgesetzblatt Teil 1 2019; (49): 2562-2584.
2. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Klinische Ernährung in der Gastroenterologie (Teil 2) – Pankreas; angemeldetes Leitlinienvorhaben [online]. 2019 [Zugriff: 19.02.2021]. URL: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/anmeldung/1/II/073-025.html>.
3. Schünemann H, Brożek J, Guyatt G et al. GRADE handbook [online]. 2013 [Zugriff: 19.02.2021]. URL: <https://gdt.grade.pro.org/app/handbook/handbook.html>.
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 6.0 [online]. 2020 [Zugriff: 28.01.2021]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-6-0.pdf.
5. ICH Expert Working Group. ICH harmonised tripartite guideline: structure and content of clinical study reports; E3 [online]. 1995 [Zugriff: 19.02.2021]. URL: https://database.ich.org/sites/default/files/E3_Guideline.pdf.
6. Moher D, Hopewell S, Schulz KF et al. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c869. <https://dx.doi.org/10.1136/bmj.c869>.
7. Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N et al. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Public Health 2004; 94(3): 361-366. <https://dx.doi.org/10.2105/ajph.94.3.361>.
8. Guyatt GH, Oxman AD, Santesso N et al. GRADE guidelines: 12. Preparing summary of findings tables—binary outcomes. J Clin Epidemiol 2013; 66(2): 158-172. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2012.01.012>.
9. Balshem H, Helfand M, Schunemann HJ et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. J Clin Epidemiol 2011; 64(4): 401-406. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2010.07.015>.
10. Meerpohl JJ, Langer G, Perleth M et al. GRADE-Leitlinien: 3. Bewertung der Qualität der Evidenz (Vertrauen in die Effektschätzer). Z Evid Fortbild Qual Gesundheitswes 2012; 106(6): 449-456. <https://dx.doi.org/10.1016/j.zefq.2012.06.013>.
11. Guyatt GH, Oxman AD, Vist G et al. GRADE guidelines: 4. Rating the quality of evidence—study limitations (risk of bias). J Clin Epidemiol 2011; 64(4): 407-415. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2010.07.017>.
12. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R et al. GRADE guidelines: 8. Rating the quality of evidence—indirectness. J Clin Epidemiol 2011; 64(12): 1303-1310. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2011.04.014>.

13. Guyatt GH, Oxman AD, Montori V et al. GRADE guidelines: 5. Rating the quality of evidence—publication bias. *J Clin Epidemiol* 2011; 64(12): 1277-1282. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2011.01.011>.
14. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R et al. GRADE guidelines 6. Rating the quality of evidenced—imprecision. *J Clin Epidemiol* 2011; 64(12): 1283-1293. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2011.01.012>.
15. Guyatt GH, Oxman AD, Sultan S et al. GRADE guidelines: 9. Rating up the quality of evidence. *J Clin Epidemiol* 2011; 64(12): 1311-1316. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2011.06.004>.
16. Pandey SK, Ahuja V, Joshi YK et al. A randomized trial of oral refeeding compared with jejunal tube refeeding in acute pancreatitis. *Indian J Gastroenterol* 2004; 23(2): 53-55.
17. Pagliari D, Rinninella E, Cianci R et al. Early oral vs parenteral nutrition in acute pancreatitis: a retrospective analysis of clinical outcomes and hospital costs from a tertiary care referral center. *Intern Emerg Med* 2020; 15(4): 613-619. <https://dx.doi.org/10.1007/s11739-019-02210-4>.
18. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *J Med Libr Assoc* 2006; 94(4): 451-455.
19. Lefebvre C, Glanville J, Briscoe S et al. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions; Version 6; Technical Supplement to Chapter 4: Searching for and selecting studies* [online]. 2019 [Zugriff: 19.02.2021]. URL: <https://training.cochrane.org/handbook/version-6/chapter-4-tech-suppl>.
20. Waffenschmidt S, Navarro-Ruan T, Hobson N et al. Development and validation of study filters for identifying controlled non-randomized studies in PubMed and Ovid MEDLINE. *Res Synth Methods* 2020; 11(5): 617-626. <https://dx.doi.org/10.1002/jrsm.1425>.

8 Studienlisten

8.1 Liste der ausgeschlossenen Publikationen mit Ausschlussgründen

Nicht E2

1. Eckerwall GE, Tingstedt BB, Bergenzaun PE et al. Immediate oral feeding in patients with mild acute pancreatitis is safe and may accelerate recovery--a randomized clinical study. *Clin Nutr* 2007; 26(6): 758-763. <https://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2007.04.007>.
2. Horibe M, Iwasaki E, Nakagawa A et al. Efficacy and safety of immediate oral intake in patients with mild acute pancreatitis: A randomized controlled trial. *Nutrition* 2020; 74: 110724. <https://dx.doi.org/10.1016/j.nut.2020.110724>.
3. Jacobson BC, Vander Vliet MB, Hughes MD et al. A prospective, randomized trial of clear liquids versus low-fat solid diet as the initial meal in mild acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5(8): 946-951. <https://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2007.04.012>.
4. Larino-Noia J, Lindkvist B, Iglesias-Garcia J et al. Early and/or immediately full caloric diet versus standard refeeding in mild acute pancreatitis: a randomized open-label trial. *Pancreatology* 2014; 14(3): 167-173. <https://dx.doi.org/10.1016/j.pan.2014.02.008>.
5. Li J, Xue GJ, Liu YL et al. Early oral refeeding wisdom in patients with mild acute pancreatitis. *Pancreas* 2013; 42(1): 88-91. <https://dx.doi.org/10.1097/MPA.0b013e3182575fb5>.
6. Pupelis G, Plaudis H, Zeiza K et al. Oral feeding in necrotizing pancreatitis. *Acta Chir Belg* 2014; 114(1): 34-39.
7. Sathiaraj E, Murthy S, Mansard MJ et al. Clinical trial: oral feeding with a soft diet compared with clear liquid diet as initial meal in mild acute pancreatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28(6): 777-781. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2036.2008.03794.x>.
8. Teich N, Aghdassi A, Fischer J et al. Optimal timing of oral refeeding in mild acute pancreatitis: results of an open randomized multicenter trial. *Pancreas* 2010; 39(7): 1088-1092. <https://dx.doi.org/10.1097/MPA.0b013e3181d3ce05>.
9. Zhao X, Chen DZ, Lang R et al. Enhanced recovery in the management of mild gallstone pancreatitis: a prospective cohort study. *Surg Today* 2013; 43(6): 643-647. <https://dx.doi.org/10.1007/s00595-012-0364-9>.
10. Zhao XL, Zhu SF, Xue GJ et al. Early oral refeeding based on hunger in moderate and severe acute pancreatitis: a prospective controlled, randomized clinical trial. *Nutrition* 2015; 31(1): 171-175. <https://dx.doi.org/10.1016/j.nut.2014.07.002>.

Nicht E3

1. Abou-Assi S, Craig K, O'Keefe SJ. Hypocaloric jejunal feeding is better than total parenteral nutrition in acute pancreatitis: results of a randomized comparative study. *Am J Gastroenterol* 2002; 97(9): 2255-2262. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1572-0241.2002.05979.x>.

2. Chen YJ, Zhuang YD, Cai Z et al. Effects of enteral nutrition on pro-inflammatory factors and intestinal barrier function in patients with acute severe pancreatitis. *Eur J Inflamm* 2019; 17: 1-6. <https://dx.doi.org/10.1177/2058739219827212>.
3. Gupta R, Patel K, Calder PC et al. A randomised clinical trial to assess the effect of total enteral and total parenteral nutritional support on metabolic, inflammatory and oxidative markers in patients with predicted severe acute pancreatitis (APACHE II \geq 6). *Pancreatology* 2003; 3(5): 406-413. <https://dx.doi.org/10.1159/000073657>.
4. Hui L, Zang K, Wang M et al. Comparison of the Preference of Nutritional Support for Patients With Severe Acute Pancreatitis. *Gastroenterol Nurs* 2019; 42(5): 411-416. <https://dx.doi.org/10.1097/sga.0000000000000331>.
5. Issekutz A, Olah A, Bengmark S. Early enteral supply of lactobacilli + fibre vs. placebo + fibre in severe acute pancreatitis - a prospective, randomized, controlled trial. *Zeitschrift für gastroenterologie* 2002; 40(5): 338.
6. Louie BE, Noseworthy T, Hailey D et al. 2004 MacLean-Mueller prize enteral or parenteral nutrition for severe pancreatitis: a randomized controlled trial and health technology assessment. *Can J Surg* 2005; 48(4): 298-306.
7. Mora J, Casas M, Cardona D et al. Effect of enteral versus parenteral nutrition on inflammatory markers in severe acute pancreatitis. *Pancreas* 2007; 35(3): 292. <https://dx.doi.org/10.1097/MPA.0b013e31805ba3c6>.
8. Petrov MS, Kukosh MV, Emelyanov NV. A randomized controlled trial of enteral versus parenteral feeding in patients with predicted severe acute pancreatitis shows a significant reduction in mortality and in infected pancreatic complications with total enteral nutrition. *Dig Surg* 2006; 23(5-6): 336-344. <https://dx.doi.org/10.1159/000097949>.
9. Pupelis G, Austrums E, Jansone A et al. Randomised trial of safety and efficacy of postoperative enteral feeding in patients with severe pancreatitis: preliminary report. *Eur J Surg* 2000; 166(5): 383-387. <https://dx.doi.org/10.1080/110241500750008934>.
10. Qin HL, Zheng JJ, Tong DN et al. Effect of *Lactobacillus plantarum* enteral feeding on the gut permeability and septic complications in the patients with acute pancreatitis. *Eur J Clin Nutr* 2008; 62(7): 923-930. <https://dx.doi.org/10.1038/sj.ejcn.1602792>.
11. Shen QX, Xu GX, Shen MH. Effect of early enteral nutrition (EN) on endotoxin in serum and intestinal permeability in patients with severe acute pancreatitis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2017; 21(11): 2764-2768.
12. Targarona Modena J, Barreda Cevalco L, Arroyo Basto C et al. Total enteral nutrition as prophylactic therapy for pancreatic necrosis infection in severe acute pancreatitis. *Pancreatology* 2006; 6(1-2): 58-64. <https://dx.doi.org/10.1159/000090024>.
13. Vieira JP, Araujo GF, Azevedo JR et al. Parenteral nutrition versus enteral nutrition in severe acute pancreatitis. *Acta Cir Bras* 2010; 25(5): 449-454. <https://dx.doi.org/10.1590/s0102-86502010000500012>.

14. Wang X, Xu J, Li J et al. Effect of regional arterial infusion combined with early enteral nutrition on severe acute pancreatitis. *J Int Med Res* 2019; 47(12): 6235-6243.
<https://dx.doi.org/10.1177/0300060519880760>.

15. Windsor AC, Kanwar S, Li AG et al. Compared with parenteral nutrition, enteral feeding attenuates the acute phase response and improves disease severity in acute pancreatitis. *Gut* 1998; 42(3): 431-435. <https://dx.doi.org/10.1136/gut.42.3.431>.

16. Wu XM, Ji KQ, Wang HY et al. Total enteral nutrition in prevention of pancreatic necrotic infection in severe acute pancreatitis. *Pancreas* 2010; 39(2): 248-251.
<https://dx.doi.org/10.1097/MPA.0b013e3181bd6370>.

17. Zhao G, Wang CY, Wang F et al. Clinical study on nutrition support in patients with severe acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2003; 9(9): 2105-2108.
<https://dx.doi.org/10.3748/wjg.v9.i9.2105>.

Nicht E5

1. Alsolaiman MM, Green JA, Barkin JS. Should enteral feeding be the standard of care for acute pancreatitis? *Am J Gastroenterol* 2003; 98(11): 2565-2567.
<https://dx.doi.org/10.1111/j.1572-0241.2003.08734.x>.

2. Eckerwall G, Andersson R. Early enteral nutrition in severe acute pancreatitis: a way of providing nutrients, gut barrier protection, immunomodulation, or all of them? *Scand J Gastroenterol* 2001; 36(5): 449-458. <https://dx.doi.org/10.1080/003655201750153179>

3. Runzi M, Schneider A, Lohr M et al. Anstoss zum Umdenken-die frühzeitige enterale Ernährung bei Patienten mit Pankreatitis. *Z Gastroenterol* 1999; 37(4): 317-320.

Nicht E8

1. Papapietro K, Marin M, Diaz E et al. Digestive refeeding in acute pancreatitis. When and how? *Rev Med Chil* 2001; 129(4): 391-396.

2. Wang YZ, Ding YB, Wu J et al. Treatment of 64 cases severe acute pancreatitis with early enteral nutrition and intestinal barrier protective agents. *Shi Jie Hua Ren Xiao Hua Za Zhi* 2007; 15(33): 3545-3548.

Nicht E9

1. Casas M, Busquets D, Ayala E et al. Early enteral nutrition vs. total parenteral nutrition in severe acute pancreatitis. *Gastroenterol Hepatol* 2006; 28(9): 598.

2. Gupta R, Patel K, Jackson A et al. A pilot study of total enteral and parenteral nutritional support in patients with predicted severe acute pancreatitis. *Br J Surg* 1998; 85(Suppl 1): 45.

3. Jauregui Juarez E, Galter Copa S, Fort E et al. Early enteral nutrition vs. total parenteral nutrition in severe acute pancreatitis. Preliminary results. *Gastroenterol Hepatol* 2004; 27(3): 233.

4. Kanwar S. Does enteral feeding in acute pancreatitis preserve total antioxidant potential? *Br J Surg* 1996; 83: 1631.

5. Louie B, Noseworthy T, Gramlich L et al. Randomized controlled trial and cost-effectiveness analysis of enteral vs. parenteral nutrition in severe pancreatitis. JPEN Journal of parenteral and enteral nutrition 2002; 26(4): S32.
6. Siriwardena A, Fearon KCH, Ross JA et al. Randomised, controlled trial of early enteral nutrition in severe acute pancreatitis. Health Bull (Edinb) 1997; 55(3): 197.
7. Windsor AC. Feeding the gut in acute pancreatitis: a randomized clinical trial of enteral versus parenteral nutrition. Br J Surg 1996; 83: 689.

Konsultationssfassung 2024

Anhang A – Bewertung der Studienlimitationen

Tabelle 10: Studienlimitationen zum Endpunkt Schmerzen

Studie	Randomisierung	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung	Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Sonstiges
Pandey 2004	adäquat	unklar	nicht adäquat	adäquat	unklar	-
ITT: Intention to treat						

Konsultationssfassung 2024

Anhang B – Suchstrategien

B.1 – Bibliografische Datenbanken

Suche nach systematischen Übersichten

1. PubMed

Suchoberfläche: NLM

Es wurde folgender Filter übernommen:

- Systematische Übersicht: Wong [18] – High specificity strategy (adaptiert für PubMed)

#	Searches
1	nutrition
2	pancreatitis
3	#1 and #2
4	"The Cochrane database of systematic reviews"[Journal] OR search[tiab] OR MEDLINE[tiab] OR systematic review[tiab] OR "meta-analysis"[pt:noexp]
5	#3 and #4
6	#5 AND (english[LA] OR german[LA])

2. Health Technology Assessment Database

Suchoberfläche: INAHTA

#	Searches
1	nutrition
2	pancreatitis
3	#2 AND #1

Suche nach Primärstudien

1. MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) 1946 to March 31, 2021

Es wurden folgende Filter übernommen:

- RCT: Lefebvre [19] – Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity-maximizing version (2008 revision)
- Vergleichende non RCTs: Search filter with best specificity for controlled NRS (Ovid MEDLINE, adapted from PubMed) [20]

#	Searches
1	Pancreatitis/
2	Pancreatitis, Acute Necrotizing/
3	((severe* or acute*) adj3 pancreatitis*).ti,ab.
4	or/1-3
5	exp Nutritional Support/
6	(enteral* or parenteral*).ti,ab.
7	or/5-6
8	and/4,7
9	Randomized Controlled Trial.pt.
10	Controlled Clinical Trial.pt.
11	(randomized or placebo or randomly).ab.
12	Clinical Trials as Topic/
13	trial.ti.
14	or/9-13
15	exp Animals/ not Humans/
16	14 not 15
17	exp cohort studies/ or exp epidemiologic studies/ or exp clinical trial/ or exp evaluation studies as topic/ or exp statistics as topic/
18	((control and (group* or study)) or (time and factors) or program or survey* or ci or cohort or comparative stud* or evaluation studies or follow-up*).mp.
19	or/17-18
20	(animals/ not humans/) or comment/ or editorial/ or exp review/ or meta analysis/ or consensus/ or exp guideline/
21	hi.fs. or case report.mp.
22	or/20-21
23	19 not 22
24	8 and (16 or 23)
25	24 not (comment or editorial).pt.

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print and In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations March 31, 2021

#	Searches
1	((severe* or acute*) and pancreatitis*).ti,ab.
2	(enteral* or parenteral*).ti,ab.
3	1 and 2
4	(clinical trial* or random* or placebo).ti,ab.
5	trial.ti.
6	or/4-5
7	exp cohort studies/ or exp epidemiologic studies/ or exp clinical trial/ or exp evaluation studies as topic/ or exp statistics as topic/
8	((control and (group* or study)) or (time and factors) or program or survey* or ci or cohort or comparative stud* or evaluation studies or follow-up*).mp.
9	or/7-8
10	(animals/ not humans/) or comment/ or editorial/ or exp review/ or meta analysis/ or consensus/ or exp guideline/
11	hi.fs. or case report.mp.
12	or/10-11
13	9 not 12
14	3 and (6 or 13)
15	14 not (comment or editorial).pt.

2. The Cochrane Library

Suchoberfläche: Wiley

- Cochrane Central Register of Controlled Trials: Issue 3 of 12, March 2021

#	Searches
#1	[mh ^"Pancreatitis"]
#2	[mh ^"Pancreatitis, Acute Necrotizing"]
#3	((severe* or acute*) near/3 pancreatitis*).ti,ab
#4	#1 or #2 or #3
#5	[mh "Nutritional Support"]
#6	(enteral* or parenteral*).ti,ab
#7	#5 or #6
#8	#4 and #7 in Trials
#9	#8 not (*clinicaltrial*gov* or *who*trialssearch* or *clinicaltrialsregister*eu* or *anzctr*org*au* or *trialregister*nl* or *irct*ir* or *isrctn* or *controlled*trials*com* or *drks*de*):so

B.2 – Studienregister

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: U.S. National Institutes of Health

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

Suchstrategie
AREA[ResultsFirstSubmitDate] NOT MISSING AND AREA[ConditionSearch] pancreatitis

2. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

Anbieter: World Health Organization

- URL: <http://apps.who.int/trialsearch>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

Suchstrategie
pancreatitis (with Results only)



IQWiG-Berichte – Nr. 1171

Zeitpunkt der Ernährung bei akuter Pankreatitis

**Evidenzbericht zur S3-Leitlinie
Klinische Ernährung in der
Gastroenterologie – Pankreas**

Evidenzbericht

Auftrag: V20-06B
Version: 1.0
Stand: 09.08.2021

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Zeitpunkt der Ernährung bei akuter Pankreatitis – Evidenzbericht zur S3-Leitlinie Klinische Ernährung in der Gastroenterologie – Pankreas

Auftraggeber

Bundesministerium für Gesundheit

Datum des Auftrags

18.12.2020

Interne Auftragsnummer

V20-06B

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Dieser Bericht wurde ohne die Beteiligung externer Sachverständiger erstellt.

Für die Inhalte des Berichts ist allein das IQWiG verantwortlich.

Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Ulrike Paschen
- Corinna Kiefer
- Alexandra Korzeczek
- Claudia Mischke
- Dorothea Sow
- Sarah Thys

Schlagwörter

Nahrungszufuhr, Zeitpunkt der Ernährung, Pankreatitis, Systematische Übersicht

Keywords

Nutritional Support, Timing of nutrition, Pancreatitis, Systematic Review

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abbildungsverzeichnis	vii
Abkürzungsverzeichnis	viii
1 Hintergrund	1
2 Fragestellung	2
3 Projektverlauf	3
3.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts	3
3.2 Spezifizierung im Projektverlauf	3
4 Methoden	4
4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien	4
4.1.1 Population.....	4
4.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention	4
4.1.3 Endpunkte.....	4
4.1.4 Studientypen	5
4.1.5 Setting.....	5
4.1.6 Studiendauer.....	5
4.1.7 Publikationssprache.....	5
4.1.8 Publikationszeitraum	5
4.1.9 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss	5
4.1.10 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllten	6
4.2 Informationsbeschaffung	6
4.2.1 Fokussierte Informationsbeschaffung von systematischen Übersichten.....	6
4.2.2 Fokussierte Informationsbeschaffung von Studien	7
4.2.3 Selektion relevanter Studien.....	8
4.3 Informationsdarstellung und Synthese	8
4.3.1 Darstellung der Einzelstudien.....	8
4.3.2 Bewertung der Studienlimitationen (Verzerrungspotenzial).....	9
4.3.3 Metaanalysen.....	9
4.3.4 Bewertung der Qualität der Evidenz	9
4.3.4.1 Abwertung der Qualität der Evidenz	10
4.3.4.2 Aufwertung der Qualität der Evidenz	11

5	Ergebnisse.....	12
5.1	Ergebnisse der Informationsbeschaffung.....	12
5.2	Charakteristika der in die Evidenzdarstellung eingeschlossenen Studien	14
5.3	Übersicht der Endpunkte	22
5.4	Ergebnisse zu Endpunkten.....	23
5.4.1	Ergebnisse zum kritischen Endpunkt Mortalität	24
5.4.2	Ergebnisse zum kritischen Endpunkt Organversagen	27
5.4.3	Ergebnisse zum kritischen Endpunkt Komplikationen	29
5.4.4	Ergebnisse zum wichtigen Endpunkt unerwünschte Ereignisse	32
6	Einordnung des Arbeitsergebnisses	36
7	Literatur	37
8	Studienlisten	40
8.1	Liste der identifizierten systematischen Übersichten	40
8.2	Liste der ausgeschlossenen Publikationen mit Ausschlussgründen	40
Anhang A Bewertung der Studienlimitationen.....		43
Anhang B Bewertung der Qualität der Informationsbeschaffung der berücksichtigten systematischen Übersichten aus der fokussierten Recherche		46
Anhang C Übersicht über Autorenanfragen.....		47
Anhang D Suchstrategien.....		48
D.1	Bibliografische Datenbanken.....	48
D.2	Studienregister	51

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Endpunkte für vergleichende Interventionsstudien und ihre Bewertung.....	5
Tabelle 2: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss.....	6
Tabelle 3: Berücksichtigte systematische Übersicht.....	12
Tabelle 4: Studienpool der Evidenzdarstellung	14
Tabelle 5: Charakteristika der in die Evidenzdarstellung eingeschlossenen Studien	17
Tabelle 6: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien.....	18
Tabelle 7: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in Studien	20
Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulationen.....	21
Tabelle 9: Matrix der Endpunkte	22
Tabelle 10: Evidenzprofil für den kritischen Endpunkt Mortalität – gleiche Ernährungstherapie in beiden Gruppen, Jin 2020.....	24
Tabelle 11: Evidenzprofil für den kritischen Endpunkt Mortalität – unterschiedliche Ernährungstherapien in Prüfinderventions- und Vergleichsgruppe, Bakker 2014.....	25
Tabelle 12: Evidenzprofil für den kritischen Endpunkt Mortalität – unterschiedliche Ernährungstherapien in Prüfinderventions- und Vergleichsgruppe, Stimac 2016	26
Tabelle 13: Evidenzprofil für den kritischen Endpunkt Organversagen – unterschiedliche Ernährungstherapien in Prüfinderventions- und Vergleichsgruppe, Bakker 2014.....	27
Tabelle 14: Evidenzprofil für den kritischen Endpunkt Organversagen – unterschiedliche Ernährungstherapien in Prüfinderventions- und Vergleichsgruppe, Stimac 2016	28
Tabelle 15: Evidenzprofil für den kritischen Endpunkt Komplikationen – gleiche Ernährungstherapie in beiden Gruppen, Jin 2020.....	29
Tabelle 16: Evidenzprofil für den kritischen Endpunkt Komplikationen – unterschiedliche Ernährungstherapien in Prüfinderventions- und Vergleichsgruppe, Bakker 2014.....	30
Tabelle 17: Evidenzprofil für den kritischen Endpunkt Komplikationen – unterschiedliche Ernährungstherapien in Prüfinderventions- und Vergleichsgruppe, Stimac 2016	31
Tabelle 18: Evidenzprofil für den wichtigen Endpunkt unerwünschte Ereignisse – gleiche Ernährungstherapie in beiden Gruppen, Jin 2020.....	32
Tabelle 19: Evidenzprofil für den wichtigen Endpunkt unerwünschte Ereignisse – unterschiedliche Ernährungstherapien in Prüfinderventions- und Vergleichsgruppe, Bakker 2014.....	34
Tabelle 20: Studienlimitationen zum kritischen Endpunkt Mortalität – gleiche Ernährungstherapie in beiden Gruppen, Jin 2020.....	43
Tabelle 21: Studienlimitationen zum kritischen Endpunkt Mortalität – unterschiedliche Ernährungstherapien in Prüfinderventions- und Vergleichsgruppe, Bakker 2014 und Stimac 2016	43
Tabelle 22: Studienlimitationen zum kritischen Endpunkt Organversagen – unterschiedliche Ernährungstherapien in Prüfinderventions- und Vergleichsgruppe, Bakker 2014 und Stimac 2016.....	44

Tabelle 23: Studienlimitationen zum kritischen Endpunkt Komplikationen – gleiche Ernährungstherapie in beiden Gruppen, Jin 2020.....	44
Tabelle 24: Studienlimitationen zum kritischen Endpunkt Komplikationen – unterschiedliche Ernährungstherapien in Prüfinterventions- und Vergleichsgruppe, Bakker 2014 und Stimac 2016.....	45
Tabelle 25: Studienlimitationen zum wichtigen Endpunkt unerwünschte Ereignisse – gleiche Ernährungstherapie in beiden Gruppen, Jin 2020.....	45
Tabelle 26: Studienlimitationen zum kritischen Endpunkt unerwünschte Ereignisse – unterschiedliche Ernährungstherapien in Prüfinterventions- und Vergleichsgruppe, Bakker 2014.....	45
Tabelle 27: Bewertung der Informationsbeschaffung zur systematischen Übersicht NICE 2020.....	46
Tabelle 28: Übersicht über Autorenanfragen.....	47

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Ergebnis der Informationsbeschaffung	13

Konsultationssfassung 2024

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AHRQ	Agency for Healthcare Research and Quality
APACHE	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
CT	Computertomografie
DGEM	Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin e. V.
DVG	Digitale-Versorgung-Gesetz
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (Bewertung von Empfehlungen, Entwicklung und Auswertung)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
PICO	Population Intervention Comparison Outcome (Akronym für Studienteilnehmer, Interventionsgruppe, Vergleichsgruppe, Endpunkt)
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)

1 Hintergrund

Auf Basis des am 01.01.2020 in Kraft getretenen Digitale-Versorgung-Gesetzes (DVG) kann die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) dem Bundesministerium für Gesundheit (BMG) Leitlinien vorschlagen, bei denen das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) gemäß SGB V (§§ 139a Abs. 3 Nr. 3, 139b Abs. 6) deren Entwicklung oder Aktualisierung mit Evidenzrecherchen unterstützen soll [1].

Der vorliegende Auftrag umfasst die Beantwortung von Fragestellungen zur Aktualisierung der interdisziplinären S3-Leitlinie „Klinische Ernährung in der Gastroenterologie – Pankreas“ (Registernummer der AWMF: 073/025) [2].

2 Fragestellung

Folgende Fragestellung wird untersucht:

- Darstellung der Evidenz bezüglich der Effekte einer Ernährungstherapie mit Beginn vor Ablauf der ersten 48 Stunden ab Krankenhausaufnahme im Vergleich zu einer Ernährungstherapie mit Beginn zu einem späteren Zeitpunkt bei Patientinnen und Patienten mit schwerer akuter Pankreatitis

Konsultationssfassung 2024

3 Projektverlauf

3.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts

Das IQWiG wurde am 18.12.2020 vom BMG beauftragt, die Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin e. V. (DGEM) bei der Aktualisierung einer interdisziplinären S3-Leitlinie „Klinische Ernährung in der Gastroenterologie – Pankreas“ [2] zu unterstützen.

Insgesamt wurden 5 Population-Intervention-Comparison-Outcome(PICO)-Fragen von den Leitlinienkoordinatorinnen und Leitlinienkoordinatoren in Abstimmung mit Patientenvertreterinnen und Patientenvertretern und mit Beratung durch die AWMF formuliert, zu denen das IQWiG jeweils auf Basis einer Projektskizze einen Evidenzbericht erstellt hat. Die Projektbearbeitung im IQWiG begann mit dem Kick-off-Treffen, an dem die Leitlinienkoordinatorinnen und -koordinatoren, eine Ansprechpartnerin der AWMF und das IQWiG teilnahmen. Das Kick-off fand am 11.02.2021 statt. Diese Evidenzberichte wurden an die Koordinatorinnen und Koordinatoren der Leitlinienerstellung sowie an die zuständige Ansprechpartnerin für die Leitlinie bei der AWMF übermittelt.

Nach Abschluss aller Evidenzberichte für diesen Auftrag wurden diese gemeinsam an das BMG übermittelt und 4 Wochen später auf der Website des IQWiG veröffentlicht.

3.2 Spezifizierung im Projektverlauf

Abschnitt 4.1.1: Spezifizierung bezüglich der Klassifikation der schweren akuten Pankreatitis.

Abschnitt 4.3.4.1: Die Kriterien zur Abwertung wegen fehlender Genauigkeit wurden in Hinblick auf die Fallzahl und die Lage und Breite des 95 %-Konfidenzintervalls konkretisiert.

4 Methoden

Der vorliegende Evidenzbericht zielte darauf ab, die PICO-Fragestellung durch die Darstellung von Evidenzprofilen zu beantworten. Die Erstellung der Evidenzprofile erfolgte auf Grundlage der methodischen Vorgaben von Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) [5] und ist konform zu den Allgemeinen Methoden [6].

4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien

4.1.1 Population

In die Evidenzdarstellung wurden Studien mit erwachsenen Patientinnen und Patienten mit schwerer akuter Pankreatitis aufgenommen. Darunter fielen Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer und schwerer akuter Pankreatitis gemäß der überarbeiteten Atlanta-Klassifikation von 2012 [3] sowie mit prognostiziert schwerer akuter Pankreatitis.

4.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention

Die zu prüfende Intervention stellte eine Ernährungstherapie dar, die vor Ablauf der ersten 48 Stunden ab Krankenhausaufnahme beginnt (frühe Ernährung). Die Ernährungstherapie konnte folgende Interventionen umfassen (jeweils einzeln oder frei kombiniert):

- parenterale Ernährung
- enterale Ernährung mittels gastraler oder postpylorischer / jejunaler Sonde
- enterale Ernährung mittels Trinknahrung
- orale Ernährung

Als Vergleichsintervention galt eine Ernährungstherapie, die zu einem späteren Zeitpunkt begann (≥ 48 Stunden ab Krankenhausaufnahme; späte Ernährung).

Es wurden Vergleiche berücksichtigt, die die gleiche Ernährungstherapie untersuchten, sodass sich die Vergleichsgruppen somit allein hinsichtlich des Startzeitpunkts unterschieden. Zusätzlich wurden Vergleiche berücksichtigt, die verschiedene Ernährungstherapien untersuchten, sodass sich die Vergleichsgruppen sowohl hinsichtlich des Startzeitpunkts als auch der Ernährungstherapie unterschieden.

4.1.3 Endpunkte

Die Darstellung der Evidenzgrundlage für eine frühe Ernährungstherapie erfolgte anhand von Endpunkten, die durch die Leitliniengruppe festgelegt und hinsichtlich ihrer Bedeutung für Patientinnen und Patienten mit schwerer akuter Pankreatitis den Kategorien „kritisch für die Entscheidung“ und „wichtig, aber nicht kritisch für die Entscheidung (im Folgenden: wichtig)“ zugeordnet worden sind (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: Endpunkte für vergleichende Interventionsstudien und ihre Bewertung

Zuordnung der Endpunkte	Endpunkte
kritisch für die Entscheidung (Bewertung durch die Leitliniengruppe)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Mortalität ▪ Organversagen ▪ Komplikationen
wichtig (Bewertung durch die Leitliniengruppe)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Mangelernährung ▪ unerwünschte Ereignisse

4.1.4 Studientypen

Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) sind, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt werden, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet. Sie liefern daher die zuverlässigsten Ergebnisse für die Evidenzdarstellung einer medizinischen Intervention.

Für den Evidenzbericht sind in erster Linie RCTs als relevante wissenschaftliche Informationsquelle in die Evidenzdarstellung eingeflossen.

4.1.5 Setting

Eingeschlossen wurden Studien, die im Krankenhaus durchgeführt worden waren.

4.1.6 Studiendauer

Eingeschlossen wurden Studien mit einer Nachbeobachtungszeit nach Beendigung der Intervention von mindestens 30 Tagen.

4.1.7 Publikationssprache

Die Publikation musste in deutscher oder englischer Sprache verfasst sein.

4.1.8 Publikationszeitraum

Hinsichtlich des Publikationszeitraums bestand keine Einschränkung.

4.1.9 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss

In der folgenden Tabelle 2 sind die Kriterien aufgelistet, die Studien erfüllen mussten, um in die Evidenzdarstellung eingeschlossen zu werden.

Tabelle 2: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss

Einschlusskriterien	
E1	Population: erwachsene Patientinnen und Patienten mit schwerer akuter Pankreatitis (siehe auch Abschnitt 4.1.1)
E2	Prüfintervention: frühe Ernährungstherapie (siehe auch Abschnitt 4.1.2)
E3	Vergleichsintervention: späte Ernährungstherapie (siehe auch Abschnitt 4.1.2)
E4	kritische oder wichtige Endpunkte wie in Abschnitt 4.1.3 formuliert
E5	Studientypen: RCTs wie in Abschnitt 4.1.4 formuliert
E6	Setting: Krankenhaus (siehe auch Abschnitt 4.1.5)
E7	Studiendauer: mindestens 30 Tage Nachbeobachtungszeit wie in Abschnitt 4.1.6 definiert
E8	Publikationssprache: Deutsch oder Englisch (siehe auch Abschnitt 4.1.7)
E9	Vollpublikation verfügbar ^a
<p>a. Als Vollpublikation galt in diesem Zusammenhang auch ein Studienbericht gemäß ICH E3 [7] oder ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des CONSORT-Statements [8] genügte und eine Bewertung der Studie ermöglichte, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zur Studienmethodik und zu den Studienergebnissen nicht vertraulich waren.</p> <p>CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; ICH: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>	

4.1.10 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllten

Für die Einschlusskriterien E1 (Population), E2 (Prüfintervention, bezogen auf die Interventionsgruppe der Studie) und E3 (Vergleichsintervention, bezogen auf die Vergleichsgruppe der Studie) reichte es aus, wenn bei mindestens ca. 80 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten diese Kriterien erfüllt waren. Lagen für solche Studien Subgruppenanalysen für Patientinnen und Patienten vor, die die Einschlusskriterien erfüllten, wurde auf diese Analysen zurückgegriffen. Studien, bei denen die Einschlusskriterien E1, E2 und E3 bei weniger als ca. 80 % erfüllt waren, blieben ggf. unberücksichtigt.

4.2 Informationsbeschaffung

4.2.1 Fokussierte Informationsbeschaffung von systematischen Übersichten

Parallel zur Erstellung der Projektskizze erfolgte eine Recherche nach systematischen Übersichten in der Datenbank MEDLINE (umfasst auch die Cochrane Database of Systematic Reviews), HTA Database sowie auf den Websites des National Institute for Health and Care Excellence (NICE) und der Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ). Die Suche fand am 17.02.2021 statt. Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Anhang D.

Die Selektion erfolgte durch 1 Person und wurde anschließend von einer 2. Person überprüft. Diskrepanzen wurden durch Diskussion zwischen beiden aufgelöst.

Es wurde geprüft, ob mindestens 1 hochwertige und aktuelle systematische Übersicht infrage kam, deren Informationsbeschaffung als Grundlage für die Evidenzdarstellung verwendet werden konnte. Dafür erfolgte eine Bewertung der Qualität der Informationsbeschaffung dieser systematischen Übersicht(en). Konnte mindestens 1 diesbezüglich hochwertige und aktuelle Übersicht identifiziert werden, wurden die zugrunde liegenden Studien beziehungsweise Dokumente von 1 Person auf deren Relevanz für die vorliegende Evidenzdarstellung geprüft und das Ergebnis wurde von einer 2. Person überprüft. Bewertungen der Studienlimitationen bzw. der Studienqualität der eingeschlossenen Studien oder die Datenextraktion aus den systematischen Übersichten wurde nicht übernommen.

Die finale Entscheidung, welche systematische(n) Übersicht(en) für die Evidenzdarstellung herangezogen wurde(n), erfolgte nach Erstellung der Projektskizze anhand der darin festgelegten Kriterien.

4.2.2 Fokussierte Informationsbeschaffung von Studien

Da 1 systematische Übersicht als Basis für die Informationsbeschaffung des Evidenzberichts verwendet werden konnte, wurde diese für den von der Übersicht abgedeckten Zeitraum herangezogen. Die Informationsbeschaffung wurde ergänzt um eine systematische Recherche nach relevanten Studien beziehungsweise Dokumenten für den nicht von der Übersicht abgedeckten Zeitraum.

Bei einer systematischen Recherche nach relevanten Studien beziehungsweise Dokumenten wurden folgende primäre und weitere Informationsquellen sowie Suchtechniken berücksichtigt:

Primäre Informationsquellen

- bibliografische Datenbanken
 - MEDLINE
 - Cochrane Central Register of Controlled Trials
- Studienregister (es erfolgte eine Einschränkung auf Studienergebnisse)
 - U.S. National Institutes of Health. ClinicalTrials.gov
 - World Health Organization. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

Weitere Informationsquellen und Suchtechniken

- Anwendung weiterer Suchtechniken
 - Sichten von Referenzlisten identifizierter systematischer Übersichten
- Autorenanfragen

4.2.3 Selektion relevanter Studien

Selektion relevanter Studien bzw. Dokumente aus den Ergebnissen der bibliografischen Recherche

Die in bibliografischen Datenbanken identifizierten Treffer wurden in einem 1. Schritt anhand ihres Titels und, sofern vorhanden, Abstracts in Bezug auf ihre potenzielle Relevanz bezüglich der Einschlusskriterien bewertet. Als potenziell relevant erachtete Dokumente wurden in einem 2. Schritt anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft. Beide Schritte erfolgten durch 2 Personen unabhängig voneinander. Diskrepanzen wurden durch Diskussion zwischen beiden aufgelöst.

Selektion relevanter Studien bzw. Dokumente aus weiteren Informationsquellen

Rechercheergebnisse aus den folgenden Informationsquellen wurden von 1 Person auf Studien gesichtet:

- Studienregister
- Referenzlisten identifizierter systematischer Übersichten

Die identifizierten Studien wurden dann auf ihre Relevanz geprüft. Der gesamte Prozess wurde anschließend von einer 2. Person überprüft. Sofern in einem der genannten Selektionsschritte Diskrepanzen auftraten, wurden diese jeweils durch Diskussion zwischen beiden aufgelöst.

4.3 Informationsdarstellung und Synthese

4.3.1 Darstellung der Einzelstudien

Alle für den Evidenzbericht notwendigen Informationen wurden aus den Unterlagen zu den eingeschlossenen Studien in standardisierte Tabellen extrahiert. Ergaben sich im Abgleich der Informationen aus unterschiedlichen Dokumenten zu einer Studie (aber auch aus multiplen Angaben zu einem Aspekt innerhalb eines Dokuments selbst) Diskrepanzen, die auf die Interpretation der Ergebnisse erheblichen Einfluss haben könnten, wurde dies an den entsprechenden Stellen des Berichts dargestellt.

Die Extraktion erfolgte durch 1 Person und wurde von einer 2. Person auf Grundlage der Studien kontrolliert.

Die Ergebnisse zu den in den Studien berichteten kritischen und wichtigen Endpunkten werden im Bericht vergleichend beschrieben.

Die Bewertung des Einflusses der Studienlimitationen auf die berichtsrelevanten Ergebnisse wird in Abschnitt 4.3.2 endpunktspezifisch pro Studie beschrieben. Anschließend wurden die Informationen zu den ausgewählten Endpunkten in Evidenzprofilen zusammengeführt und analysiert [9]. Wenn möglich wurden über die Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien hinaus die in den Abschnitten 4.3.3 und 4.3.4 beschriebenen Verfahren eingesetzt.

Ergebnisse konnten ggf. im Evidenzbericht unberücksichtigt bleiben, wenn ein großer Anteil der in die Auswertung eigentlich einzuschließenden Personen nicht in der Auswertung berücksichtigt worden war. Für die Entscheidung hierüber wurde sich an einem Anteil von ca. 70 % orientiert, der in der Auswertung mindestens berücksichtigt werden sollte.

Die Ergebnisse konnten ggf. auch dann unberücksichtigt bleiben, wenn der Unterschied der Anteile nicht berücksichtigter Personen zwischen den Gruppen sehr groß war. Als Orientierung für die Entscheidung diente ein Unterschied von 15 Prozentpunkten.

4.3.2 Bewertung der Studienlimitationen (Verzerrungspotenzial)

Der Einfluss möglicher Studienlimitationen auf die Ergebnisse wurde endpunktspezifisch pro Studie insbesondere anhand folgender Kriterien bewertet:

- adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung
- Umsetzung des Intention-to-treat(ITT)-Prinzips
- ergebnisunabhängige Berichterstattung

4.3.3 Metaanalysen

Metaanalysen kamen nicht zur Anwendung.

4.3.4 Bewertung der Qualität der Evidenz

Alle für den Evidenzbericht relevanten Ergebnisse wurden hinsichtlich der Beeinflussung durch Studienlimitationen, des Risikos von Publikationsbias, der Genauigkeit und Konsistenz der Effekte, der Übertragbarkeit und ggf. Aspekten zur Aufwertung der Qualität der Evidenz überprüft. Für jeden für die Entscheidung kritischen und wichtigen Endpunkt wurde eine endpunktbezogene studienübergreifende Aussage zur Qualität der Evidenz in 4 Abstufungen bezüglich der jeweiligen Aussagesicherheit getroffen und diese in eine der Stufen hohe, moderate, niedrige und sehr niedrige Qualität der Evidenz entsprechend der GRADE-Guideline eingeteilt [10,11]:

- Eine hohe Qualität der Evidenz bedeutet, dass der wahre Effekt sehr sicher nahe bei dem Effektschätzer liegt.
- Eine moderate Qualität der Evidenz bedeutet, dass der wahre Effekt wahrscheinlich nahe bei dem Effektschätzer ist, aber die Möglichkeit besteht, dass er relevant verschieden ist.
- Eine niedrige Qualität der Evidenz bedeutet, dass der wahre Effekt durchaus relevant verschieden zum Effektschätzer sein kann.
- Eine sehr niedrige Qualität der Evidenz bedeutet, dass der wahre Effekt wahrscheinlich relevant verschieden vom Effektschätzer ist.

Die Bewertung erfolgte durch 2 Personen unabhängig voneinander. Diskrepanzen wurden durch Diskussion zwischen beiden aufgelöst.

Ergebnissen aus RCTs wird im 1. Bewertungsschritt eine hohe, Ergebnissen aus Beobachtungsstudien eine geringe Qualität der Evidenz attestiert [10]. Von dieser rein designbedingten Einschätzung ausgehend, wurde bei Studienlimitationen, einem Risiko von Publikationsbias, fehlender Genauigkeit der Effekte, inkonsistenten Effekten oder eingeschränkter Übertragbarkeit die Qualität der Evidenz abgewertet und bei (sehr) großen Effekten, einer Dosis-Wirkungs-Beziehung oder, wenn die Berücksichtigung aller potenziellen Confounder zu einer Effekterhöhung / Verstärkung des beobachteten Ergebnisses führen würde, aufgewertet. Unterstützend für diese Bewertungsschritte sollten Sensitivitätsanalysen durchgeführt werden. Alle Ab- und Aufwertungen der Qualität der Evidenz wurden durch Fußnoten gekennzeichnet.

4.3.4.1 Abwertung der Qualität der Evidenz

A: Studienlimitationen

Die Qualität der Evidenz wurde aufgrund von schwerwiegenden oder sehr schwerwiegenden Studienlimitationen um 1 oder 2 Stufen abgewertet, wenn starke Limitierungen in einem oder mehreren der in Abschnitt 4.3.2 genannten Kriterien das Vertrauen in die Effektschätzung beeinträchtigten. Die endpunktbezogene studienübergreifende Bewertung der Studienlimitationen erfolgte unter Berücksichtigung des Einflusses der einzelnen Studien auf die Effektschätzung für jeden Endpunkt. Gründe für eine Abwertung wurden transparent beschrieben [12].

B: Inkonsistente (heterogene) Effekte

Dieses Kriterium kam für diesen Evidenzbericht nicht zur Anwendung, da jeweils nur 1 Studie pro Vergleich und Endpunkt vorlag.

C: Indirektheit

Die Qualität der Evidenz sollte bei starken oder sehr starken Einschränkungen der Übertragbarkeit um 1 oder 2 Stufen abgewertet werden. Eine eingeschränkte Übertragbarkeit konnte auf Abweichungen zwischen dem PICO und den Einschlusskriterien der Studien basieren [13].

D: Publikationsbias

Die Qualität der Evidenz sollte um 1 oder 2 Stufen abgewertet werden, wenn ein Publikationsbias wahrscheinlich oder sehr wahrscheinlich war.

Kriterien für die Annahme eines Publikationsbias umfassten eine Evidenzgrundlage, die vorrangig auf kleinen Studien und wenigen Ereignissen beruhte, einen beobachteten Zusammenhang zwischen Größe der Effektschätzung und Studiengröße (oder Genauigkeit der Effekte) zeigte, Studienabbrüche auf der Grundlage von hohen Effektschätzungen aufwies oder Auffälligkeiten in der gesichteten Datenlage erkennen ließ [14].

E: Fehlende Genauigkeit der Effekte

Die Qualität der Evidenz wurde wegen geringer oder sehr geringer Genauigkeit der Effekte um 1 oder 2 Stufen abgewertet. Maßgeblich hierfür waren die Lage und Breite des 95 %-Konfidenzintervalls. Außerdem konnten sehr kleine Fallzahlen zu einer Abwertung wegen fehlender Genauigkeit führen [4]. Bei ausreichender Patientenzahl wurde regelhaft nicht abgewertet, wenn der Nulleffekt nicht vom Konfidenzintervall des Effekts überlappt wurde.

Überdeckte das Konfidenzintervall einen großen Effekt und gleichzeitig auch den Nulleffekt, so erfolgte eine Abwertung wegen fehlender Präzision. Bei binären Daten wurde unter einem großen Effekt eine Halbierung oder eine Verdopplung des relativen Effekts verstanden. Bei stetigen Daten wurde von einem großen Effekt ausgegangen, wenn das Konfidenzintervall für eine standardisierte Mittelwertdifferenz (z. B. Hedges' g) die Grenze 0,5 oder $-0,5$ umfasste. In diesen Fällen sollte eine Abwertung wegen fehlender Genauigkeit um 1 Stufe in Betracht gezogen werden. Eine Abwertung um 2 Stufen wurde in den Fällen in Betracht gezogen, in denen die zuvor genannten Konfidenzintervallgrenzen besonders deutlich überschritten waren.

4.3.4.2 Aufwertung der Qualität der Evidenz**A: Große Effekte**

Die Qualität der Evidenz wird in methodisch guten nicht randomisierten Interventionsstudien bei großen bzw. sehr großen Effekten um 1 oder 2 Stufen aufgewertet. Eine Aufwertung um 1 Stufe war bei großen Effekten möglich, wenn beispielsweise das relative Risiko zwischen 2 und 5 bzw. zwischen 0,2 und 0,5 lag, ohne dass plausible Confounder diesen Effekt verringern könnten. Eine Aufwertung um 1 weitere Stufe konnte bei sehr großen Effekten erfolgen, wenn beispielsweise das relative Risiko über 5 bzw. unter 0,2 lag, keine relevanten Verzerrungsrisiken vorlagen und die Effekte präzise (mit hinreichend schmalen Konfidenzintervallen) geschätzt werden konnten [15].

B: Dosis-Wirkungs-Beziehung

Die Qualität der Evidenz sollte bei einer Dosis-Wirkungs-Beziehung aufgewertet werden [15].

C: Confounding

Die Qualität der Evidenz sollte bei einer möglichen Verstärkung des beobachteten Ergebnisses bei Berücksichtigung aller potenziellen Confounder oder Verzerrungsquellen aufgewertet werden [15].

5 Ergebnisse

5.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Von den 7 identifizierten systematischen Übersichten (siehe Abschnitt 8.1) wurde 1 systematische Übersicht (siehe Tabelle 3) als ausreichend aktuell und hochwertig bewertet und zum Zweck der Identifizierung von Studien berücksichtigt. Die Bewertung der Qualität der Informationsbeschaffung dieser systematischen Übersicht findet sich in Anhang B.

Tabelle 3: Berücksichtigte systematische Übersicht

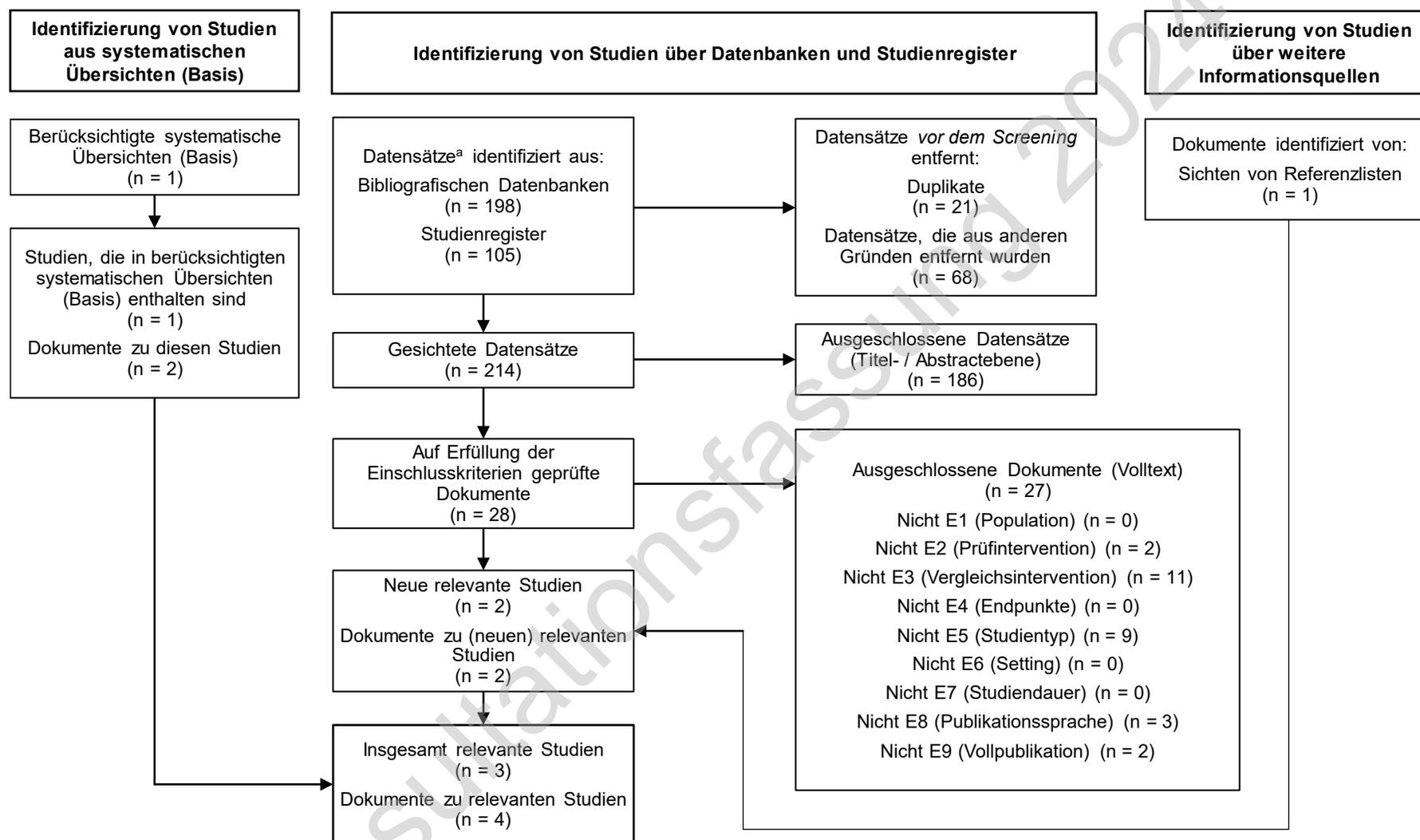
Dokument	Vollpublikation
NICE 2020	ja [16]

Auf Basis des Kapitels 12 dieser systematischen Übersicht wurde 1 Studie für den Vergleich frühe versus späte Ernährung identifiziert, für die daraufhin geprüft wurde, inwieweit sie die Einschlusskriterien dieses Berichts erfüllt. Es erfolgte eine ergänzende fokussierte Suche nach Studien in bibliografischen Datenbanken für den Zeitraum (ab 2017), der nicht durch die berücksichtigte systematische Übersicht abgedeckt war. Für alle weiteren Informationsquellen wurde ohne zeitliche Beschränkung (siehe Abschnitt 4.1.6) gesucht.

Abbildung 1 zeigt das Ergebnis der Informationsbeschaffung inklusive Studienselektion gemäß den Kriterien für den Studieneinschluss. Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken (letzte Suche am 19.03.2021) und für die in Studienregistern (letzte Suche am 15.04.2021) sind in Anhang D dargestellt.

Die Referenzen der als Volltexte geprüften, jedoch ausgeschlossenen Treffer finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Abschnitt 8.2.

Details zu der gestellten Autorenanfrage finden sich in Anhang C.



a. Datensatz: Titel oder Abstract (oder beides) einer Studie, der in einer Datenbank oder auf einer Website indiziert ist (z. B. Titel oder Abstract, der in MEDLINE indiziert ist)

Abbildung 1: Ergebnis der Informationsbeschaffung

Resultierender Studienpool

Durch die verschiedenen Rechenschritte konnten insgesamt 3 relevante Studien identifiziert werden (siehe auch Tabelle 4).

Tabelle 4: Studienpool der Evidenzdarstellung

Studie	Verfügbare Dokumente	
	Vollpublikation (in Fachzeitschriften)	Ergebnisbericht aus Studienregistern
Gleiche Ernährungstherapie in beiden Gruppen		
Jin 2020	ja [17]	nein
Unterschiedliche Ernährungstherapien in Prüfinterventions- und Vergleichsgruppe		
Bakker 2014	ja [18,19]	nein
Stimac 2016	ja [20]	nein

5.2 Charakteristika der in die Evidenzdarstellung eingeschlossenen Studien

Studiendesign und Studienpopulationen

In diesem Abschnitt werden die eingeschlossenen Studien einschließlich der wesentlichen Ein- und Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten sowie die Studienpopulationen charakterisiert.

Alle 3 Studien schlossen jeweils ungefähr 200 Patientinnen und Patienten ein. Die Dauer der Nachbeobachtung unterschied sich deutlich: In Jin 2020 und Stimac 2016 betrug sie jeweils etwa 4 Wochen, in Bakker 2014 dagegen 6 Monate.

Vergleich mit gleicher Ernährungstherapie in beiden Gruppen

In Jin 2020 wurde ein Vergleich untersucht, bei dem in beiden Gruppen die gleiche Ernährungstherapie angewendet wurde und sich die Gruppen somit allein hinsichtlich des Startzeitpunkts der Ernährungstherapie unterschieden (siehe Tabelle 5). Dabei ist unklar, wie groß der Abstand des Ernährungsbeginns zwischen den Gruppen war. Es gab keinen Mindestabstand (vergleiche Tabelle 5).

Vergleiche mit unterschiedlichen Ernährungstherapien in Prüfinterventions- und Vergleichsgruppe

In den beiden anderen Studien wurden jeweils Vergleiche untersucht, bei denen sich die Gruppen sowohl hinsichtlich des Startzeitpunkts der Ernährungstherapie als auch hinsichtlich der Ernährungstherapie unterschieden (Bakker 2014 und Stimac 2016). Gemeinsam war beiden Studien, dass die Patientinnen und Patienten in der Gruppe mit einem frühen Beginn der Ernährungstherapie (zunächst) enteral mittels nasojejunaler Sonde und in der Gruppe mit einem späten Beginn der Ernährungstherapie (bevorzugt) oral ernährt wurden (siehe Tabelle 5). Der Mindestabstand zwischen dem frühen und späten Beginn der Ernährungstherapie betrug in beiden Studien 1 Tag. Zum tatsächlichen Abstand des Ernährungsbeginns zwischen den Gruppen gab es weder in Bakker 2014 noch in Stimac 2016 Angaben.

Deutliche Unterschiede zwischen Bakker 2014 und Stimac 2016 zeigten sich jedoch bezüglich des Beginns der Ernährungstherapie in beiden Interventionsgruppen (sowohl hinsichtlich des geplanten Startzeitraums als auch des medianen Startzeitpunkts) sowie der Art und Weise, mit der die orale Ernährung (als Bestandteil der Ernährungstherapie) in den beiden Interventionsgruppen wiederaufgenommen wurde (siehe Tabelle 6). In Bakker 2014 begann die Ernährungstherapie in beiden Gruppen jeweils etwa 1 Tag später als in Stimac 2016. In Bakker 2014 begann die Wiederaufnahme der oralen Ernährung ausschließlich in der Vergleichsgruppe zu einem definierten Zeitpunkt, wobei die Patientinnen und Patienten nach Belieben flüssige und feste Nahrung zu sich nehmen konnten, während in der Prüfinterventionsgruppe lediglich festgelegt war, dass die Wiederaufnahme der oralen Ernährung schrittweise und nach Einschätzung der Verträglichkeit erfolgen sollte. Dagegen startete in Stimac 2016 die Wiederaufnahme der oralen Ernährung in beiden Gruppen zeitgleich schrittweise nach einem festgelegten Schema.

Standardbehandlung

In allen 3 Studien erfolgte (während der ersten Tage im Krankenhaus) eine intravenöse Flüssigkeitszufuhr – entsprechend dem individuellen Flüssigkeitsbedarf der Patientinnen und Patienten – und es wurde innerhalb der ersten Woche im Krankenhaus eine abdominale Bildgebung (Computertomografie [CT] mit Kontrastmittel oder Ultraschall) durchgeführt. Dagegen unterschieden sich die 3 Studien hinsichtlich der Antibiotikagabe: In Stimac 2016 erhielten alle Patientinnen und Patienten während der ersten 10 Tage im Krankenhaus eine Antibiotikaphylaxe, in Jin 2020 erfolgte eine Antibiotikaphylaxe in indizierten Fällen (keine weiteren Angaben), während in Bakker 2014 Antibiotika ausschließlich entsprechend dem Ergebnis einer Blutkultur gegeben wurden (siehe Tabelle 6).

Krankheitsschwere und Zeitpunkt der Erkrankung

In Jin 2020 wurden ausschließlich Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer und schwerer akuter Pankreatitis eingeschlossen (Definition gemäß der überarbeiteten Atlanta-Klassifikation von 2012 [3]). Der mittlere APACHE(Acute Physiology and Chronic Health Evaluation)-II-Score unter Berücksichtigung des mittleren Alters war in etwa vergleichbar mit dem APACHE-II-Score von Bakker 2014¹, die Patientinnen und Patienten mit prognostizierter schwerer akuter Pankreatitis einschlossen (siehe Tabelle 8). Der Abstand zwischen dem Auftreten der ersten Symptome einer akuten Pankreatitis und der Aufnahme in das Krankenhaus, in dem die Studie durchgeführt wurde, war kein Einschlusskriterium und wurde auch nicht berichtet. Die schwere akute Pankreatitis war definiert als ein Organversagen, das länger als 2 Tage andauerte. Gleichzeitig bestand die Prüfintervention in einer Ernährungstherapie, die vor Ablauf der ersten 48 Stunden ab Krankenhausaufnahme begann. Daher ist davon auszugehen, dass die Patientinnen und Patienten mit schwerer akuter Pankreatitis in Jin 2020 bereits vor der Aufnahme in das Studienkrankenhaus diagnostiziert und behandelt worden waren, also der

¹ Das Alter von Patientinnen und Patienten geht folgendermaßen in den APACHE-II-Score ein:

≤ 44 Jahre = 0 Punkte, 45 bis 54 Jahre = 2 Punkte, 55 bis 64 Jahre = 3 Punkte, 65 bis 74 Jahre = 5 Punkte, ≥ 75 Jahre = 6 Punkte [21].

Abstand zwischen dem Auftreten erster Symptome einer akuten Pankreatitis und der Aufnahme in das Studienkrankenhaus mehrere Tage betragen haben muss. Dagegen wurden in Bakker 2014 und Stimac 2016 Patientinnen und Patienten mit einer prognostiziert schweren akuten Pankreatitis ausschließlich innerhalb der ersten Tage der Erkrankung eingeschlossen. In beiden Studien war der tatsächliche Abstand zwischen Symptombeginn und Krankenhausaufnahme bei den meisten Patienten deutlich geringer als der geplante Abstand (96 bzw. 72 Stunden zwischen Symptombeginn und Krankenhausaufnahme; siehe Tabelle 7) und betrug jeweils weniger als 24 Stunden (siehe Tabelle 5).

Die mittleren APACHE-II-Scores der Patientinnen und Patienten der 3 Studien unterschieden sich nicht gravierend (siehe Tabelle 8).

Sonstige Patientencharakteristika

In allen 3 Studien wurden mehr Männer als Frauen eingeschlossen und die (meisten) Patientinnen und Patienten wiesen ein (leichtes) Übergewicht auf. Hinsichtlich des Alters gab es dagegen deutliche Unterschiede: Die Patientinnen und Patienten in Jin 2020 waren mit einem mittleren Alter von etwa 47 Jahren ungefähr 20 Jahre jünger als die Patientinnen und Patienten in Bakker 2014 und Stimac 2016 mit einem mittleren bzw. medianen Alter von etwa 65 bzw. 70 Jahren (siehe Tabelle 8).

Tabelle 5: Charakteristika der in die Evidenzdarstellung eingeschlossenen Studien

Studie	Studien- design	Patientenzahl (randomisiert) N	Intervention	Vergleich	Ort und Zeitraum der Durchführung	Dauer der Nach- beobachtung
Gleiche Ernährungstherapie in beiden Gruppen						
Frühe versus späte enterale Ernährung mittels nasojejunaler Sonde						
Jin 2020	RCT	I: 91 C: 88	<u>Beginn der Ernährungstherapie:</u> < 48 h ab Krankenhausaufnahme <u>Art der Ernährung:</u> nasojejunale Sonde	<u>Beginn der Ernährungstherapie:</u> > 48 h ab Krankenhausaufnahme <u>Art der Ernährung:</u> nasojejunale Sonde	China 2014 bis 2016	28 bis 30 Tage
Unterschiedliche Ernährungstherapien in Prüfinterventions- und Vergleichsgruppe						
Frühe enterale Ernährung mittels Sonde versus späte orale Ernährung / bei Bedarf enterale Ernährung						
Bakker 2014	RCT	I: 102 C: 106	<u>Beginn der Ernährungstherapie:</u> < 48 h ab Krankenhausaufnahme ^a <u>Art der Ernährung:</u> nasojejunale Sonde	<u>Beginn der Ernährungstherapie:</u> > 72 h ab Krankenhausaufnahme ^b <u>Art der Ernährung:</u> oral / nasojejunale Sonde nach Bedarf	Niederlande 2008 bis 2012	6 Monate
Frühe enterale Ernährung mittels Sonde plus späte orale Ernährung versus späte orale Ernährung						
Stimac 2016	RCT	I: 107 C: 107	<u>Beginn der Ernährungstherapie:</u> < 24 h ab Krankenhausaufnahme ^c <u>Art der Ernährung:</u> nasojejunale Sonde, > 48 h oral	<u>Beginn der Ernährungstherapie:</u> > 48 h ab Krankenhausaufnahme <u>Art der Ernährung:</u> oral	Kroatien 2007 bis 2012	4 Wochen
a. Median (IQR) in Stunden: 23 (18; 27) ab Krankenhausaufnahme bzw. 41 (27; 54) ab Auftreten der ersten Symptome einer akuten Pankreatitis. b. Median (IQR) in Stunden: 72 (69; 79) ab Krankenhausaufnahme bzw. 91 (77; 117) ab Auftreten der ersten Symptome einer akuten Pankreatitis. c. Median (Spannweite) in Stunden: 4 (0,5; 14) ab Krankenhausaufnahme bzw. 11 (6; 36) ab Auftreten der ersten Symptome einer akuten Pankreatitis. C: Vergleichsgruppe; h: Stunde; I: Prüfinterventionsgruppe; IQR: Interquartilsregion; N: Anzahl; RCT: randomisierte kontrollierte Studie						

Tabelle 6: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich	Standardbehandlung in beiden Gruppen
Gleiche Ernährungstherapie in beiden Gruppen			
Frühe versus späte enterale Ernährung mittels nasojejunaler Sonde			
Jin 2020	<u>Beginn der Ernährungstherapie:</u> < 48 h ab KH	<u>Beginn der Ernährungstherapie:</u> > 48 h ab KH	<u>Intravenöse Flüssigkeitszufuhr:</u> entsprechend dem individuellen Flüssigkeitsbedarf
	<u>Art der Ernährung zu Beginn der Ernährungstherapie:</u> nasojejunale Sonde	<u>Art der Ernährung zu Beginn der Ernährungstherapie:</u> nasojejunale Sonde	<u>Bildgebung:</u> am 5. Tag nach KH abdominaler US und abdominales CT, wenn im abdominalen US die AP nicht ausreichend dargestellt werden konnte oder Komplikationen gefunden wurden
	<u>Wiederaufnahme der oralen Ernährung:</u> ▪ Beginn: k. A. ▪ Art und Weise: k. A.	<u>Wiederaufnahme der oralen Ernährung:</u> ▪ Beginn: k. A. ▪ Art und Weise: k. A.	<u>Antibiotikagabe:</u> Antibiotikaprophylaxe in indizierten Fällen (keine weiteren Angaben)
Unterschiedliche Ernährungstherapien in Prüflinterventions- und Vergleichsgruppe			
Frühe enterale Ernährung mittels Sonde versus späte orale Ernährung / bei Bedarf enterale Ernährung mittels Sonde			
Bakker 2014	<u>Beginn der Ernährungstherapie:</u> < 48 h ab KH	<u>Beginn der Ernährungstherapie:</u> > 72 h ab KH	<u>Intravenöse Flüssigkeitszufuhr:</u> ab KH entsprechend dem individuellen Flüssigkeitsbedarf
	<u>Art der Ernährung zu Beginn der Ernährungstherapie:</u> nasojejunale Sonde	<u>Art der Ernährung zu Beginn der Ernährungstherapie:</u> oral / nasojejunale Sonde nach Bedarf ^a	<u>Bildgebung:</u> abdominales CT mit Kontrastmittel zwischen dem 5. und 7. Tag nach KH
	<u>Wiederaufnahme der oralen Ernährung:</u> ▪ Beginn: kein fester Zeitpunkt, nach Einschätzung der behandelnden Personen ▪ Art und Weise: schrittweise (keine weiteren Angaben)	<u>Wiederaufnahme der oralen Ernährung:</u> ▪ Beginn: > 72 h ab KH ▪ Art und Weise: nach Belieben	<u>Antibiotikagabe:</u> basierend auf Blutkulturergebnissen, keine Antibiotikaprophylaxe bei nekrotisierender Pankreatitis

Tabelle 6: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich	Standardbehandlung in beiden Gruppen
Frühe enterale Ernährung mittels Sonde plus späte orale Ernährung versus späte orale Ernährung			
Stimac 2016	<u>Beginn der Ernährungstherapie:</u> < 24 h ab KH <u>Art der Ernährung zu Beginn der Ernährungstherapie:</u> nasojejunale Sonde <u>Wiederaufnahme der oralen Ernährung:</u> ▪ Beginn: > 48 h ab KH ▪ Art und Weise: ▫ ab dem 3. Tag nach KH klare Flüssigkeiten ▫ ab dem 5. Tag nach KH Low-Fat-Diät	<u>Beginn der Ernährungstherapie:</u> > 48 h ab KH <u>Art der Ernährung zu Beginn der Ernährungstherapie:</u> oral <u>Wiederaufnahme der oralen Ernährung:</u> ▪ Beginn: > 48 h ab KH ▪ Art und Weise: ▫ ab dem 3. Tag ab KH klare Flüssigkeiten ▫ ab dem 5. Tag ab KH Low-Fat-Diät	<u>Intravenöse Flüssigkeitszufuhr:</u> ab KH entsprechend dem individuellen Flüssigkeitsbedarf <u>Bildgebung:</u> abdominales CT mit Kontrastmittel zwischen dem 3. und 7. Tag nach KH <u>Antibiotikagabe:</u> Antibiotikaphylaxe mit Imipenem 500 mg intravenös 3-mal/Tag während der ersten 10 Tage
a. Start der enteralen Ernährung mittels nasojejunaler Sonde: bei Vorliegen von Organversagen 72 h nach KH (Start: kurz nach Ablauf von 72 h nach KH) oder wenn orale Nahrung nicht vertragen wurde (Start: spätestens nach 96 h ab KH)			
AP: akute Pankreatitis; CT: Computertomografie; h: Stunde; k. A.: keine Angaben; KH: Krankenhausaufnahme; US: Ultraschall			

Tabelle 7: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in Studien

Studie	Diagnosestellung der akuten Pankreatitis	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
Gleiche Ernährungstherapie in beiden Gruppen			
Frühe versus späte enterale Ernährung mittels nasojejunaler Sonde			
Jin 2020	<ul style="list-style-type: none"> ▪ akut auftretende Oberbauchschmerzen ▪ Serumamylase oder -lipase > 3-fach über dem Normalwert ▪ Befunde in der Bildgebung konsistent mit AP 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Schweregrad <ul style="list-style-type: none"> ▫ mittelschwere AP: Organversagen < 2 Tage, lokale Komplikationen und / oder Exazerbation einer Begleiterkrankung oder ▫ schwere AP: Organversagen ≥ 2 Tage ▪ VFA ≥ 100 cm² im CT 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ k. A.
Unterschiedliche Ernährungstherapien in Prüflnterventions- und Vergleichsgruppe			
Frühe enterale Ernährung mittels Sonde versus späte orale Ernährung / bei Bedarf enterale Ernährung			
Bakker 2014	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Vorliegen von mindestens 2 der 3 folgenden Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> ▫ typische Bauchschmerzen ▫ Serumamylase oder -lipase > 3-fach über dem oberen Limit des normalen Wertebereichs ▫ charakteristische Befunde in der Bildgebung 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ erste Episode einer AP ▪ prognostiziert schwere AP: <ul style="list-style-type: none"> ▫ APACHE-II-Score ≥ 8 oder ▫ Imrie oder modifizierter Glasgow Score ≥ 3 oder ▫ C-reaktives Protein > 150 mg/l jeweils innerhalb der ersten 24 h ab KH 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ wiederholte AP ▪ chronische Pankreatitis ▪ Pankreatitis wegen ERCP ▪ maligne Tumore ▪ enterale oder parenterale Ernährung zu Hause ▪ Untersuchung mehr als 24 h nach der Vorstellung in einer Notaufnahme (oder Verlegung aus einem anderen Krankenhaus) ▪ Vorstellung in einer Notaufnahme mehr als 96 h nach Auftreten der Symptome
Frühe enterale Ernährung mittels Sonde plus späte orale Ernährung versus späte orale Ernährung			
Stimac 2016	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Serumamylase > 3-fach über dem oberen Limit des normalen Wertebereichs (90 U/l) oder ▪ Serumlipase > 3-fach über dem oberen Limit des normalen Wertebereichs (160 U/l) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ erste Episode einer AP (alle Ätiologien) ▪ Auftreten von Symptomen einer AP innerhalb von 72 h vor KH ▪ prognostiziert schwere AP: <ul style="list-style-type: none"> ▫ APACHE-II-Score ≥ 6 innerhalb der ersten 24 h ab KH 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alter < 18 Jahre
AP: akute Pankreatitis; APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II; CT: Computertomografie; ERCP: endoskopische retrograde Cholangiopankreatikografie; h: Stunde; k. A.: keine Angabe; KH: Krankenhausaufnahme; VFA: viszeraler Fettbereich			

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulationen (mehrseitige Tabelle)

Vergleichskategorie Studie Charakteristika	Intervention (frühe Ernährungsintervention)	Vergleich (späte Ernährungsintervention)
Gleiche Ernährungstherapie in beiden Gruppen		
Jin 2020 – frühe versus späte enterale Ernährung mittels nasojejunaler Sonde		
N	91	88
Alter [Jahre] MW (SD)	48 (14)	46 (12)
Geschlecht [w / m] %	37 / 63	36 / 64
Krankheitsschwere		
APACHE-II-Score ^a MW (SD)	9,3 (3,4)	9,1 (3,5)
CT Severity Index ≥ 6 n (%)	32 (35)	43 (49)
Ernährungszustand		
VFA [cm ²] MW (SD)	133,9 (18,9)	127,8 (28,7)
Studien- / Therapieabbrucher n (%)	k. A.	k. A.
Unterschiedliche Ernährungstherapien in Prüflinterventions- und Vergleichsgruppe		
Bakker 2014 – frühe enterale Ernährung mittels Sonde versus späte orale Ernährung / bei Bedarf enterale Ernährung		
N	101 ^b	104 ^b
Alter [Jahre] MW (SD)	65 (16)	65 (15)
Geschlecht [w / m] %	46 / 54	43 / 57
Krankheitsschwere		
APACHE-II-Score ^c MW (SD)	11 (4)	11 (5)
SIRS n (%)	63 (62)	70 (67)
Ernährungszustand		
BMI [kg/m ²] MW (SD)	29 (5)	27 (5)
Therapieabbrucher n (%)	2 ^d (2)	1 ^e (1)
Stimac 2016 – frühe enterale Ernährung mittels Sonde plus späte orale Ernährung versus späte orale Ernährung		
N	107	107
Alter [Jahre] Median (IQR)	69 (28–88)	72 (26–90)
Geschlecht [w / m] %	41 / 59	47 / 53
Krankheitsschwere		
APACHE-II-Score ^c MW (SD)	9,8 (3,3)	9,7 (4,1)
CT Severity Index MW (SD)	2,6 (2,7)	2,8 (2,8)
SIRS n (%)	62 (58)	66 (62)
Ernährungszustand		
BMI [kg/m ²] MW (SD)	29 (5)	28 (4)
Therapieabbrucher n (%)	6 ^f (6)	0 (0)

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulationen (mehreseitige Tabelle)

Vergleichskategorie Studie Charakteristika	Intervention (frühe Ernährungsintervention)	Vergleich (späte Ernährungsintervention)
a. Bestimmung bei Krankenhausaufnahme b. 3 der 208 (102 plus 106) randomisierten Patientinnen und Patienten wurde wegen einer falschen Diagnose nach der Randomisierung ausgeschlossen. c. Bestimmung innerhalb der ersten 24 Stunden ab Krankenhausaufnahme d. 2 Patientinnen oder Patienten verweigerten die enterale Ernährung. e. 1 Patientin oder 1 Patient wurde parenteral ernährt. f. Bei 6 Patientinnen oder Patienten wurden die nasojejunalen Sonden vorzeitig entfernt. APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II; BMI: Body-Mass-Index; CT: Computertomografie; IQR: Interquartilsregion; k. A.: keine Angaben; m: männlich; MW: Mittelwert; N: Anzahl randomisierter (bzw. eingeschlossener) Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SIRS: systemisches inflammatorisches Response-Syndrom; w: weiblich; VFA: viszeraler Fettbereich		

5.3 Übersicht der Endpunkte

Aus 3 Studien konnten Daten zu kritischen und wichtigen Endpunkten extrahiert werden. Tabelle 9 zeigt die Übersicht der verfügbaren Daten zu Endpunkten aus den eingeschlossenen Studien. In 1 Studie, Jin 2020, wurden Daten zum Endpunkt Organversagen berichtet, diese waren jedoch nicht für die Evidenzsynthese verwertbar, da ausschließlich Auswertungen pro Organ (Herz, Lunge, Niere) berichtet wurden. Zum Endpunkt Mangelernährung wurden in keiner Studie Daten berichtet.

Tabelle 9: Matrix der Endpunkte

Studie	Kritische Endpunkte			Wichtige Endpunkte	
	Mortalität	Organversagen	Komplikationen	Mangelernährung	Unerwünschte Ereignisse
Gleiche Ernährungstherapie in beiden Gruppen					
Frühe versus späte enterale Ernährung mittels nasojejunaler Sonde					
Jin 2020	●	○	●	–	●
Unterschiedliche Ernährungstherapien in Prüfinterventions- und Vergleichsgruppe					
Frühe enterale Ernährung mittels Sonde versus späte orale Ernährung / bei Bedarf enterale Ernährung					
Bakker 2014	●	●	●	–	●
Frühe enterale Ernährung mittels Sonde plus späte orale Ernährung versus späte orale Ernährung					
Stimac 2016	●	●	●	–	–
●: Daten wurden berichtet und waren verwertbar. ○: Daten wurden berichtet, aber waren nicht für den Evidenzbericht verwertbar (siehe Text oberhalb der Tabelle). –: Es wurden keine Daten berichtet (keine weiteren Angaben). / Es wurde der Endpunkt nicht erhoben.					

5.4 Ergebnisse zu Endpunkten

Im Folgenden sind die Ergebnisse der 3 Studien separat nach den Vergleichen dargestellt. Pro Endpunkt sind jeweils zunächst die Ergebnisse der 1 Studie zum Vergleich dargestellt, bei dem die Ernährungstherapie in beiden Gruppen gleich war (Jin 2020, enterale Ernährung mittels nasojejunaler Sonde). Anschließend folgen die Ergebnisse der 2 Studien zu Vergleichen, bei denen sich die Ernährungstherapien zwischen den Gruppen unterschieden: zunächst die Studie zum Vergleich frühe enterale Ernährung mittels Sonde versus späte orale Ernährung / bei Bedarf enterale Ernährung (Bakker 2014), anschließend die Studie zum Vergleich frühe enterale Ernährung mittels Sonde plus späte orale Ernährung versus späte orale Ernährung (Stimac 2016).

5.4.1 Ergebnisse zum kritischen Endpunkt Mortalität

Tabelle 10: Evidenzprofil für den kritischen Endpunkt Mortalität – gleiche Ernährungstherapie in beiden Gruppen, Jin 2020

Faktoren der Qualität der Evidenz							Anzahl der Patienten und Patientinnen mit Ereignis / Anzahl der Patientinnen und Patienten		Basisrisiko in % ^a	Effekt		Qualität der Evidenz ^b
Studien-design; N	Studien-limitationen ^c	Inkonsistenz	Indirektheit	Publikationsbias	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren	[I]	[C]		OR [95 %-KI] ^d	RD [95 %-KI] in %-Punkten ^e	
<p>Frühe versus späte enterale Ernährung mittels nasojejunaler Sonde</p> <p>Interpretation des Effektschätzers: Ein negativer absoluter Effektschätzer bzw. ein Odds Ratio kleiner als 1 bedeuten einen Vorteil für die Interventionsgruppe.</p>												
RCT; 1	sehr schwerwiegend ^f	nicht zutreffend	keine	unentdeckt	sehr schwerwiegend ^g	keine	4/91	5/88	6	0,76 [0,20; 2,94]	-1 [-9; 6]	sehr niedrig
<p>a. Basisrisiko der Vergleichsgruppe der eingeschlossenen Studie, eigene Berechnung b. Unter Qualität der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Qualität der Evidenz verstanden. c. Die Bewertung der Studienlimitationen pro Studie pro Endpunkt ist Anhang A zu entnehmen. d. eigene Berechnung von Effekt und KI (asymptotisch) e. eigene Berechnung von Effekt und KI nach der Wilson-Score-Methode f. Es lagen keine Angaben zur Erzeugung der Randomisierungssequenz sowie zur Verdeckung der Behandlungszuteilung vor. Die Qualität der Evidenz wurde um 2 Kategorien abgewertet. g. Das 95 %-KI des relativen Effekts überdeckt sowohl eine Halbierung als auch eine Verdopplung des Effekts. Die Qualität der Evidenz wurde um 1 Kategorie abgewertet.</p> <p>C: Vergleichsgruppe; I: Prüfinterventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studien; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RD: absolute Risikodifferenz</p>												

Tabelle 11: Evidenzprofil für den kritischen Endpunkt Mortalität – unterschiedliche Ernährungstherapien in Prüflnterventions- und Vergleichsgruppe, Bakker 2014

Faktoren der Qualität der Evidenz							Anzahl der Patienten und Patientinnen mit Ereignis / Anzahl der Patientinnen und Patienten		Basisrisiko in % ^a	Effekt		Qualität der Evidenz ^b
Studien-design; N	Studien-limitationen ^c	Inkonsistenz	Indirektheit	Publikationsbias	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren	[I]	[C]		OR [95 %-KI] ^d	RD [95 %-KI] in %-Punkten ^e	
Frühe enterale Ernährung mittels Sonde versus späte orale Ernährung / enterale Ernährung mittels Sonde bei Bedarf												
Interpretation des Effektschätzers: Ein negativer absoluter Effektschätzer bzw. ein Odds Ratio kleiner als 1 bedeuten einen Vorteil für die Interventionsgruppe.												
RCT; 1	keine	nicht zutreffend	keine	unentdeckt	schwerwiegend ^f	keine	11/101	7/104	7	1,69 [0,63; 4,56]	4 [-4; 12]	moderat
<p>a. Basisrisiko der Vergleichsgruppe der eingeschlossenen Studie, eigene Berechnung</p> <p>b. Unter Qualität der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Qualität der Evidenz verstanden.</p> <p>c. Die Bewertung der Studienlimitationen pro Studie pro Endpunkt ist Anhang A zu entnehmen.</p> <p>d. eigene Berechnung von Effekt und KI (asymptotisch)</p> <p>e. eigene Berechnung von Effekt und KI nach der Wilson-Score-Methode</p> <p>f. Das 95 %-KI des relativen Effekts überdeckt sowohl eine Verdopplung des Effekts als auch den Nulleffekt. Die Qualität der Evidenz wurde um 1 Kategorie abgewertet.</p> <p>C: Vergleichsgruppe; I: Prüflnterventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studien; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RD: absolute Risikodifferenz</p>												

Tabelle 12: Evidenzprofil für den kritischen Endpunkt Mortalität – unterschiedliche Ernährungstherapien in Prüfinterventions- und Vergleichsgruppe, Stimac 2016

Faktoren der Qualität der Evidenz							Anzahl der Patienten und Patientinnen mit Ereignis / Anzahl der Patientinnen und Patienten		Basisrisiko in % ^a	Effekt		Qualität der Evidenz ^b
Studien-design; N	Studien-limitationen ^c	Inkonsistenz	Indirektheit	Publikationsbias	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren	[I]	[C]		OR [95 %-KI] ^d	RD [95 %-KI] in %-Punkten ^e	
Frühe enterale Ernährung mittels Sonde plus späte orale Ernährung versus späte orale Ernährung												
Interpretation des Effektschätzers: Ein negativer absoluter Effektschätzer bzw. ein Odds Ratio kleiner als 1 bedeuten einen Vorteil für die Interventionsgruppe.												
RCT; 1	keine	nicht zutreffend	keine	unentdeckt	schwerwiegend ^f	keine	10/107	17/107	16	0,55 [0,24; 1,25]	-7 [-16; 3]	moderat
<p>a. Basisrisiko der Vergleichsgruppe der eingeschlossenen Studie, eigene Berechnung</p> <p>b. Unter Qualität der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Qualität der Evidenz verstanden.</p> <p>c. Die Bewertung der Studienlimitationen pro Studie pro Endpunkt ist Anhang A zu entnehmen.</p> <p>d. eigene Berechnung von Effekt und KI (asymptotisch)</p> <p>e. eigene Berechnung von Effekt und KI nach der Wilson-Score-Methode</p> <p>f. Das 95 %-KI des relativen Effekts überdeckt sowohl eine Halbierung des Effekts als auch den Nulleffekt. Die Qualität der Evidenz wurde um 1 Kategorie abgewertet.</p> <p>C: Vergleichsgruppe; I: Prüfinterventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studien; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RD: absolute Risikodifferenz</p>												

5.4.2 Ergebnisse zum kritischen Endpunkt Organversagen

Tabelle 13: Evidenzprofil für den kritischen Endpunkt Organversagen – unterschiedliche Ernährungstherapien in Prüflnterventions- und Vergleichsgruppe, Bakker 2014

Faktoren der Qualität der Evidenz							Anzahl der Patienten und Patientinnen mit Ereignis / Anzahl der Patientinnen und Patienten		Basisrisiko in % ^a	Effekt		Qualität der Evidenz ^b
Studien-design; N	Studien-limitationen ^c	Inkonsistenz	Indirektheit	Publikationsbias	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren	[I]	[C]		OR [95 %-KI] ^d	RD [95 %-KI] in %-Punkten ^e	
Frühe enterale Ernährung mittels Sonde versus späte orale Ernährung / enterale Ernährung mittels Sonde bei Bedarf												
Interpretation des Effektschätzers: Ein negativer absoluter Effektschätzer bzw. ein Odds Ratio kleiner als 1 bedeuten einen Vorteil für die Interventionsgruppe.												
Versagen eines einzelnen Organs – ausschließlich Fälle, die nicht bereits bei Randomisierung bestanden												
RCT; 1	schwerwiegend ^f	nicht zutreffend	keine	unentdeckt	schwerwiegend ^g	keine	26/67	31/73	42	0,86 [0,44; 1,69]	-4 [-19; 12]	niedrig
Multiples Organversagen – ausschließlich Fälle, die nicht bereits bei Randomisierung bestanden												
RCT; 1	schwerwiegend ^f	nicht zutreffend	keine	unentdeckt	sehr schwerwiegend ^h	keine	7/67	6/73	8	1,30 [0,41; 4,09]	2 [-8; 13]	sehr niedrig
<p>a. Basisrisiko der Vergleichsgruppe der eingeschlossenen Studie, eigene Berechnung</p> <p>b. Unter Qualität der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Qualität der Evidenz verstanden.</p> <p>c. Die Bewertung der Studienlimitationen pro Studie pro Endpunkt ist Anhang A zu entnehmen.</p> <p>d. eigene Berechnung von Effekt und KI (asymptotisch)</p> <p>e. eigene Berechnung von Effekt und KI nach der Wilson-Score-Methode</p> <p>f. Die 31,6 % der randomisierten Patientinnen und Patienten, die bereits zu Randomisierung ein Organversagen hatten, gingen nicht in die Auswertung ein. Dieses Vorgehen wäre nur dann adäquat, wenn bei individuellen Patientinnen oder Patienten nur einmal im Krankheitsverlauf ein einzelnes Organ versagen bzw. ein multiples Organversagen auftreten könnte (oder dies zumindest für nahezu alle Patientinnen und Patienten zutrifft). Zudem wird kritisch bewertet, dass die behandelnden Personen und Endpunkterheber nicht verblindet waren. Die Qualität der Evidenz wurde um 1 Kategorie abgewertet.</p> <p>g. Das 95 %-KI des relativen Effekts überdeckt sowohl eine Halbierung des Effekts als auch den Nulleffekt. Die Qualität der Evidenz wurde um 1 Kategorie abgewertet.</p> <p>h. Das 95 %-KI des relativen Effekts überdeckt sowohl eine Halbierung als auch eine Verdopplung des Effekts. Die Qualität der Evidenz wurde um 2 Kategorien abgewertet.</p> <p>C: Vergleichsgruppe; I: Prüflnterventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studien; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RD: absolute Risikodifferenz</p>												

Tabelle 14: Evidenzprofil für den kritischen Endpunkt Organversagen – unterschiedliche Ernährungstherapien in Prüfinterventions- und Vergleichsgruppe, Stimac 2016

Faktoren der Qualität der Evidenz							Anzahl der Patienten und Patientinnen mit Ereignis / Anzahl der Patientinnen und Patienten		Basisrisiko in % ^a	Effekt		Qualität der Evidenz ^b
Studien-design; N	Studien-limitationen ^c	Inkonsistenz	Indirektheit	Publikations-bias	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren	[I]	[C]		OR [95 %-KI] ^d	RD [95 %-KI] in %-Punkten ^e	
Frühe enterale Ernährung mittels Sonde plus späte orale Ernährung versus späte orale Ernährung												
Interpretation des Effektschätzers: Ein negativer absoluter Effektschätzer bzw. ein Odds Ratio kleiner als 1 bedeuten einen Vorteil für die Interventionsgruppe.												
Multiples Organversagen												
RCT; 1	schwerwiegend ^f	nicht zutreffend	keine	unentdeckt	schwerwiegend ^g	keine	10/107	16/107	15	0,59 [0,25; 1,36]	-6 [-15; 3]	niedrig
<p>a. Basisrisiko der Vergleichsgruppe der eingeschlossenen Studie, eigene Berechnung</p> <p>b. Unter Qualität der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Qualität der Evidenz verstanden.</p> <p>c. Die Bewertung der Studienlimitationen pro Studie pro Endpunkt ist Anhang A zu entnehmen.</p> <p>d. eigene Berechnung von Effekt und KI (asymptotisch)</p> <p>e. eigene Berechnung von Effekt und KI nach der Wilson-Score-Methode</p> <p>f. Es wird als kritisch bewertet, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren. Die Qualität der Evidenz wurde um 1 Kategorie abgewertet.</p> <p>g. Das 95 %-KI des relativen Effekts überdeckt sowohl eine Halbierung des Effekts als auch den Nulleffekt. Die Qualität der Evidenz wurde um 1 Kategorie abgewertet.</p> <p>C: Vergleichsgruppe; I: Prüfinterventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studien; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RD: absolute Risikodifferenz</p>												

5.4.3 Ergebnisse zum kritischen Endpunkt Komplikationen

Tabelle 15: Evidenzprofil für den kritischen Endpunkt Komplikationen – gleiche Ernährungstherapie in beiden Gruppen, Jin 2020

Faktoren der Qualität der Evidenz							Anzahl der Patienten und Patientinnen mit Ereignis / Anzahl der Patientinnen und Patienten		Basisrisiko in % ^a	Effekt		Qualität der Evidenz ^b
Studien-design; N	Studien-limitationen ^c	Inkonsistenz	Indirektheit	Publikationsbias	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren	[I]	[C]		OR [95 %-KI] ^d	RD [95 %-KI] in %-Punkten ^e	
Frühe versus späte enterale Ernährung mittels nasojejunaler Sonde												
Interpretation des Effektschätzers: Ein negativer absoluter Effektschätzer bzw. ein Odds Ratio kleiner als 1 bedeuten einen Vorteil für die Interventionsgruppe.												
Akute Nekrosen												
RCT; 1	sehr schwerwiegend ^f	nicht zutreffend	keine	unentdeckt	keine	keine	57/91	56/88	64	0,96 [0,52; 1,76]	-1 [-15; 13]	niedrig
<p>a. Basisrisiko der Vergleichsgruppe der eingeschlossenen Studie, eigene Berechnung</p> <p>b. Unter Qualität der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Qualität der Evidenz verstanden.</p> <p>c. Die Bewertung der Studienlimitationen pro Studie pro Endpunkt ist Anhang A zu entnehmen.</p> <p>d. eigene Berechnung von Effekt und KI (asymptotisch)</p> <p>e. eigene Berechnung von Effekt und KI nach der Wilson-Score-Methode</p> <p>f. Es lagen keine Angaben zur Erzeugung der Randomisierungssequenz sowie zur Verdeckung der Behandlungszuteilung vor. Die Qualität der Evidenz wurde um 2 Kategorien abgewertet.</p> <p>C: Vergleichsgruppe; I: Prüfinterventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studien; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RD: absolute Risikodifferenz</p>												

Tabelle 16: Evidenzprofil für den kritischen Endpunkt Komplikationen – unterschiedliche Ernährungstherapien in Prüflinterventions- und Vergleichsgruppe, Bakker 2014

Faktoren der Qualität der Evidenz							Anzahl der Patienten und Patientinnen mit Ereignis / Anzahl der Patientinnen und Patienten		Basisrisiko in % ^a	Effekt		Qualität der Evidenz ^b
Studien-design; N	Studien-limitationen ^c	Inkonsistenz	Indirektheit	Publikationsbias	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren	[I]	[C]		OR [95 %-KI] ^d	RD [95 %-KI] in %-Punkten ^e	
Frühe enterale Ernährung mittels Sonde versus späte orale Ernährung / enterale Ernährung mittels Sonde bei Bedarf												
Interpretation des Effektschätzers: Ein negativer absoluter Effektschätzer bzw. ein Odds Ratio kleiner als 1 bedeuten einen Vorteil für die Interventionsgruppe.												
Infektionen												
RCT; 1	schwerwiegend ^f	nicht zutreffend	keine	unentdeckt	schwerwiegend ^g	keine	25/101	27/104	26	0,94 [0,50; 1,76]	-1 [-13; 11]	niedrig
Nekrotisierende Pankreatitis												
RCT; 1	schwerwiegend ^f	nicht zutreffend	keine	unentdeckt	keine	keine	64/101	65/104	63	1,04 [0,59; 1,83]	1 [-12; 14]	moderat
<p>a. Basisrisiko der Vergleichsgruppe der eingeschlossenen Studie, eigene Berechnung</p> <p>b. Unter Qualität der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Qualität der Evidenz verstanden.</p> <p>c. Die Bewertung der Studienlimitationen pro Studie pro Endpunkt ist Anhang A zu entnehmen.</p> <p>d. eigene Berechnung von Effekt und KI (asymptotisch)</p> <p>e. eigene Berechnung von Effekt und KI nach der Wilson-Score-Methode</p> <p>f. Es wird als kritisch bewertet, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren. Die Qualität der Evidenz wurde um 1 Kategorie abgewertet.</p> <p>g. Das 95 %-KI des relativen Effekts überdeckt sowohl eine Halbierung des Effekts als auch den Nulleffekt. Die Qualität der Evidenz wurde um 1 Kategorie abgewertet.</p> <p>C: Vergleichsgruppe; I: Prüflinterventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studien; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RD: absolute Risikodifferenz</p>												

Tabelle 17: Evidenzprofil für den kritischen Endpunkt Komplikationen – unterschiedliche Ernährungstherapien in Prüfinterventions- und Vergleichsgruppe, Stimac 2016

Faktoren der Qualität der Evidenz							Anzahl der Patienten und Patientinnen mit Ereignis / Anzahl der Patientinnen und Patienten		Basisrisiko in % ^a	Effekt		Qualität der Evidenz ^b
Studien-design; N	Studien-limitationen ^c	Inkonsistenz	Indirektheit	Publikations-bias	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren	[I]	[C]		OR [95 %-KI] ^d	RD [95 %-KI] in %-Punkten ^e	
Frühe enterale Ernährung mittels Sonde plus späte orale Ernährung versus späte orale Ernährung												
Interpretation des Effektschätzers: Ein negativer absoluter Effektschätzer bzw. ein Odds Ratio kleiner als 1 bedeuten einen Vorteil für die Interventionsgruppe.												
Akute Nekrosen												
RCT; 1	schwer-wiegend ^f	nicht zutreffend	keine	unentdeckt	schwer-wiegend ^g	keine	35/107	32/107	30	1,14 [0,64; 2,03]	3 [-10; 15]	niedrig
<p>a. Basisrisiko der Vergleichsgruppe der eingeschlossenen Studie, eigene Berechnung</p> <p>b. Unter Qualität der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Qualität der Evidenz verstanden.</p> <p>c. Die Bewertung der Studienlimitationen pro Studie pro Endpunkt ist Anhang A zu entnehmen.</p> <p>d. eigene Berechnung von Effekt und KI (asymptotisch)</p> <p>e. eigene Berechnung von Effekt und KI nach der Wilson-Score-Methode</p> <p>f. Es wird als kritisch bewertet, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren. Die Qualität der Evidenz wurde um 1 Kategorie abgewertet.</p> <p>g. Das 95 %-KI des relativen Effekts überdeckt sowohl eine Verdopplung des Effekts als auch den Nulleffekt. Die Qualität der Evidenz wurde um 1 Kategorie abgewertet.</p> <p>C: Vergleichsgruppe; I: Prüfinterventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studien; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RD: absolute Risikodifferenz</p>												

5.4.4 Ergebnisse zum wichtigen Endpunkt unerwünschte Ereignisse

Tabelle 18: Evidenzprofil für den wichtigen Endpunkt unerwünschte Ereignisse – gleiche Ernährungstherapie in beiden Gruppen, Jin 2020 (mehrsseitige Tabelle)

Faktoren der Qualität der Evidenz							Anzahl der Patienten und Patientinnen mit Ereignis / Anzahl der Patientinnen und Patienten		Basisrisiko in % ^a	Effekt		Qualität der Evidenz ^b
Studien-design; N	Studien-limitationen ^c	Inkonsistenz	Indirektheit	Publikationsbias	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren	[I]	[C]		OR [95 %-KI] ^d	RD [95 %-KI] in %-Punkten ^e	
Frühe versus späte enterale Ernährung mittels nasojejunaler Sonde												
Interpretation des Effektschätzers: Ein negativer absoluter Effektschätzer bzw. ein Odds Ratio kleiner als 1 bedeuten einen Vorteil für die Interventionsgruppe.												
Übelkeit												
RCT; 1	sehr schwerwiegend ^f	nicht zutreffend	keine	unentdeckt	keine	keine	33/91	32/88	36	1,00 [0,54; 1,83]	0 [-14; 14]	niedrig
Erbrechen												
RCT; 1	sehr schwerwiegend ^f	nicht zutreffend	keine	unentdeckt	schwerwiegend ^g	keine	18/91	24/88	27	0,66 [0,33; 1,32]	-7 [-20; 5]	sehr niedrig
Aspiration												
RCT; 1	sehr schwerwiegend ^f	nicht zutreffend	keine	unentdeckt	keine	keine	0/91	4/88	5	0,10 [0,01; 1,93] ^h	-5 [-9; -0,2] ⁱ	niedrig
Darmverschluss												
RCT; 1	sehr schwerwiegend ^f	nicht zutreffend	keine	unentdeckt	schwerwiegend ^g	keine	8/91	12/88	14	0,61 [0,24; 1,57]	-5 [-15; 5]	sehr niedrig
Durchfall												
RCT; 1	sehr schwerwiegend ^f	nicht zutreffend	keine	unentdeckt	schwerwiegend ^g	keine	20/91	28/88	32	0,60 [0,31; 1,18]	-10 [-22; 3]	sehr niedrig

Tabelle 18: Evidenzprofil für den wichtigen Endpunkt unerwünschte Ereignisse – gleiche Ernährungstherapie in beiden Gruppen, Jin 2020 (mehreseitige Tabelle)

Faktoren der Qualität der Evidenz							Anzahl der Patienten und Patientinnen mit Ereignis / Anzahl der Patientinnen und Patienten		Basisrisiko in % ^a	Effekt		Qualität der Evidenz ^b
Studien-design; N	Studien-limitationen ^c	Inkonsistenz	Indirektheit	Publikations-bias	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren	[I]	[C]		OR [95 %-KI] ^d	RD [95 %-KI] in %-Punkten ^e	
<p>a. Basisrisiko der Vergleichsgruppe der eingeschlossenen Studie, eigene Berechnung</p> <p>b. Unter Qualität der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Qualität der Evidenz verstanden.</p> <p>c. Die Bewertung der Studienlimitationen pro Studie pro Endpunkt ist Anhang A zu entnehmen.</p> <p>d. eigene Berechnung von Effekt und KI (asymptotisch)</p> <p>e. eigene Berechnung von Effekt und KI nach der Wilson-Score-Methode</p> <p>f. Es lagen keine Angaben zur Erzeugung der Randomisierungssequenz sowie zur Verdeckung der Behandlungszuteilung vor. Die Qualität der Evidenz wurde um 2 Kategorien abgewertet.</p> <p>g. Das 95 %-KI des relativen Effekts überdeckt sowohl eine Halbierung des Effekts als auch den Nulleffekt. Die Qualität der Evidenz wurde um 1 Kategorie abgewertet.</p> <p>h. Stetigkeitskorrektur durch eine Addition von 0,5 in jeder Zelle der Vierfeldertafel; aufgrund der unterschiedlichen Berechnungsmethoden unterscheiden sich die Signifikanzaussagen des OR und der RD.</p> <p>i. Angabe des Wald-KI, da dieses qualitativ zum Ergebnis des CSZ-Test ($p = 0,041$) passt</p> <p>C: Vergleichsgruppe; CSZ: Teststatistik mit Chi-Quadrat-Statistik als Ordnungskriterium; I: Prüfinterventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studien; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RD: absolute Risikodifferenz</p>												

Tabelle 19: Evidenzprofil für den wichtigen Endpunkt unerwünschte Ereignisse – unterschiedliche Ernährungstherapien in Prüflnterventions- und Vergleichsgruppe, Bakker 2014 (mehreseitige Tabelle)

Faktoren der Qualität der Evidenz							Anzahl der Patienten und Patientinnen mit Ereignis / Anzahl der Patientinnen und Patienten		Basisrisiko in % ^a	Effekt		Qualität der Evidenz ^b
Studien-design; N	Studien-limitationen ^c	Inkonsistenz	Indirektheit	Publikationsbias	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren	[I]	[C]		OR [95 %-KI] ^d	RD [95 %-KI] in %-Punkten ^e	
Frühe enterale Ernährung mittels Sonde versus späte orale Ernährung / enterale Ernährung mittels Sonde bei Bedarf												
Interpretation des Effektschätzers: Ein negativer absoluter Effektschätzer bzw. ein Odds Ratio kleiner als 1 bedeuten einen Vorteil für die Interventionsgruppe.												
Übelkeit												
RCT; 1	schwerwiegend ^f	nicht zutreffend	keine	unentdeckt	schwerwiegend ^g	keine	32/101	37/104	36	0,84 [0,47; 1,50]	-4 [-17; 9]	niedrig
Erbrechen												
RCT; 1	schwerwiegend ^f	nicht zutreffend	keine	unentdeckt	schwerwiegend ^g	keine	19/101	26/104	25	0,70 [0,36; 1,36]	-6 [-17; 5]	niedrig
Aspiration												
RCT; 1	schwerwiegend ^f	nicht zutreffend	keine	unentdeckt	keine	keine	0/101	4/104	4	0,11 [0,01; 2,07] ⁱ	-4 [-10; 0,5]	moderat
Darmverschluss												
RCT; 1	schwerwiegend ^f	nicht zutreffend	keine	unentdeckt	schwerwiegend ^h	keine	10/101	11/104	11	0,93 [0,38; 2,29]	-1 [-9; 8]	niedrig
Durchfall												
RCT; 1	schwerwiegend ^f	nicht zutreffend	keine	unentdeckt	schwerwiegend ^g	keine	21/101	29/104	28	0,68 [0,36; 1,29]	-7 [-19; 5]	niedrig

Tabelle 19: Evidenzprofil für den wichtigen Endpunkt unerwünschte Ereignisse – unterschiedliche Ernährungstherapien in Prüflnterventions- und Vergleichsgruppe, Bakker 2014 (mehreseitige Tabelle)

Faktoren der Qualität der Evidenz							Anzahl der Patienten und Patientinnen mit Ereignis / Anzahl der Patientinnen und Patienten		Basisrisiko in % ^a	Effekt		Qualität der Evidenz ^b
Studien-design; N	Studien-limitationen ^c	Inkonsistenz	Indirektheit	Publikationsbias	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren	[I]	[C]		OR [95 %-KI] ^d	RD [95 %-KI] in %-Punkten ^e	
<p>a. Basisrisiko der Vergleichsgruppe der eingeschlossenen Studie</p> <p>b. Unter Qualität der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Qualität der Evidenz verstanden.</p> <p>c. Die Bewertung der Studienlimitationen pro Studie pro Endpunkt ist Anhang B zu entnehmen.</p> <p>d. eigene Berechnung von Effekt und KI (asymptotisch)</p> <p>e. eigene Berechnung von Effekt und KI nach der Wilson-Score-Methode</p> <p>f. Es wird als kritisch bewertet, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren. Die Qualität der Evidenz wurde um 1 Kategorie abgewertet.</p> <p>g. Das 95 %-KI des relativen Effekts überdeckt sowohl eine Halbierung des Effekts als auch den Nulleffekt. Die Qualität der Evidenz wurde um 1 Kategorie abgewertet.</p> <p>h. Das 95 %-KI des relativen Effekts überdeckt sowohl eine Halbierung als auch eine Verdopplung des Effekts. Die Qualität der Evidenz wurde um 1 Kategorie abgewertet.</p> <p>i. Stetigkeitskorrektur durch eine Addition von 0,5 in jeder Zelle der Vierfeldertafel</p> <p>C: Vergleichsgruppe; I: Prüflnterventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studien; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RD: absolute Risikodifferenz</p>												

6 Einordnung des Arbeitsergebnisses

Für die untersuchte Fragestellung zu dem Vergleich einer Ernährungstherapie mit Beginn vor Ablauf der ersten 48 Stunden ab Krankenhausaufnahme im Vergleich zu einer Ernährungstherapie mit Beginn zu einem späteren Zeitpunkt bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit schwerer akuter Pankreatitis konnten 3 RCTs mit jeweils etwa 200 Patientinnen und Patienten eingeschlossen werden. Dabei fanden sich 1 RCT mit Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer und schwerer akuter Pankreatitis nach der überarbeiteten Atlanta-Klassifikation von 2012 [3] zu einem Vergleich mit gleicher Ernährungstherapie in beiden Gruppen und 2 RCTs mit Patientinnen und Patienten mit prognostiziert schwerer akuter Pankreatitis zu 2 verschiedenen Vergleichen mit unterschiedlichen Ernährungstherapien in der Prüfinterventions- und der Vergleichsgruppe.

Bezüglich der Populationen mit einer prognostiziert schweren akuten Pankreatitis ist zu beachten, dass die dafür verwendeten Kriterien die schwere akute Pankreatitis gemäß der überarbeiteten Atlanta-Klassifikation von 2012 [3] nur mäßig gut vorhersagen können [22-26], sprich: Mit diesen Kriterien ist es unvermeidbar, auch Fälle mit einer mittelschweren (und leichten) Pankreatitis einzuschließen.

Unter Berücksichtigung der Qualität der Evidenz sind bei Betrachtung der Datenlage in keiner der 3 Studien auffällige Unterschiede bezüglich der betrachteten Endpunkte zwischen der Prüfinterventions- und Vergleichsgruppe erkennbar.

Das Vertrauen in sämtliche Ergebnisse der Studie von Jin 2020 zum Vergleich mit gleicher Ernährungstherapie in beiden Gruppen ist aufgrund der sehr schwerwiegenden Studienlimitationen eingeschränkt. Zudem ist fraglich, ob das Ergebnis dieser chinesischen Studie auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar ist.

Auffällig ist, dass alle 3 Studien überwiegend Patientinnen und Patienten mit (einem leichten) Übergewicht einschlossen. Es erscheint fraglich, ob die Ergebnisse dieser 3 Studien übertragbar sind auf Patientinnen und Patienten mit Normal- und Untergewicht, weil diese einen verzögerten Beginn der Ernährung womöglich schlechter tolerieren könnten.

7 Literatur

1. Bundestag. Gesetz für eine bessere Versorgung durch Digitalisierung und Innovation (Digitale-Versorgung-Gesetz – DVG). Bundesgesetzblatt Teil 1 2019; (49): 2562-2584.
2. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Klinische Ernährung in der Gastroenterologie (Teil 2) – Pankreas; angemeldetes Leitlinienvorhaben [online]. 2019 [Zugriff: 19.02.2021]. URL: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/anmeldung/1/II/073-025.html>.
3. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C et al. Classification of acute pancreatitis--2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. Gut 2013; 62(1): 102-111. <https://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2012-302779>.
4. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R et al. GRADE guidelines 6. Rating the quality of evidence—imprecision. J Clin Epidemiol 2011; 64(12): 1283-1293. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2011.01.012>.
5. Schünemann H, Brożek J, Guyatt G et al. GRADE handbook [online]. 2013 [Zugriff: 19.02.2021]. URL: <https://gdt.gradepro.org/app/handbook/handbook.html>.
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 6.0 [online]. 2020 [Zugriff: 28.01.2021]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-6-0.pdf.
7. ICH Expert Working Group. ICH harmonised tripartite guideline: structure and content of clinical study reports; E3 [online]. 1995 [Zugriff: 19.02.2021]. URL: https://database.ich.org/sites/default/files/E3_Guideline.pdf.
8. Moher D, Hopewell S, Schulz KF et al. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c869. <https://dx.doi.org/10.1136/bmj.c869>.
9. Guyatt GH, Oxman AD, Santesso N et al. GRADE guidelines: 12. Preparing summary of findings tables—binary outcomes. J Clin Epidemiol 2013; 66(2): 158-172. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2012.01.012>.
10. Balshem H, Helfand M, Schunemann HJ et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. J Clin Epidemiol 2011; 64(4): 401-406. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2010.07.015>.
11. Meerpohl JJ, Langer G, Perleth M et al. GRADE-Leitlinien: 3. Bewertung der Qualität der Evidenz (Vertrauen in die Effektschätzer). Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen 2012; 106(6): 449-456. <https://dx.doi.org/10.1016/j.zefq.2012.06.013>.
12. Guyatt GH, Oxman AD, Vist G et al. GRADE guidelines: 4. Rating the quality of evidence—study limitations (risk of bias). J Clin Epidemiol 2011; 64(4): 407-415. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2010.07.017>.

13. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R et al. GRADE guidelines: 8. Rating the quality of evidence—indirectness. *J Clin Epidemiol* 2011; 64(12): 1303-1310.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2011.04.014>.
14. Guyatt GH, Oxman AD, Montori V et al. GRADE guidelines: 5. Rating the quality of evidence—publication bias. *J Clin Epidemiol* 2011; 64(12): 1277-1282.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2011.01.011>.
15. Guyatt GH, Oxman AD, Sultan S et al. GRADE guidelines: 9. Rating up the quality of evidence. *J Clin Epidemiol* 2011; 64(12): 1311-1316.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2011.06.004>.
16. National Institute for Health and Care Excellence. Pancreatitis [online]. 2020 [Zugriff: 16.12.2020]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng104/evidence/full-guideline-pdf-6535536157>.
17. Jin Z, Wang Z, Wang J. Early Enteral Nutrition Prevent Acute Pancreatitis From Deteriorating in Obese Patients. *Journal of Clinical Gastroenterology* 2020; 54(2): 184-191.
<https://dx.doi.org/10.1097/mcg.0000000000001117>.
18. Bakker OJ, Van Brunschot S, Van Santvoort HC et al. Early versus on-demand nasoenteric tube feeding in acute pancreatitis. *N Engl J Med* 2014; 371(21): 1983-1993.
<https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1404393>.
19. Bakker OJ, Van Santvoort HC, Van Brunschot S et al. Pancreatitis, very early compared with normal start of enteral feeding (PYTHON trial): design and rationale of a randomised controlled multicenter trial. *Trials* 2011; 12: 73. <https://dx.doi.org/10.1186/1745-6215-12-73>.
20. Stimac D, Poropat G, Hauser G et al. Early nasojejunal tube feeding versus nil-by-mouth in acute pancreatitis: A randomized clinical trial. *Pancreatology* 2016; 16(4): 523-528.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.pan.2016.04.003>.
21. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP et al. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985; 13(10): 818-829. <https://dx.doi.org/10.1097/00003246-198510000-00009>.
22. Mounzer R, Langmead CJ, Wu BU et al. Comparison of existing clinical scoring systems to predict persistent organ failure in patients with acute pancreatitis. *Gastroenterology* 2012; 142(7): 1476-1482. <https://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2012.03.005>.
23. Zheng Z, Ding YX, Qu YX et al. A narrative review of the mechanism of acute pancreatitis and recent advances in its clinical management. *Am J Transl Res* 2021; 13(3): 833-852.
24. Moran RA, Hernaez R, Singh VK. Early versus on-demand tube feeding in pancreatitis. *N Engl J Med* 2015; 372(7): 684. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMc1415356>.
25. Petrov MS, Windsor JA. Early versus on-demand tube feeding in pancreatitis. *N Engl J Med* 2015; 372(7): 684-685. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMc1415356>.

26. Bakker OJ, Besselink MG, Gooszen HG. Early versus on-demand tube feeding in pancreatitis. *N Engl J Med* 2015; 372(7): 685. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMc1415356>.
27. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol* 2007; 7: 10. <https://dx.doi.org/10.1186/1471-2288-7-10>.
28. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *J Med Libr Assoc* 2006; 94(4): 451-455.
29. Lefebvre C, Glanville J, Briscoe S et al. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions; Version 6; Technical Supplement to Chapter 4: Searching for and selecting studies* [online]. 2019 [Zugriff: 19.02.2021]. URL: <https://training.cochrane.org/handbook/version-6/chapter-4-tech-suppl>.

8 Studienlisten

8.1 Liste der identifizierten systematischen Übersichten

1. Feng P, He C, Liao G et al. Early enteral nutrition versus delayed enteral nutrition in acute pancreatitis: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96(46): e8648. <https://dx.doi.org/10.1097/md.00000000000008648>.
2. Li JY, Yu T, Chen GC et al. Enteral nutrition within 48 hours of admission improves clinical outcomes of acute pancreatitis by reducing complications: a meta-analysis. *PLoS One* 2013; 8(6): e64926. <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0064926>.
3. Li X, Ma F, Jia K. Early enteral nutrition within 24 hours or between 24 and 72 hours for acute pancreatitis: evidence based on 12 RCTs. *Med Sci Monit* 2014; 20: 2327-2335. <https://dx.doi.org/10.12659/msm.892770>.
4. National Institute for Health and Care Excellence. Pancreatitis [online]. 2020 [Zugriff: 16.12.2020]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng104/evidence/full-guideline-pdf-6535536157>.
5. Reintam Blaser A, Starkopf J, Alhazzani W et al. Early enteral nutrition in critically ill patients: ESICM clinical practice guidelines. *Intensive Care Med* 2017; 43(3): 380-398. <https://dx.doi.org/10.1007/s00134-016-4665-0>.
6. Vaughn VM, Shuster D, Rogers MAM et al. Early Versus Delayed Feeding in Patients With Acute Pancreatitis: A Systematic Review. *Ann Intern Med* 2017; 166(12): 883-892. <https://dx.doi.org/10.7326/m16-2533>.
7. Yi F, Ge L, Zhao J et al. Meta-analysis: total parenteral nutrition versus total enteral nutrition in predicted severe acute pancreatitis. *Intern Med* 2012; 51(6): 523-530. <https://dx.doi.org/10.2169/internalmedicine.51.6685>.

8.2 Liste der ausgeschlossenen Publikationen mit Ausschlussgründen

Nicht E2

1. Chen YJ, Zhuang YD, Z. C. Effects of enteral nutrition on pro-inflammatory factors and intestinal barrier function in patients with acute severe pancreatitis. *European journal of inflammation* 2019; 17. <https://dx.doi.org/10.1177/2058739219827212>.
2. Hui L, Zang K, Wang M et al. Comparison of the Preference of Nutritional Support for Patients With Severe Acute Pancreatitis. *Gastroenterol Nurs* 2019; 42(5): 411-416. <https://dx.doi.org/10.1097/sga.0000000000000331>.

Nicht E3

1. Al-Leswas D, Eltweri AM, Chung WY et al. Intravenous omega-3 fatty acids are associated with better clinical outcome and less inflammation in patients with predicted severe acute pancreatitis: A randomised double blind controlled trial. *Clin Nutr* 2020; 39(9): 2711-2719. <https://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2018.04.003>.

2. Arutla M, Raghunath M, Deepika G et al. Efficacy of enteral glutamine supplementation in patients with severe and predicted severe acute pancreatitis- A randomized controlled trial. *Indian J Gastroenterol* 2019; 38(4): 338-347. <https://dx.doi.org/10.1007/s12664-019-00962-7>.
3. Besselink MGH, Van Santvoort HC, Buskens E et al. Probiotic prophylaxis in patients with predicted severe acute pancreatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Ned Tijdschr Geneesk* 2008; 152(28): 1593-1594.
4. Chen T, Ma Y, Xu L et al. Soluble Dietary Fiber Reduces Feeding Intolerance in Severe Acute Pancreatitis: A Randomized Study. *Jpen: Journal of Parenteral & Enteral Nutrition* 2021; 45(1): 125-135. <https://dx.doi.org/10.1002/jpen.1816>.
5. He XL, Ma QJ, Lu JG et al. Effect of total parenteral nutrition (TPN) with and without glutamine dipeptide supplementation on outcome in severe acute pancreatitis (SAP). *Clinical nutrition, supplement* 2004; 1(1): 43-47. <https://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2004.07.011>.
6. Jiang Z, Liang H, Huang Z et al. Sham Feeding with Chewing Gum in Early Stage of Acute Pancreatitis: a Randomized Clinical Trial. *Med Sci Monit* 2017; 23: 623-630. <https://dx.doi.org/10.12659/msm.903132>.
7. Jin Y, Xu H, Chen Y et al. Therapeutic effect of Bifidobacterium combined with early enteral nutrition in the treatment of severe acute pancreatitis: a pilot study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2018; 22(12): 4018-4024. https://dx.doi.org/10.26355/eurrev_201806_15288.
8. Marta K, Szabo AN, Pecsí D et al. High versus low energy administration in the early phase of acute pancreatitis (GOULASH trial): protocol of a multicentre randomised double-blind clinical trial. *BMJ Open* 2017; 7(9): e015874. <https://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2017-015874>.
9. Sahin H, Mercanligil SM, Inanc N et al. Effects of glutamine-enriched total parenteral nutrition on acute pancreatitis. *Eur J Clin Nutr* 2007; 61(12): 1429-1434. <https://dx.doi.org/10.1038/sj.ejcn.1602664>
10. Shen QX, Xu GX, Shen MH. Effect of early enteral nutrition (EN) on endotoxin in serum and intestinal permeability in patients with severe acute pancreatitis. *European review for medical and pharmacological sciences* 2017; 21(11): 2764-2768.
11. Wang X, Xu J, Li J et al. Effect of regional arterial infusion combined with early enteral nutrition on severe acute pancreatitis. *J Int Med Res* 2019; 47(12): 6235-6243. <https://dx.doi.org/10.1177/0300060519880760>.

Nicht E5

1. Capurso G, Marignani M, Piciocchi M et al. Probiotics and severe acute pancreatitis. *Addendum. J Clin Gastroenterol* 2008; 42(Suppl 3 Pt 1): S152-153. <https://dx.doi.org/10.1097/mcg.0b013e318186339e>
2. Everitt NJ. Enteral nutrition is superior to parenteral nutrition in severe acute pancreatitis: results of a randomized prospective trial. *Br J Surg* 1998; 85(5): 716-. <https://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2168.1998.00812.x>

3. McClave SA, Heyland DK, Wischmeyer PE. Probiotic prophylaxis in predicted severe acute pancreatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *JPEN Journal of parenteral and enteral nutrition* 2009; 33(4): 444-446.
<https://dx.doi.org/10.1177/0148607108331176>.
4. Pagliari D, Rinninella E, Cianci R et al. Early oral vs parenteral nutrition in acute pancreatitis: a retrospective analysis of clinical outcomes and hospital costs from a tertiary care referral center. *Intern Emerg Med* 2020; 15(4): 613-619.
<https://dx.doi.org/10.1007/s11739-019-02210-4>.
5. Qiu Z, Cheng F, Jiang H et al. Efficacy of Microecopharmaceutics Combined with Early Enteral Nutrition Support in the Treatment of Severe Acute Pancreatitis. *J Coll Physicians Surg Pak* 2020; 30(1): 96-98. <https://dx.doi.org/10.29271/jcpsp.2020.01.96>.
6. Sanabria A, Powell JJ, Siriwardena AK. Randomized controlled trial of the effect of early enteral nutrition on markers of the inflammatory response in predicted severe acute pancreatitis (multiple letters). *Br J Surg* 2001; 88(5): 728-.
7. Sand J, Nordback I. Probiotics in severe acute pancreatitis. *Lancet* 2008; 371(9613): 634-635. [https://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(08\)60284-6](https://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(08)60284-6).
8. Siow E. Enteral versus parenteral nutrition for acute pancreatitis. *Crit Care Nurse* 2008; 28(4): 19-25, 27-31; quiz 32.
9. Venkatesan T. Probiotic Prophylaxis in Predicted Severe Acute Pancreatitis: A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Nutr Clin Pract* 2008; 23(6): 662-663.
<https://dx.doi.org/10.1177/0884533608326323>.

Nicht E8

1. Gebhardt DOE. Probiotic prophylaxis in patients with predicted severe acute pancreatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Ned Tijdschr Geneesk* 2008; 152(28): 1594.
2. Wang B, Chen FX, Sun YL et al. Effect of enteral nutrition suspension on immune function in severe acute pancreatitis patients with intestinal bacterial translocation. *World chinese journal of digestology* 2018; 26(20): 1247-1252. <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i20.1247>.
3. Yang SQ, Xu JG, Li LT et al. Effect of glutamine on serum interleukin-8 and tumor necrosis factor- α levels in patients with severe pancreatitis. *Journal of southern medical university* 2008; 28(1): 129-131.

Nicht E9

1. Casas M, Busquets D, Ayala E et al. Early enteral nutrition vs. total parenteral nutrition in severe acute pancreatitis. *Gastroenterol Hepatol* 2006; 28(9): 598.
2. Jauregui Juarez E, Galter Copa S, Fort E et al. Early enteral nutrition vs. total parenteral nutrition in severe acute pancreatitis. Preliminary results. *Gastroenterol Hepatol* 2004; 27(3): 233.

Anhang A Bewertung der Studienlimitationen

Tabelle 20: Studienlimitationen zum kritischen Endpunkt Mortalität – gleiche Ernährungstherapie in beiden Gruppen, Jin 2020

Studie	Randomisierung	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Sonstiges
Frühe versus späte enterale Ernährung mittels nasojejunaler Sonde						
Jin 2020	unklar	unklar	nicht adäquat	unklar	unklar	adäquat
ITT: Intention to treat						

Tabelle 21: Studienlimitationen zum kritischen Endpunkt Mortalität – unterschiedliche Ernährungstherapien in Prüflnterventions- und Vergleichsgruppe, Bakker 2014 und Stimac 2016

Studie	Randomisierung	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Sonstiges
Frühe enterale Ernährung mittels Sonde versus späte orale Ernährung / enterale Ernährung mittels Sonde bei Bedarf						
Bakker 2014	adäquat	adäquat	nicht adäquat	adäquat	adäquat	adäquat
Frühe enterale Ernährung mittels Sonde plus späte orale Ernährung versus späte orale Ernährung						
Stimac 2016	adäquat	adäquat	nicht adäquat	adäquat	unklar	adäquat
ITT: Intention to treat						

Tabelle 22: Studienlimitationen zum kritischen Endpunkt Organversagen – unterschiedliche Ernährungstherapien in Prüfinterventions- und Vergleichsgruppe, Bakker 2014 und Stimac 2016

Studie	Randomisierung	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Sonstiges
Frühe enterale Ernährung mittels Sonde versus späte orale Ernährung / enterale Ernährung mittels Sonde bei Bedarf						
Bakker 2014	adäquat	adäquat	nicht adäquat	nicht adäquat	adäquat	adäquat
Frühe enterale Ernährung mittels Sonde plus späte orale Ernährung versus späte orale Ernährung						
Stimac 2016	adäquat	adäquat	nicht adäquat	adäquat	unklar	adäquat
ITT: Intention to treat						

Tabelle 23: Studienlimitationen zum kritischen Endpunkt Komplikationen – gleiche Ernährungstherapie in beiden Gruppen, Jin 2020

Studie	Randomisierung	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Sonstiges
Frühe versus späte enterale Ernährung mittels nasojejunalen Sonde						
Jin 2020	unklar	unklar	nicht adäquat	unklar	unklar	adäquat
ITT: Intention to treat						

Tabelle 24: Studienlimitationen zum kritischen Endpunkt Komplikationen – unterschiedliche Ernährungstherapien in Prüfinterventions- und Vergleichsgruppe, Bakker 2014 und Stimac 2016

Studie	Randomisierung	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Sonstiges
Frühe enterale Ernährung mittels Sonde versus späte orale Ernährung / enterale Ernährung mittels Sonde bei Bedarf						
Bakker 2014	adäquat	adäquat	nicht adäquat	adäquat	adäquat	adäquat
Frühe enterale Ernährung mittels Sonde plus späte orale Ernährung versus späte orale Ernährung						
Stimac 2016	adäquat	adäquat	nicht adäquat	adäquat	unklar	adäquat
ITT: Intention to treat						

Tabelle 25: Studienlimitationen zum wichtigen Endpunkt unerwünschte Ereignisse – gleiche Ernährungstherapie in beiden Gruppen, Jin 2020

Studie	Randomisierung	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Sonstiges
Frühe versus späte enterale Ernährung mittels nasojejunaler Sonde						
Jin 2020	unklar	unklar	nicht adäquat	unklar	unklar	adäquat
ITT: Intention to treat						

Tabelle 26: Studienlimitationen zum kritischen Endpunkt unerwünschte Ereignisse – unterschiedliche Ernährungstherapien in Prüfinterventions- und Vergleichsgruppe, Bakker 2014

Studie	Randomisierung	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Sonstiges
Frühe enterale Ernährung mittels Sonde versus späte orale Ernährung / enterale Ernährung mittels Sonde bei Bedarf						
Bakker 2014	adäquat	adäquat	nicht adäquat	adäquat	adäquat	adäquat
ITT: Intention to treat						

Anhang B Bewertung der Qualität der Informationsbeschaffung der berücksichtigten systematischen Übersichten aus der fokussierten Recherche

Die Bewertung der Qualität der Informationsbeschaffung erfolgte in Anlehnung an AMSTAR, Item 3 [27].

Tabelle 27: Bewertung der Informationsbeschaffung zur systematischen Übersicht NICE 2020

NICE 2020 [16]	Bewertung	Erläuterung
1. Wurden mindestens 2 verschiedene Informationsquellen durchsucht (z. B. bibliografische Datenbanken und Studienregister)?	ja	1. Bibliografische Datenbanken 2. Sichtung von Referenzlisten 3. Suche auf Websites 4. Übermittlungen von Stakeholdern
2. Wurden mindestens 2 verschiedene bibliografische Datenbanken durchsucht?	ja	MEDLINE, Embase, The Cochrane Library, PsycINFO
3. Werden Suchzeitraum oder Suchdatum genannt?	ja	Suche vom 28.09.2017
4. Werden zumindest die wichtigsten Freitextbegriffe oder Schlagwörter der Suchstrategie genannt?	ja	Darstellung der Suchstrategien im Anhang
Frage 1.–4. mit ja: umfassend; mindestens 1 Frage mit nein: fraglich	ja	Umfassend mit Einschränkung auf englischsprachige Publikationen

Anhang C Übersicht über Autorenanfragen

Tabelle 28: Übersicht über Autorenanfragen

Studie	Inhalt der Anfrage	Antwort eingegangen ja / nein	Inhalt der Antwort
Jin 2020	Auswertungen zum Endpunkt Organversagen: Anzahl der Patientinnen / Patienten, bei denen a) ein einzelnes Organ versagte und b) multiples Organversagen vorlag	nein	-

Anhang D Suchstrategien

D.1 Bibliografische Datenbanken

Suche nach systematischen Übersichten

1. MEDLINE

Suchoberfläche: PubMed

Es wurde folgender Filter übernommen:

- Systematische Übersicht: Wong [28] – High specificity strategy

#	Searches
1	nutrition
2	pancreatitis
3	#1 and #2
4	"The Cochrane database of systematic reviews"[Journal] OR search[tiab] OR MEDLINE[tiab] OR systematic review[tiab] OR "meta-analysis"[pt:noexp]
5	#3 and #4
6	#5 AND (english[LA] OR german[LA])

2. Health Technology Assessment Database

Suchoberfläche: INAHTA

#	Searches
1	nutrition
2	pancreatitis
3	#2 AND #1

Suche nach Primärstudien

1. MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) 1946 to March 18, 2021

Es wurde folgender Filter übernommen:

- RCT: Lefebvre [29] – Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2008 revision)

#	Searches
1	Pancreatitis/
2	Pancreatitis, Acute Necrotizing/
3	((severe* or acute*) adj3 pancreatitis*).ti,ab.
4	or/1-3
5	exp Nutritional Support/
6	exp Pancreatic Extracts/
7	exp Dietary Supplements/
8	exp Dietary Fats/
9	exp Enzyme Therapy/
10	exp Dietary Fiber/
11	Glutamine/
12	((enteral* or parenteral* or nasojejunal* or jejunal*) adj3 (nutrition* or feed* or immunonutrition*)).ti,ab.
13	((pancreatic* or duodenal*) adj enzyme*).ti,ab.
14	(glutamine* or probiotic* or omega-3* or synbiotite* or prebiotic* or pancreatin*).ti,ab.
15	or/5-14
16	4 and 15
17	Randomized Controlled Trial.pt.
18	Controlled Clinical Trial.pt.
19	(randomized or placebo or randomly).ab.
20	Clinical Trials as Topic/
21	trial.ti.
22	or/17-21
23	exp Animals/ not Humans/
24	22 not 23
25	exp cohort studies/ or exp epidemiologic studies/ or exp clinical trial/ or exp evaluation studies as topic/ or exp statistics as topic/
26	((control and (group* or study)) or (time and factors) or program or survey* or ci or cohort or comparative stud* or evaluation studies or follow-up*).mp.
27	or/25-26
28	(animals/ not humans/) or comment/ or editorial/ or exp review/ or meta analysis/ or consensus/ or exp guideline/
29	hi.fs. or case report.mp.
30	or/28-29
31	27 not 30
32	16 and (24 or 31)
33	32 not (comment or editorial).pt.
34	33 and 20170721:3000.(dt).

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print and In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations March 18, 2021

#	Searches
1	((severe* or acute*) and pancreatitis*).ti,ab.
2	((enteral* or parenteral* or nasojejunal* or jejunal*) and (nutrition* or feed* or immunonutrition*)).ti,ab.
3	((pancreatic* or duodenal*) and enzyme*).ti,ab.
4	(glutamine* or probiotic* or omega-3* or synbiotic* or prebiotic* or pancreatin*).ti,ab.
5	or/2-4
6	1 and 5
7	(clinical trial* or random* or placebo).ti,ab.
8	trial.ti.
9	or/7-8
10	exp cohort studies/ or exp epidemiologic studies/ or exp clinical trial/ or exp evaluation studies as topic/ or exp statistics as topic/
11	((control and (group* or study)) or (time and factors) or program or survey* or ci or cohort or comparative stud* or evaluation studies or follow-up*).mp.
12	or/10-11
13	(animals/ not humans/) or comment/ or editorial/ or exp review/ or meta analysis/ or consensus/ or exp guideline/
14	hi.fs. or case report.mp.
15	or/13-14
16	12 not 15
17	6 and (9 or 16)
18	17 not (comment or editorial).pt.
19	18 and 20170721:3000.(dt).

2 The Cochrane Library*Suchoberfläche: Wiley*

- Cochrane Central Register of Controlled Trials Issue 3 of 12, March 2021

#	Searches
#1	[mh ^"Pancreatitis"]
#2	[mh ^"Pancreatitis, Acute Necrotizing"]
#3	((severe* or acute*) NEAR/3 pancreatitis*):ti,ab
#4	#1 or #2 or #3
#5	[mh "Nutritional Support"]
#6	[mh "Pancreatic Extracts"]
#7	[mh "Dietary Supplements"]
#8	[mh "Dietary Fats"]
#9	[mh "Enzyme Therapy"]
#10	[mh "Dietary Fiber"]
#11	[mh ^"Glutamine"]
#12	((enteral* or parenteral* or nasojejunal* or jejunal*) NEAR/3 (nutrition* or feed* or immunonutrition*)):ti,ab
#13	((pancreatic* or duodenal*) NEXT enzyme*):ti,ab
#14	(glutamine* or probiotic* or omega-3* or synbiotite* or prebiotic* or pancreatin*):ti,ab
#15	#5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14
#16	#4 and #15 in Trials
#17	#16 not (*clinicaltrial*gov* or *who*trialssearch* or *clinicaltrialsregister*eu* or *anzctr*org*au* or *trialregister*nl* or *irct*ir* or *isrctn* or *controlled*trials*com* or *drks*de*):so with Cochrane Library publication date Between Sep 2017 and May 2021

D.2 Studienregister

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

Suchstrategie
AREA[ResultsFirstSubmitDate] NOT MISSING AND AREA[ConditionSearch] pancreatitis

2. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

Anbieter: *World Health Organization*

- URL: <http://apps.who.int/trialssearch>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

Suchstrategie
pancreatitis (with Results only)



IQWiG-Berichte – Nr. 1155

Initiale Sondenernährung bei akuter Pankreatitis

**Evidenzbericht zur S3 Leitlinie
Klinische Ernährung in der
Gastroenterologie – Pankreas**

Evidenzbericht

Auftrag: V20-06C
Version: 1.0
Stand: 01.07.2021

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Initiale Sondenernährung bei akuter Pankreatitis – Evidenzbericht zur S3 Leitlinie Klinische Ernährung in der Gastroenterologie – Pankreas

Auftraggeber

Bundesministerium für Gesundheit

Datum des Auftrags

18.12.2020

Interne Auftragsnummer

V20-06C

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Dieser Bericht wurde ohne die Beteiligung externer Sachverständiger erstellt.

Für die Inhalte des Berichts ist allein das IQWiG verantwortlich.

Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Julia Ströhlein
- Fabian Lotz
- Claudia Mischke
- Ulrike Paschen
- Dorothea Sow
- Sarah Thys

Schlagwörter: Enterale Ernährung, Pylorus, Jejunum, Pankreatitis, Systematische Übersicht

Keywords: Enteral Nutrition, Pylorus, Jejunum, Pancreatitis, Systematic Review

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abbildungsverzeichnis	vi
Abkürzungsverzeichnis	vii
1 Hintergrund	1
2 Fragestellung	2
3 Projektverlauf	3
3.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts	3
3.2 Methodische Änderungen im Projektverlauf	3
4 Methoden	4
4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien	4
4.1.1 Population.....	4
4.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention.....	4
4.1.3 Endpunkte.....	4
4.1.4 Studientypen.....	4
4.1.5 Setting.....	5
4.1.6 Studiendauer.....	5
4.1.7 Publikationssprache.....	5
4.1.8 Publikationszeitraum.....	5
4.1.9 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss.....	5
4.1.10 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen.....	5
4.2 Informationsbeschaffung	6
4.2.1 Fokussierte Informationsbeschaffung von systematischen Übersichten.....	6
4.2.2 Fokussierte Informationsbeschaffung von Studien.....	6
4.2.3 Selektion relevanter Studien.....	7
5 Ergebnisse	8
5.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung	8
5.2 Berücksichtigung der systematischen Übersicht für die Evidenzdarstellung	10
5.3 Ergebnisse zu den Endpunkten aus der systematischen Übersicht	10
5.3.1 Ergebnisse zum kritischen Endpunkt Mortalität.....	11
5.3.2 Ergebnisse zum kritischen Endpunkt Komplikationen.....	12
5.3.3 Ergebnisse zum kritischen Endpunkt Operationen.....	13
5.3.4 Ergebnisse zum kritischen Endpunkt Infektionen.....	14

5.3.5	Verweise auf die weiteren Angaben und Ergebnisse	16
6	Einordnung des Arbeitsergebnisses	17
7	Literatur	18
8	Studienlisten	20
8.1	Liste der identifizierten systematischen Übersichten	20
Anhang A – Bewertung der Qualität der Informationsbeschaffung der berücksichtigten systematischen Übersicht aus der fokussierten Recherche		21
Anhang B – Bewertung der methodischen Qualität der berücksichtigten systematischen Übersicht aus der fokussierten Recherche.....		22
Anhang C – Suchstrategien		23
C.1 – Bibliografische Datenbanken.....		23
C.2 – Studienregister		26

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Endpunkte für vergleichende Interventionsstudien und ihre Bewertung.....	4
Tabelle 2: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss.....	5
Tabelle 3: Berücksichtigte systematische Übersicht.....	8
Tabelle 4: Studienpool der Evidenzdarstellung	10
Tabelle 5: Evidenzprofil für den Endpunkt Mortalität.....	11
Tabelle 6: Evidenzprofil für den Endpunkt Komplikationen.....	12
Tabelle 7: Evidenzprofil für den Endpunkt Operationen	13
Tabelle 8: Evidenzprofil für den Endpunkt Infektionen	14
Tabelle 9: Übersicht der Verweise auf die weiteren Angaben und Ergebnisse der berücksichtigten systematischen Übersicht NICE 2020.....	16
Tabelle 10: Bewertung der Informationsbeschaffung zur systematischen Übersicht NICE 2020	21
Tabelle 11: Bewertung der methodischen Qualität der systematischen Übersicht NICE 2020	22

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Ergebnis der Informationsbeschaffung	9

Konsultationssfassung 2024

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
DGEM	Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin e. V.
DVG	Digitale-Versorgung-Gesetz
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (Bewertung von Empfehlungen, Entwicklung und Auswertung)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
PICO	Population Intervention Comparison Outcome (Akronym für Studienteilnehmer, Interventionsgruppe, Vergleichsgruppe, Endpunkte)
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)

1 Hintergrund

Auf Basis des am 01.01.2020 in Kraft getretenen Digitale-Versorgung-Gesetzes (DVG) kann die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) dem Bundesministerium für Gesundheit (BMG) Leitlinien vorschlagen, bei denen das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) gemäß SGB V (§§ 139a Abs. 3 Nr. 3, 139b Abs. 6) deren Entwicklung oder Aktualisierung mit Evidenzrecherchen unterstützen soll [1].

Der vorliegende Auftrag umfasst die Beantwortung von Fragestellungen zur Aktualisierung der interdisziplinären S3-Leitlinie „Klinische Ernährung in der Gastroenterologie – Pankreas“ (Registernummer der AWMF: 073/025) [2].

2 Fragestellung

Folgende Fragestellung wird untersucht:

- Darstellung der Evidenz bezüglich der Effekte einer initialen enteralen postpylorischen / jejunalen Sondenernährung im Vergleich zu einer initialen enteralen gastralen Sondenernährung bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit schwerer akuter Pankreatitis

Konsultationssfassung 2024

3 Projektverlauf

3.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts

Das IQWiG wurde am 18.12.2020 vom BMG beauftragt, die Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin e. V. (DGEM) bei der Aktualisierung einer interdisziplinären S3-Leitlinie „Klinische Ernährung in der Gastroenterologie – Pankreas“ [2] zu unterstützen.

Insgesamt wurden 5 Population-Intervention-Comparison-Outcome (PICO)-Fragen von der Leitlinienkoordinatorin und den Leitlinienkoordinatoren in Abstimmung mit Patientenvertreterinnen und Patientenvertretern und mit Beratung durch die AWMF formuliert, zu denen das IQWiG jeweils einen Evidenzbericht erstellte. Die Projektbearbeitung im IQWiG begann mit dem Kick-off-Treffen, an dem die Leitlinienkoordinatorin und die Leitlinienkoordinatoren, eine Ansprechpartnerin der AWMF und das IQWiG teilgenommen haben. Das Kick-off hat am 11.02.2021 stattgefunden. Diese Evidenzberichte wurden an die Koordinatorin und die Koordinatoren der Leitlinienerstellung sowie an die zuständige Ansprechpartnerin für die Leitlinie bei der AWMF jeweils nach Fertigstellung übermittelt.

Nach Abschluss aller Evidenzberichte für diesen Auftrag wurden diese gemeinsam an das BMG übermittelt und 4 Wochen später auf der Website des IQWiG veröffentlicht.

3.2 Methodische Änderungen im Projektverlauf

Es ergaben sich folgende methodische Veränderungen im Vergleich zur Projektskizze:

- Änderung in Abschnitt 4.1.6: Da Angaben zur Dauer der Nachbeobachtungszeit in allen relevanten Studien fehlten, gab es keine Einschränkungen bezüglich des Kriteriums.
- Änderung in Kapitel 4: Da die durch die Informationsbeschaffung identifizierte und berücksichtigte systematische Übersicht [3] die folgenden Kriterien erfüllte, wurden die Angaben und Ergebnisse aus dieser (+ dazugehörigem Anhang [4]) für die Erstellung der Evidenzprofile übernommen:
 - Es lag eine ausreichende methodische Qualität vor (ein Mindestscore von 5 Punkten des Oxman-Guyatt-Index) [5]. Die Bewertung der methodischen Qualität erfolgte durch 2 Personen unabhängig voneinander. Diskrepanzen wurden durch Diskussion zwischen beiden aufgelöst.
 - Der Studienpool beinhaltete alle für die PICO-Fragestellung relevanten Studien.
 - Es wurden Ergebnisse für die als „kritisch für die Entscheidung“ eingestuft Endpunkte berichtet. Die als „wichtig, aber nicht kritisch für die Entscheidung (wichtig)“ eingestuft Endpunkte waren für die weitere Bearbeitung nicht mehr relevant.
 - Es wurde nach den methodischen Vorgaben von Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) gearbeitet.

4 Methoden

Der vorliegende Evidenzbericht zielte darauf ab die PICO-Fragestellung durch die Darstellung von Evidenzprofilen auf Grundlage der methodischen Vorgaben von GRADE [6] zu beantworten. Dies ist konform zu den Allgemeinen Methoden [7].

4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien

4.1.1 Population

In die Evidenzdarstellung wurden Studien mit erwachsenen Patientinnen und Patienten mit einer schweren akuten Pankreatitis aufgenommen.

4.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention

Die zu prüfende Intervention stellte die Behandlung mit einer initialen enteralen postpylorischen / jejunalen Sondenernährung dar.

Als Vergleichsintervention galt eine initiale enterale gastrale Sondenernährung.

4.1.3 Endpunkte

Die Darstellung der Evidenzgrundlage für die Anwendung einer initialen enteralen postpylorischen / jejunalen Sondenernährung erfolgte anhand von Endpunkten, die durch die Leitliniengruppe festgelegt und hinsichtlich ihrer Bedeutung für Patientinnen und Patienten mit schwerer akuter Pankreatitis den Kategorien „kritisch für die Entscheidung“ und „wichtig, aber nicht kritisch für die Entscheidung (im Folgenden: wichtig)“ zugeordnet worden sind (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: Endpunkte für vergleichende Interventionsstudien und ihre Bewertung

Zuordnung der Endpunkte	Endpunkte
kritisch für die Entscheidung (Bewertung durch die Leitliniengruppe)	<ul style="list-style-type: none">▪ Mortalität▪ Komplikationen▪ Operationen▪ Infektionen
wichtig (Bewertung durch die Leitliniengruppe)	<ul style="list-style-type: none">▪ Dauer des Krankenhausaufenthaltes▪ gastrointestinale Toleranz

4.1.4 Studientypen

Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) sind, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt wurden, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet. Sie liefern daher die zuverlässigsten Ergebnisse für die Evidenzdarstellung einer medizinischen Intervention.

Für den zu erstellenden Evidenzbericht sind in erster Linie RCTs als relevante wissenschaftliche Informationsquelle in die Evidenzdarstellung eingeflossen.

4.1.5 Setting

Eingeschlossen wurden Studien, die im Krankenhaus durchgeführt worden sind.

4.1.6 Studiendauer

Es gab keine Einschränkungen bezüglich der Nachbeobachtungszeit (siehe Abschnitt 3.2).

4.1.7 Publikationssprache

Die Publikation musste in deutscher oder englischer Sprache verfasst sein.

4.1.8 Publikationszeitraum

Hinsichtlich des Publikationszeitraums bestand keine Einschränkung.

4.1.9 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss

In der folgenden Tabelle 2 sind die Kriterien aufgelistet, die Studien erfüllen mussten, um in die Evidenzdarstellung eingeschlossen zu werden.

Tabelle 2: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss

Einschlusskriterien	
E1	Population: Erwachsene Patientinnen und Patienten mit schwerer akuter Pankreatitis (siehe auch Abschnitt 4.1.1)
E2	Prüfintervention: Behandlung mit initialer enteraler postpylorischer / jejunaler Sondenernährung (siehe auch Abschnitt 4.1.2)
E3	Vergleichsintervention: Behandlung mit initialer enteraler gastraler Sondenernährung (siehe auch Abschnitt 4.1.2)
E4	kritische oder wichtige Endpunkte wie in Abschnitt 4.1.3 formuliert
E5	Studientypen: RCTs wie in Abschnitt 4.1.4 formuliert
E6	Setting: Krankenhaus (siehe auch Abschnitt 4.1.5)
E7	Studiendauer: Keine Einschränkung, wie in Abschnitt 4.1.6 definiert
E8	Publikationssprache: Deutsch oder Englisch (siehe auch Abschnitt 4.1.7)
E9	Vollpublikation verfügbar ^a
a. Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Studienbericht gemäß ICH E3 [8] oder ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des CONSORT- Statements [9] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zur Studienmethodik und zu den Studienergebnissen nicht vertraulich sind. CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; ICH: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; RCT: randomisierte kontrollierte Studie	

4.1.10 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen

Für die Einschlusskriterien E1 (Population), E2 (Prüfintervention, bezogen auf die Interventionsgruppe der Studie) und E3 (Vergleichsintervention, bezogen auf die Vergleichsgruppe der Studie) reichte es aus, wenn bei mindestens ca. 80 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten diese Kriterien erfüllt waren. Lagen für solche Studien Subgruppenanalysen für

Patientinnen und Patienten vor, die die Einschlusskriterien erfüllten, wurde auf diese Analysen zurückgegriffen. Studien, bei denen die Einschlusskriterien E1, E2 und E3 bei weniger als ca. 80 % erfüllt waren, blieben ggf. unberücksichtigt.

4.2 Informationsbeschaffung

4.2.1 Fokussierte Informationsbeschaffung von systematischen Übersichten

Parallel zur Erstellung der Projektskizze erfolgte eine Recherche nach systematischen Übersichten in der Datenbank MEDLINE (umfasst auch die Cochrane Database of Systematic Reviews), HTA Database sowie auf den Websites des National Institute for Health and Care Excellence (NICE) und der Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ). Die Suche fand am 17.02.2021 statt. Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Anhang C.

Die Selektion erfolgte durch 1 Person und wurde anschließend von einer 2. Person überprüft. Diskrepanzen wurden durch Diskussion zwischen beiden aufgelöst.

Es wurde geprüft, ob mindestens eine hochwertige und aktuelle systematische Übersicht infrage kommt, deren Informationsbeschaffung als Grundlage für die Evidenzdarstellung verwendet werden konnte. Dafür erfolgte eine Bewertung der Qualität der Informationsbeschaffung dieser systematischen Übersicht. Konnte mindestens eine diesbezüglich hochwertige und aktuelle Übersicht identifiziert werden, wurden die zugrunde liegenden Studien beziehungsweise Dokumente von 1 Person auf ihre Relevanz für die vorliegende Evidenzdarstellung geprüft und das Ergebnis von einer 2. Person überprüft.

Die finale Entscheidung, welche systematische Übersicht für die Evidenzdarstellung herangezogen wird, erfolgte nach Erstellung der Projektskizze anhand der darin festgelegten Einschlusskriterien (siehe Abschnitt 4.1).

4.2.2 Fokussierte Informationsbeschaffung von Studien

Für den Fall, dass mindestens 1 systematische Übersicht als Basis für die Informationsbeschaffung des Evidenzberichts verwendet werden konnte, wurde diese für den von der Übersicht abgedeckten Zeitraum herangezogen. Die Informationsbeschaffung wurde ergänzt um eine systematische Recherche nach relevanten Studien beziehungsweise Dokumenten für den nicht von der Übersicht abgedeckten Zeitraum.

Bei einer systematischen Recherche nach relevanten Studien beziehungsweise Dokumenten wurden folgende primäre und weitere Informationsquellen sowie Suchtechniken berücksichtigt:

Primäre Informationsquellen

- bibliografische Datenbanken
 - MEDLINE

- Cochrane Central Register of Controlled Trials
- Studienregister (es erfolgte eine Einschränkung auf Studienergebnisse)
 - U.S. National Institutes of Health. ClinicalTrials.gov
 - World Health Organization. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

Weitere Informationsquellen und Suchtechniken

- Anwendung weiterer Suchtechniken
 - Sichten von Referenzlisten identifizierter systematischer Übersichten

4.2.3 Selektion relevanter Studien

Selektion relevanter Studien bzw. Dokumente aus den Ergebnissen der bibliografischen Recherche

Die in bibliografischen Datenbanken identifizierten Treffer wurden in einem 1. Schritt anhand ihres Titels und, sofern vorhanden, Abstracts in Bezug auf ihre potenzielle Relevanz bezüglich der Einschlusskriterien bewertet. Als potenziell relevant erachtete Dokumente sollten in einem 2. Schritt anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft werden. Beide Schritte erfolgten durch 2 Personen unabhängig voneinander. Diskrepanzen wurden durch Diskussion zwischen beiden aufgelöst.

Selektion relevanter Studien bzw. Dokumente aus weiteren Informationsquellen

Rechercheergebnisse aus den folgenden Informationsquellen wurden von 1 Person auf Studien gesichtet:

- Studienregister
- Referenzlisten identifizierter systematischer Übersichten

Die identifizierten Studien wurden dann auf ihre Relevanz geprüft. Der gesamte Prozess sollte anschließend von einer 2. Person überprüft werden. Sofern in einem der genannten Selektionsschritte Diskrepanzen auftreten, sollten diese jeweils durch Diskussion zwischen beiden aufgelöst werden.

5 Ergebnisse

5.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung

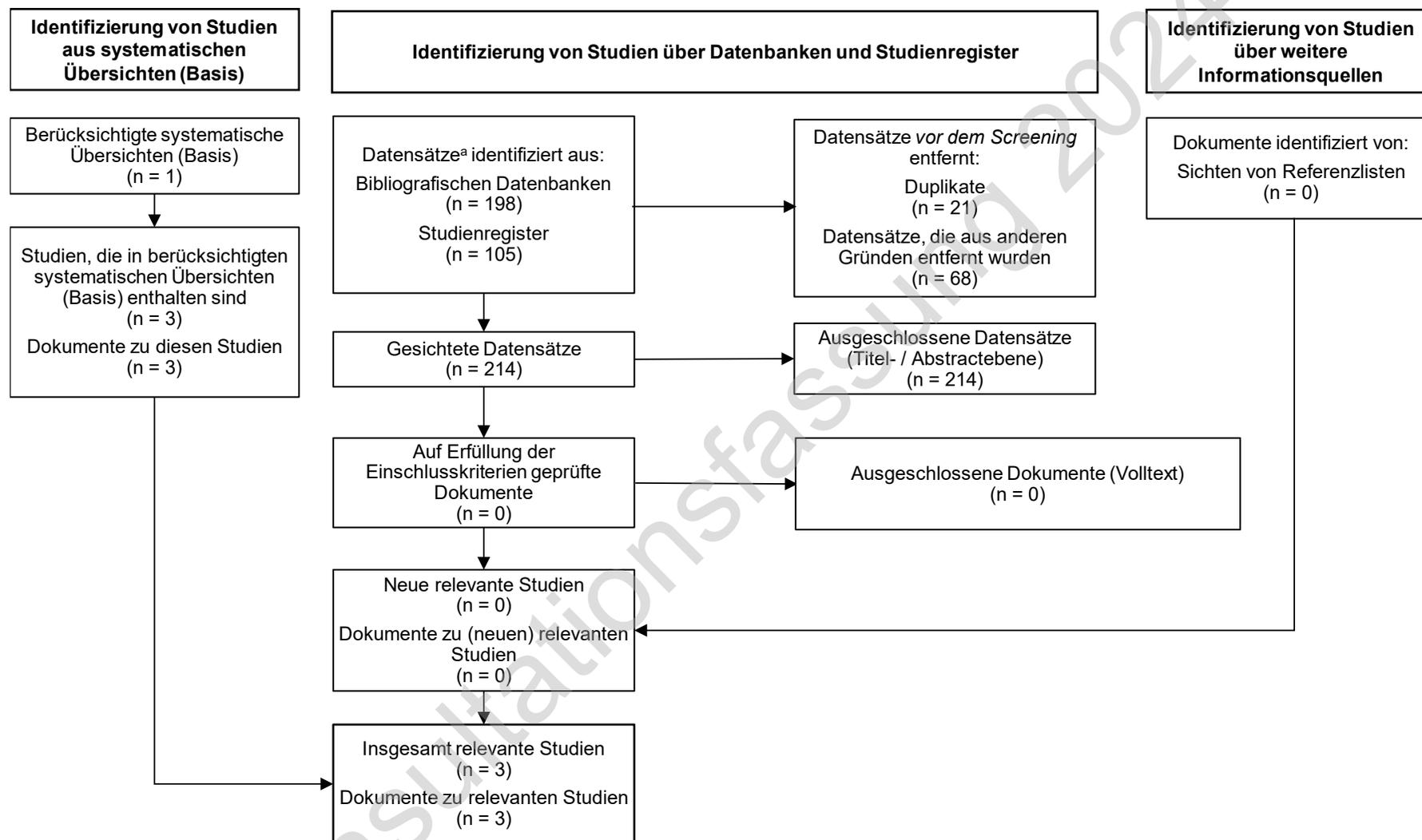
Von den 6 identifizierten systematischen Übersichten (siehe Abschnitt 8.1) wurde 1 systematische Übersicht (siehe Tabelle 3) als ausreichend aktuell und hochwertig bewertet und zum Zweck der Identifizierung von Studien berücksichtigt. Die Bewertung der Qualität der Informationsbeschaffung dieser systematischen Übersicht findet sich in Anhang A.

Tabelle 3: Berücksichtigte systematische Übersicht

Dokument	Vollpublikation
NICE 2020	ja [3]

Durch die Berücksichtigung des Vergleichs „enteral (gastral) versus enteral (jejunal oder duodenal)“ aus dieser systematischen Übersicht wurden 3 Studien identifiziert, für die daraufhin geprüft wurde, inwieweit sie die Einschlusskriterien dieses Berichts erfüllen. Es erfolgte eine ergänzende fokussierte Suche nach Studien in bibliografischen Datenbanken für den Zeitraum (ab 2017), der nicht durch die berücksichtigte systematische Übersicht abgedeckt war. Für alle weiteren Informationsquellen wurde ohne zeitliche Beschränkung gesucht.

Abbildung 1 zeigt das Ergebnis der Informationsbeschaffung inklusive Studienselektion gemäß den Kriterien für den Studieneinschluss. Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken (letzte Suche am 19.03.2021) und der Suche in Studienregistern (letzte Suche am 15.04.2021) sind in Anhang C dargestellt.



a. Datensatz: Titel oder Abstract (oder beides) einer Studie, der in einer Datenbank oder auf einer Website indiziert ist (z. B. Titel oder Abstract, der in Medline indiziert ist)

Abbildung 1: Ergebnis der Informationsbeschaffung

Resultierender Studienpool

Durch die berücksichtigte systematische Übersicht [3] wurden 3 Studien identifiziert (siehe auch Tabelle 4). Durch die verschiedenen weiteren Rechenschritte konnten keine zusätzlichen Studien gefunden werden.

Tabelle 4: Studienpool der Evidenzdarstellung

Studie	Verfügbare Dokumente	
	Vollpublikation (in Fachzeitschriften)	Ergebnisbericht aus Studienregistern
Eatock 2005	ja [10]	nein
Kumar 2006	ja [11]	nein
Singh 2012	ja [12]	nein

5.2 Berücksichtigung der systematischen Übersicht für die Evidenzdarstellung

Die berücksichtigte systematische Übersicht, NICE 2020 [3], erfüllte neben der qualitativ hochwertigen Informationsbeschaffung folgende weitere Kriterien (siehe Abschnitt 3.2):

- Es lag eine ausreichende methodische Qualität vor (ein Score von 5 Punkten des Oxman-Guyatt-Index [5]; siehe Anhang B).
- Der Studienpool beinhaltete alle für die PICO-Fragestellung relevanten Studien die in der Informationsbeschaffung identifiziert wurden.
- Es wurden Ergebnisse für die als „kritisch für die Entscheidung“ eingestuften Endpunkte berichtet (Mortalität, Komplikationen, Operationen, Infektionen).
- Es wurden Evidenzprofile gemäß dem methodischen Vorgehen nach GRADE erstellt.

Aufgrund der ausreichend hohen methodischen Qualität der berücksichtigten systematischen Übersicht wurde auf eine eigene Ergebnisdarstellung verzichtet. Stattdessen wurden die Angaben und Ergebnisse aus der systematischen Übersicht für das Evidenzprofil des vorliegenden Berichts übernommen (siehe Tabelle 5, Tabelle 6, Tabelle 7 und Tabelle 8). In Tabelle 9 ist dargestellt, in welchen Abschnitten weitere Angaben und spezifische Ergebnisse der systematischen Übersicht, NICE 2020 [3] (+ Anhang [4]), zu finden sind.

5.3 Ergebnisse zu den Endpunkten aus der systematischen Übersicht

Es wurden ausschließlich die Evidenzprofile für die als „kritisch für die Entscheidung“ eingestuften Endpunkte dargestellt. Die Angaben und Ergebnisse in den Tabellen wurden aus der systematischen Übersicht, NICE 2020 [3] + Anhang [4], übernommen. Im Vergleich zu der systematischen Übersicht wurde die Effektrichtung umgedreht, sodass die jejunale / postpylorische Sondenernährung in den Evidenzprofilen dieses Berichts die Prüfintervention darstellt.

5.3.1 Ergebnisse zum kritischen Endpunkt Mortalität

Tabelle 5: Evidenzprofil für den Endpunkt Mortalität

Faktoren der Qualität der Evidenz							Anzahl der Patienten und Patientinnen mit Ereignis / Anzahl der Patientinnen und Patienten n (%)		Basisrisiko ^a	Effekt		Qualität der Evidenz ^b
Studien-design; N	Studien-limitationen ^c	Inkonsistenz	Indirektheit	Publikations-bias ^d	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren	I	C		RR [95 %-KI]	Absolute Risikodifferenz ^e [95 %-KI]	
RCT, 3 [10-12]	keine	keine	keine	nicht erkennbar	sehr schwerwiegend ^f	keine	18 / 75 (24,0 %) ^g	14 / 82 (17,1 %)	185 von 1000	1,45 [0,78; 2,70]	83 mehr pro 1000 [42 weniger bis 315 mehr]	niedrig

a. medianes Basisrisiko der Vergleichsgruppen der eingeschlossenen Studien
b. Unter Qualität der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Qualität der Evidenz verstanden.
c. Die Bewertung der Studienlimitationen pro Studie pro Endpunkt ist dem Anhang H.8 der NICE 2020 [4] zu entnehmen (siehe Tabelle 9).
d. Ein Publikationsbias wurde im Evidenzprofil nur dargestellt, sofern er identifiziert werden konnte [3, S.39].
e. mit jejunaler / postpylorischer Sondenernährung
f. Bezüglich des Endpunkts Mortalität wurde für fehlende Genauigkeit heruntergestuft, wenn das Konfidenzintervall den Nulleffekt überdeckt hat (siehe [3, S. 40-42]).
g. eigene Berechnung
C: Vergleichsgruppe; I: Prüfinterventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studien; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko

5.3.2 Ergebnisse zum kritischen Endpunkt Komplikationen

Tabelle 6: Evidenzprofil für den Endpunkt Komplikationen

Faktoren der Qualität der Evidenz							Anzahl der Patienten und Patientinnen mit Ereignis / Anzahl der Patientinnen und Patienten n (%)		Basisrisiko ^a	Effekt		Qualität der Evidenz ^b
Studien-design; N	Studien-limitationen ^c	Inkonsistenz	Indirektheit	Publikationsbias ^d	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren	I	C		RR [95 %-KI]	Absolute Risikodifferenz ^e [95 %-KI]	
Schwerwiegende Komplikationen, die eine Entfernung der Sonde erfordern												
RCT, 1 [11]	keine	keine	keine	nicht erkennbar	keine	keine	0 / 14 (0 %)	0 / 16 (0 %)	- ^f	- ^f	- ^f	hoch
a. medianes Basisrisiko der Vergleichsgruppen der eingeschlossenen Studien b. Unter Qualität der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Qualität der Evidenz verstanden. c. Die Bewertung der Studienlimitationen pro Studie pro Endpunkt ist dem Anhang H.8 der NICE 2020 [4] zu entnehmen (siehe Tabelle 9). d. Ein Publikationsbias wurde im Evidenzprofil nur dargestellt, sofern er identifiziert werden konnte [3, S.39]. e. mit jejunaler / postpylorischer Sondenernährung f. Nicht berechenbar, da keine Ereignisse in der Prüflnterventions- und Vergleichsinterventionsgruppe vorlagen [3, S. 148-150]. C: Vergleichsgruppe; I: Prüflnterventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studien; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko												

5.3.3 Ergebnisse zum kritischen Endpunkt Operationen

Tabelle 7: Evidenzprofil für den Endpunkt Operationen

Faktoren der Qualität der Evidenz							Anzahl der Patienten und Patientinnen mit Ereignis / Anzahl der Patientinnen und Patienten n (%)		Basisrisiko ^a	Effekt		Qualität der Evidenz ^b
Studien-design; N	Studien-limitationen ^c	Inkonsistenz	Indirektheit	Publikations-bias ^d	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren	I	C		RR [95 %-KI]	Absolute Risikodifferenz ^e [95 %-KI]	
RCT, 2 [11,12]	keine	keine	keine	nicht erkennbar	sehr schwerwiegend ^f	keine	4 / 53 (7,5 %) ^g	5 / 55 (9,1 %)	83 von 1000	0,84 [0,24; 2,94]	13 weniger pro 1000 [63 weniger bis 160 mehr]	niedrig

a. medianes Basisrisiko der Vergleichsgruppen der eingeschlossenen Studien
b. Unter Qualität der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Qualität der Evidenz verstanden.
c. Die Bewertung der Studienlimitationen pro Studie pro Endpunkt ist dem Anhang H.8 der NICE 2020 [4] zu entnehmen (siehe Tabelle 9).
d. Ein Publikationsbias wurde im Evidenzprofil nur dargestellt, sofern er identifiziert werden konnte [3, S.39].
e. mit jejunaler / postpylorischer Sondenernährung
f. Es wurde um 1 Stufe abgewertet, wenn das 95% Konfidenzintervall 1 von 2 festgelegten Schwellenwerten überschritten hat. Es wurde um 2 Stufen abgewertet, wenn das 95% Konfidenzintervall beide Schwellenwerte überschritten hat (siehe [3, S. 40-42]).
g. eigene Berechnung
I: C: Vergleichsgruppe; I: Prüfinterventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studien; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko

5.3.4 Ergebnisse zum kritischen Endpunkt Infektionen

Tabelle 8: Evidenzprofil für den Endpunkt Infektionen (mehrseitige Tabelle)

Faktoren der Qualität der Evidenz							Anzahl der Patienten und Patientinnen mit Ereignis / Anzahl der Patientinnen und Patienten n (%)		Basisrisiko ^a	Effekt		Qualität der Evidenz ^b
Studien-design; N	Studien-limitationen ^c	Inkonsistenz	Indirektheit	Publikations-bias ^d	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren	I	C		RR [95 %-KI]	Absolute Risikodifferenz ^e [95 %-KI]	
Infektionen des Pankreas												
RCT, 2 [11,12]	keine	keine	keine	nicht erkennbar	sehr schwerwiegend ^f	keine	8 / 53 (15,1 %) ^g	5 / 55 (9,1 %)	119 von 1000	1,69 [0,60; 4,76]	83 mehr pro 1000 [48 weniger bis 449 mehr]	niedrig
Extrapankreatische Infektionen												
RCT, 2 [11,12]	keine	keine	keine	nicht erkennbar	schwerwiegend ^f	keine	11 / 53 (20,8 %) ^g	4 / 55 (7,3 %)	70 von 1000	2,78 [0,95; 8,33]	124 mehr pro 1000 [3 weniger bis 511 mehr]	moderat
Systemische Infektionen												
RCT, 2 [11,12]	keine	keine	keine	nicht erkennbar	sehr schwerwiegend ^f	keine	11 / 53 (20,8 %) ^g	11 / 55 (20 %)	196 von 1000	1,03 [0,49; 2,17]	6 mehr pro 1000 [101 weniger bis 230 mehr]	niedrig

Tabelle 8: Evidenzprofil für den Endpunkt Infektionen (mehrsseitige Tabelle)

Faktoren der Qualität der Evidenz							Anzahl der Patienten und Patientinnen mit Ereignis / Anzahl der Patientinnen und Patienten n (%)		Basisrisiko ^a	Effekt		Qualität der Evidenz ^b
Studien-design; N	Studien-limitationen ^c	Inkonsistenz	Indirektheit	Publikations-bias ^d	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren	I	C		RR [95 %-KI]	Absolute Risikodifferenz ^e [95 %-KI]	
<p>a. medianes Basisrisiko der Vergleichsgruppen der eingeschlossenen Studien</p> <p>b. Unter Qualität der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Qualität der Evidenz verstanden.</p> <p>c. Die Bewertung der Studienlimitationen pro Studie pro Endpunkt ist dem Anhang H.8 der NICE 2020 [4] zu entnehmen (siehe Tabelle 9).</p> <p>d. Ein Publikationsbias wurde im Evidenzprofil nur dargestellt, sofern er identifiziert werden konnte [3, S.39].</p> <p>e. mit jejunaler / postpylorischer Sondenernährung</p> <p>f. Es wurde um 1 Stufe abgewertet, wenn das 95% Konfidenzintervall 1 von 2 festgelegten Schwellenwerten überschritten hat. Es wurde um 2 Stufen abgewertet, wenn das 95% Konfidenzintervall beide Schwellenwerte überschritten hat (siehe [3, S. 40-42]).</p> <p>g. eigene Berechnung</p> <p>C: Vergleichsgruppe; I: Prüfinterventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studien; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko</p>												

5.3.5 Verweise auf die weiteren Angaben und Ergebnisse

Tabelle 9: Übersicht der Verweise auf die weiteren Angaben und Ergebnisse der berücksichtigten systematischen Übersicht NICE 2020

Ergebnis	Verweis auf systematische Übersicht NICE 2020 [3] + Anhang [4]
Charakterisierung der eingeschlossenen Studien	NICE 2020, Tabelle 40, S. 134–136
Einschlusskriterien für Patientinnen und Patienten der eingeschlossenen Studien	NICE 2020, Tabelle 40, S. 134–136
Charakterisierung der Interventionen und Studienlimitationen (Risk of Bias)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Eatock 2005: Anhang H.8, S. 226–228 ▪ Kumar 2006: Anhang H.8, S. 231–233 ▪ Singh 2012: Anhang H.8, S. 237–240
Evidenzprofile (kritische Endpunkte)	Anhang J.8.3 S. 408–410
Zusammenfassung der Evidenz (kritische Endpunkte)	NICE 2020, Tabelle 44, S. 148–150
Metaanalysen (kritische Endpunkte)	Anhang K.8.3, S. 475–477 (Forest Plots)
Anmerkungen zu den Ergebnissen	NICE 2020, Abschnitt 12.5.1.3, S. 158 und Abschnitt 12.6, S. 159–162

6 Einordnung des Arbeitsergebnisses

Für die untersuchte Fragestellung des Vergleichs einer initialen enteralen postpylorischen / jejunalen Sondenernährung im Vergleich zu einer initialen enteralen gastralen Sondenernährung bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit schwerer akuter Pankreatitis wurden lediglich 3 ältere RCT (> 9 Jahre) mit kleinen Stichprobenumfängen (insgesamt < 200 Probanden) identifiziert, von denen 2 Studien in Indien durchgeführt wurden. Daher ist die Übertragbarkeit auf den aktuellen deutschen Versorgungskontext fraglich.

Konsultationssfassung 2024

7 Literatur

1. Bundestag. Gesetz für eine bessere Versorgung durch Digitalisierung und Innovation (Digitale-Versorgung-Gesetz – DVG). Bundesgesetzblatt Teil 1 2019; (49): 2562-2584.
2. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Klinische Ernährung in der Gastroenterologie (Teil 2) – Pankreas; angemeldetes Leitlinienvorhaben [online]. 2020 [Zugriff: 19.02.2021]. URL: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/anmeldung/1/II/073-025.html>.
3. National Institute for Health and Care Excellence. Pancreatitis [online]. 2020 [Zugriff: 26.04.2021]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng104/evidence/full-guideline-pdf-6535536157>.
4. National Institute for Health and Care Excellence. Pancreatitis; Appendices A – Q [online]. 2018 [Zugriff: 28.05.2021]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng104/evidence/appendices-aq-pdf-6535536158>.
5. Oxman AD, Guyatt GH. Validation of an index of the quality of review articles. J Clin Epidemiol 1991; 44(11): 1271-1278. [https://dx.doi.org/10.1016/0895-4356\(91\)90160-b](https://dx.doi.org/10.1016/0895-4356(91)90160-b)
6. Schünemann H, Brożek J, Guyatt G et al. GRADE handbook [online]. 2013 [Zugriff: 19.02.2021]. URL: <https://gdt.gradepro.org/app/handbook/handbook.html>.
7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 6.0 [online]. 2020 [Zugriff: 28.01.2021]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-6-0.pdf.
8. ICH Expert Working Group. ICH harmonised tripartite guideline: structure and content of clinical study reports; E3 [online]. 1995 [Zugriff: 19.02.2021]. URL: https://database.ich.org/sites/default/files/E3_Guideline.pdf.
9. Moher D, Hopewell S, Schulz KF et al. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c869. <https://dx.doi.org/10.1136/bmj.c869>.
10. Eatock FC, Chong P, Menezes N et al. A randomized study of early nasogastric versus nasojejunal feeding in severe acute pancreatitis. Am J Gastroenterol 2005; 100(2): 432-439. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1572-0241.2005.40587.x>.
11. Kumar A, Singh N, Prakash S et al. Early enteral nutrition in severe acute pancreatitis: a prospective randomized controlled trial comparing nasojejunal and nasogastric routes. J Clin Gastroenterol 2006; 40(5): 431-434. <https://dx.doi.org/10.1097/00004836-200605000-00013>.
12. Singh N, Sharma B, Sharma M et al. Evaluation of early enteral feeding through nasogastric and nasojejunal tube in severe acute pancreatitis: a noninferiority randomized controlled trial. Pancreas 2012; 41(1): 153-159. <https://dx.doi.org/10.1097/MPA.0b013e318221c4a8>.

13. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. BMC Med Res Methodol 2007; 7: 10. <https://dx.doi.org/10.1186/1471-2288-7-10>.

14. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455.

15. Lefebvre C, Glanville J, Briscoe S et al. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions; Version 6; Technical Supplement to Chapter 4: Searching for and selecting studies [online]. 2019 [Zugriff: 19.02.2021]. URL: <https://training.cochrane.org/handbook/version-6/chapter-4-tech-suppl>.

8 Studienlisten

8.1 Liste der identifizierten systematischen Übersichten

1. Chang YS, Fu HQ, Xiao YM et al. Nasogastric or nasojejunal feeding in predicted severe acute pancreatitis: a meta-analysis. Crit Care 2013; 17(3): R118. <https://dx.doi.org/10.1186/cc12790>.
2. Correia I, Drake D. Towards evidence-based emergency medicine: best BETs from the Manchester Royal Infirmary. BET 2: early nasogastric feeding indicated for severe acute pancreatitis. Emerg Med J 2012; 29(3): 254-255. <https://dx.doi.org/10.1136/emered-2012-201100.3>.
3. Dutta AK, Goel A, Kirubakaran R et al. Nasogastric versus nasojejunal tube feeding for severe acute pancreatitis. Cochrane Database Syst Rev 2020; 3(3): Cd010582. <https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD010582.pub2>.
4. Hsieh PH, Su HY, Lin CY et al. Infection rate among nutritional therapies for acute pancreatitis: A systematic review with network meta-analysis of randomized controlled trials. PLoS One 2019; 14(7): e0219151. <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0219151>.
5. Nally DM, Kelly EG, Clarke M et al. Nasogastric nutrition is efficacious in severe acute pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. Br J Nutr 2014; 112(11): 1769-1778. <https://dx.doi.org/10.1017/s0007114514002566>.
6. National Institute for Health and Care Excellence. Pancreatitis [online]. 2020 [Zugriff: 26.04.2021]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng104/evidence/full-guideline-pdf-6535536157>.

Anhang A – Bewertung der Qualität der Informationsbeschaffung der berücksichtigten systematischen Übersicht aus der fokussierten Recherche

Die Bewertung der Qualität der Informationsbeschaffung erfolgte in Anlehnung an AMSTAR, Item 3 [13].

Tabelle 10: Bewertung der Informationsbeschaffung zur systematischen Übersicht NICE 2020 [3]

NICE 2020	Bewertung	Erläuterung
1. Wurden mindestens 2 verschiedene Informationsquellen durchsucht (z. B. bibliografische Datenbanken und Studienregister)?	ja	1. Bibliografische Datenbanken 2. Sichtung von Referenzlisten 3. Suche auf Websites 4. Übermittlungen von Stakeholdern
2. Wurden mindestens 2 verschiedene bibliografische Datenbanken durchsucht?	ja	MEDLINE, Embase, The Cochrane Library, PsycINFO
3. Werden Suchzeitraum oder Suchdatum genannt?	ja	Suche vom 28.09.2017
4. Werden zumindest die wichtigsten Freitextbegriffe oder Schlagwörter der Suchstrategie genannt?	ja	Darstellung der Suchstrategien im Anhang
Frage 1.–4. mit ja: umfassend; mindestens 1 Frage mit nein: fraglich	ja	Umfassend mit Einschränkung auf englischsprachige Publikationen

Anhang B – Bewertung der methodischen Qualität der berücksichtigten systematischen Übersicht aus der fokussierten Recherche

Die Bewertung der methodischen Qualität erfolgte mit dem Oxman-Guyatt-Index [5].

Tabelle 11: Bewertung der methodischen Qualität der systematischen Übersicht NICE 2020 [3]

Item	Bewertung
Were the search methods used to find evidence (original research) on the primary question(s) stated?	ja
Was the search for evidence reasonably comprehensive?	ja
Were the criteria used for deciding which studies to include in the overview reported?	ja
Was bias in the selection of studies avoided?	ja
Were the criteria used for assessing the validity of the included studies reported?	ja
Was the validity of all studies referred to in the text assessed using appropriate criteria (either in selecting studies for inclusion or in analysing the studies that are cited)?	unklar
Were the methods used to combine the findings of the relevant studies (to reach a conclusion) reported?	ja
Were the findings of the relevant studies combined appropriately relative to the primary question the overview addresses?	ja
Were the conclusions made by the author(s) supported by the data and/or analysis reported in the overview?	ja
Gesamtbewertung	5 Punkte

Anhang C – Suchstrategien

C.1 – Bibliografische Datenbanken

1. MEDLINE

Suchoberfläche: PubMed

Es wurde folgender Filter übernommen:

- Systematische Übersicht: Wong [14] – High specificity strategy

#	Searches
1	nutrition
2	pancreatitis
3	#1 and #2
4	„The Cochrane database of systematic reviews“[Journal] OR search[tiab] OR MEDLINE[tiab] OR systematic review[tiab] OR „meta-analysis“[pt:noexp]
5	#3 and #4
6	#5 AND (english[LA] OR german[LA])

2. Health Technology Assessment Database

Suchoberfläche: INAHTA

#	Searches
1	nutrition
2	pancreatitis
3	#2 AND #1

Suche nach Primärstudien

1. MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE (R) 1946 to March 18, 2021

Es wurde folgender Filter übernommen:

- RCT: Lefebvre [15] – Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2008 revision)

#	Searches
1	Pancreatitis/
2	Pancreatitis, Acute Necrotizing/
3	((severe* or acute*) adj3 pancreatitis*).ti,ab.
4	or/1-3

#	Searches
5	exp Nutritional Support/
6	exp Pancreatic Extracts/
7	exp Dietary Supplements/
8	exp Dietary Fats/
9	exp Enzyme Therapy/
10	exp Dietary Fiber/
11	Glutamine/
12	((enteral* or parenteral* or nasojejunal* or jejunal*) adj3 (nutrition* or feed* or immunonutrition*)).ti,ab.
13	((pancreatic* or duodenal*) adj enzyme*).ti,ab.
14	(glutamine* or probiotic* or omega-3* or synbiotic* or prebiotic* or pancreatin*).ti,ab.
15	or/5-14
16	4 and 15
17	Randomized Controlled Trial.pt.
18	Controlled Clinical Trial.pt.
19	(randomized or placebo or randomly).ab.
20	Clinical Trials as Topic/
21	trial.ti.
22	or/17-21
23	exp Animals/ not Humans/
24	22 not 23
25	exp cohort studies/ or exp epidemiologic studies/ or exp clinical trial/ or exp evaluation studies as topic/ or exp statistics as topic/
26	((control and (group* or study)) or (time and factors) or program or survey* or ci or cohort or comparative stud* or evaluation studies or follow-up*).mp.
27	or/25-26
28	(animals/ not humans/) or comment/ or editorial/ or exp review/ or meta analysis/ or consensus/ or exp guideline/
29	hi.fs. or case report.mp.
30	or/28-29
31	27 not 30
32	16 and (24 or 31)
33	32 not (comment or editorial).pt.
34	33 and 20170721:3000.(dt).

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE (R) Epub Ahead of Print and In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations March 18, 2021

#	Searches
1	((severe* or acute*) and pancreatitis*).ti,ab.
2	((enteral* or parenteral* or nasojejunal* or jejunal*) and (nutrition* or feed* or immunonutrition*)).ti,ab.
3	((pancreatic* or duodenal*) and enzyme*).ti,ab.
4	(glutamine* or probiotic* or omega-3* or synbiotic* or prebiotic* or pancreatin*).ti,ab.
5	or/2-4
6	1 and 5
7	(clinical trial* or random* or placebo).ti,ab.
8	trial.ti.
9	or/7-8
10	exp cohort studies/ or exp epidemiologic studies/ or exp clinical trial/ or exp evaluation studies as topic/ or exp statistics as topic/
11	((control and (group* or study)) or (time and factors) or program or survey* or ci or cohort or comparative stud* or evaluation studies or follow-up*).mp.
12	or/10-11
13	(animals/ not humans/) or comment/ or editorial/ or exp review/ or meta analysis/ or consensus/ or exp guideline/
14	hi.fs. or case report.mp.
15	or/13-14
16	12 not 15
17	6 and (9 or 16)
18	17 not (comment or editorial).pt.
19	18 and 20170721:3000.(dt).

2 The Cochrane Library*Suchoberfläche: Wiley*

- Cochrane Central Register of Controlled Trials Issue 3 of 12, March 2021

#	Searches
#1	[mh ^^Pancreatitis“]
#2	[mh ^^Pancreatitis, Acute Necrotizing“]
#3	((severe* or acute*) NEAR/3 pancreatitis*):ti,ab
#4	#1 or #2 or #3
#5	[mh „Nutritional Support“]
#6	[mh „Pancreatic Extracts“]
#7	[mh „Dietary Supplements“]
#8	[mh „Dietary Fats“]

#	Searches
#9	[mh „Enzyme Therapy“]
#10	[mh „Dietary Fiber“]
#11	[mh ^“Glutamine“]
#12	((enteral* or parenteral* or nasojejunal* or jejunal*) NEAR/3 (nutrition* or feed* or immunonutrition*)):ti,ab
#13	((pancreatic* or duodenal*) NEXT enzyme*):ti,ab
#14	(glutamine* or probiotic* or omega-3* or synbiotite* or prebiotic* or pancreatin*):ti,ab
#15	#5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14
#16	#4 and #15 in Trials
#17	#16 not (*clinicaltrial*gov* or *who*trialssearch* or *clinicaltrialsregister*eu* or *anzctr*org*au* or *trialregister*nl* or *irct*ir* or isrctn or *controlled*trials*com* or *drks*de*):so with Cochrane Library publication date Between Sep 2017 and May 2021

C.2 – Studienregister

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

Suchstrategie
AREA[ResultsFirstSubmitDate] NOT MISSING AND AREA[ConditionSearch] pancreatitis

2. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

Anbieter: *World Health Organization*

- URL: <http://apps.who.int/trialssearch>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

Suchstrategie
pancreatitis (with Results only)



IQWiG-Berichte – Nr. 1182

Nahrungssupplementation bei akuter Pankreatitis

**Evidenzbericht zur S3-Leitlinie
Klinische Ernährung in der
Gastroenterologie – Pankreas**

Evidenzbericht

Auftrag: V20-06D
Version: 1.0
Stand: 16.08.2021

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Nahrungssupplementation bei akuter Pankreatitis – Evidenzbericht zur S3-Leitlinie Klinische Ernährung in der Gastroenterologie – Pankreas

Auftraggeber

Bundesministerium für Gesundheit

Datum des Auftrags

18.12.2020

Interne Auftragsnummer

V20-06D

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Dieser Bericht wurde ohne die Beteiligung externer Sachverständiger erstellt.

Für die Inhalte des Berichts ist allein das IQWiG verantwortlich.

Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Marc Krause
- Claudia Mischke
- Wiebke Sieben
- Dorothea Sow
- Julia Ströhlein
- Sarah Thys

Schlagwörter

Nahrungsergänzungsmittel, Pankreatitis, Systematische Übersicht

Keywords

Dietary Supplements, Pancreatitis, Systematic Review

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abbildungsverzeichnis	vi
Abkürzungsverzeichnis	vii
1 Hintergrund	1
2 Fragestellung	2
3 Projektverlauf	3
3.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts	3
3.2 Methodische Änderungen im Projektverlauf	3
4 Methoden	4
4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien	4
4.1.1 Population.....	4
4.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention	4
4.1.3 Endpunkte.....	4
4.1.4 Studientypen	5
4.1.5 Setting.....	5
4.1.6 Studiendauer.....	5
4.1.7 Publikationssprache.....	5
4.1.8 Publikationszeitraum	5
4.1.9 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss	5
4.1.10 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen.....	6
4.2 Informationsbeschaffung	6
4.2.1 Fokussierte Informationsbeschaffung von systematischen Übersichten.....	6
4.2.2 Fokussierte Informationsbeschaffung von Studien	7
4.2.3 Selektion relevanter Studien.....	7
4.3 Informationsdarstellung und Synthese	8
4.3.1 Darstellung der Einzelstudien.....	8
4.3.2 Bewertung der Studienlimitationen (Verzerrungspotenzial).....	9
4.3.3 Metaanalysen.....	9
4.3.4 Bewertung der Qualität der Evidenz	9
4.3.4.1 Abwertung der Qualität der Evidenz	10
4.3.4.2 Aufwertung der Qualität der Evidenz	12

5	Ergebnisse.....	13
5.1	Ergebnisse der Informationsbeschaffung.....	13
5.2	Charakteristika der in die Evidenzdarstellung eingeschlossenen Studien	15
5.3	Übersicht der Endpunkte	39
5.4	Ergebnisse zu Endpunkten.....	41
5.4.1	Ergebnisse zum kritischen Endpunkt Mortalität	41
5.4.1.1	Metaanalysen	43
5.4.2	Ergebnisse zum kritischen Endpunkt Komplikationen	45
5.4.2.1	Metaanalyse	47
5.4.3	Ergebnisse zum kritischen Endpunkt Operationen.....	48
5.4.3.1	Metaanalyse	50
5.4.4	Ergebnisse zum kritischen Endpunkt Infektionen.....	51
5.4.4.1	Metaanalyse	53
5.4.5	Ergebnisse zum wichtigen Endpunkt Dauer des Krankenhausaufenthaltes.....	54
5.4.5.1	Metaanalysen	56
6	Einordnung des Arbeitsergebnisses	58
7	Literatur	59
8	Studienlisten	63
8.1	Liste der identifizierten systematischen Übersichten	63
8.2	Liste der ausgeschlossenen Publikationen mit Ausschlussgründen	64
Anhang A Bewertung der Studienlimitationen.....		68
Anhang B Suchstrategien.....		72
B.1	Bibliografische Datenbanken	72
B.2	Studienregister	75

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Endpunkte für vergleichende Interventionsstudien und ihre Bewertung.....	4
Tabelle 2: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss.....	6
Tabelle 3: Studienpool der Evidenzdarstellung	15
Tabelle 4: Charakteristika der in die Evidenzdarstellung eingeschlossenen Studien	17
Tabelle 5: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien.....	19
Tabelle 6: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den Studien.....	29
Tabelle 7: Charakterisierung der Studienpopulationen.....	34
Tabelle 8: Matrix der Endpunkte	40
Tabelle 9: Evidenzprofil zum kritischen Endpunkt Mortalität.....	41
Tabelle 10: Evidenzprofil zum kritischen Endpunkt Komplikationen.....	45
Tabelle 11: Evidenzprofil zum kritischen Endpunkt Operationen.....	48
Tabelle 12: Evidenzprofil zum kritischen Endpunkt Infektionen	51
Tabelle 13: Evidenzprofil zum wichtigen Endpunkt Dauer des Krankenhausaufenthaltes	54
Tabelle 14: Studienlimitationen zum Endpunkt Mortalität.....	68
Tabelle 15: Studienlimitationen zum Endpunkt Komplikationen.....	69
Tabelle 16: Studienlimitationen zum Endpunkt Operationen	69
Tabelle 17: Studienlimitationen zum Endpunkt Infektionen	70
Tabelle 18: Studienlimitationen zum Endpunkt Dauer des Krankenhausaufenthaltes	71

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Ergebnis der Informationsbeschaffung	14
Abbildung 2: Metaanalyse, Mortalität, Glutamin vs. Kontrolle; Effektmaß: OR.....	43
Abbildung 3: Metaanalyse, Mortalität, Omega-3-Fettsäuren vs. Kontrolle; Effektmaß: OR ..	43
Abbildung 4: Metaanalyse, Mortalität, Präbiotika vs. Kontrolle; Effektmaß: OR	43
Abbildung 5: Metaanalyse, Mortalität, Probiotika vs. Kontrolle; Effektmaß: OR	44
Abbildung 6: Metaanalyse, Komplikationen, Glutamin vs. Kontrolle; Effektmaß: OR.....	47
Abbildung 7: Metaanalyse, Operationen, Probiotika vs. Kontrolle; Effektmaß: OR	50
Abbildung 8: Metaanalyse, Infektionen, Glutamin vs. Kontrolle; Effektmaß: OR	53
Abbildung 9: Metaanalyse, Infektionen, Probiotika vs. Kontrolle; Effektmaß: OR.....	53
Abbildung 10: Metaanalyse, Dauer des Krankenhausaufenthaltes, Glutamin vs. Kontrolle; Effektmaß: Mittelwertdifferenz	56
Abbildung 11: Metaanalyse, Dauer des Krankenhausaufenthaltes, Omega-3-Fettsäuren vs. Kontrolle; Effektmaß: Mittelwertdifferenz.....	56
Abbildung 12: Metaanalyse, Dauer des Krankenhausaufenthaltes, Präbiotika vs. Kontrolle; Effektmaß: Mittelwertdifferenz.....	56
Abbildung 13: Metaanalyse, Dauer des Krankenhausaufenthaltes, Probiotika vs. Kontrolle; Effektmaß: Mittelwertdifferenz.....	57

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
APACHE	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
CRP	C-reaktives Protein
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
DGEM	Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin e. V.
DVG	Digitale-Versorgung-Gesetz
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (Bewertung von Empfehlungen, Entwicklung und Auswertung)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
PICO	Population Intervention Comparison Outcomes (Akronym für Studienteilnehmer, Interventionsgruppe, Vergleichsgruppe, Endpunkte)
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)

1 Hintergrund

Auf Basis des am 01.01.2020 in Kraft getretenen Digitale-Versorgung-Gesetzes (DVG) kann die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) dem Bundesministerium für Gesundheit (BMG) Leitlinien vorschlagen, bei denen das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) gemäß SGB V (§§ 139a Abs. 3 Nr. 3, 139b Abs. 6) deren Entwicklung oder Aktualisierung mit Evidenzrecherchen unterstützen soll [1].

Der vorliegende Auftrag umfasst die Beantwortung von Fragestellungen zur Aktualisierung der interdisziplinären S3-Leitlinie „Klinische Ernährung in der Gastroenterologie – Pankreas“ (Registernummer der AWMF: 073-025) [2].

2 Fragestellung

Folgende Fragestellung wird untersucht:

- Darstellung von Evidenz bezüglich der Effekte spezieller Ernährungsinterventionen (Nahrungssupplementation) wie z. B. Immunonutrition (Glutamin und Antioxidantien), Präbiotika, Probiotika oder orale Enzymsupplemente im Vergleich zu Placebo oder keiner speziellen Ernährungsintervention bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit einer schweren akuten Pankreatitis.

Konsultationssfassung 2024

3 Projektverlauf

3.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts

Das IQWiG wurde am 18.12.2020 vom BMG beauftragt, die Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin e. V. (DGEM) bei der Aktualisierung einer interdisziplinären S3-Leitlinie „Klinische Ernährung in der Gastroenterologie – Pankreas“ [2] zu unterstützen.

Insgesamt wurden 5 Population-Intervention-Comparison-Outcome(PICO)-Fragen von der Leitlinienkoordinatorin und den Leitlinienkoordinatoren in Abstimmung mit Patientenvertreterinnen und Patientenvertretern und mit Beratung durch die AWMF formuliert, zu denen das IQWiG jeweils auf Basis einer Projektskizze einen Evidenzbericht erstellt hat. Die Projektbearbeitung im IQWiG begann mit dem Kick-off-Treffen, an dem die Leitlinienkoordinatorin und die Leitlinienkoordinatoren, eine Ansprechpartnerin der AWMF und das IQWiG teilgenommen haben. Das Kick-off-Treffen fand am 11.02.2021 statt. Diese Evidenzberichte wurden an die Koordinatorin und Koordinatoren der Leitlinienerstellung sowie an die zuständige Ansprechpartnerin für die Leitlinie bei der AWMF übermittelt.

Nach Abschluss aller Evidenzberichte für diesen Auftrag wurden diese gemeinsam an das BMG übermittelt und 4 Wochen später auf der Website des IQWiG veröffentlicht.

3.2 Methodische Änderungen im Projektverlauf

Es ergab sich folgende methodische Veränderung im Vergleich zur Projektskizze:

- Änderung des Einschlusskriteriums in Abschnitt 4.1.6: Da die Nachbeobachtungszeit in einigen Studien unzureichend beschrieben und die Anzahl relevanter Studien gering war, wurden auch solche ohne eine Nachbeobachtungszeit (von mindestens 30 Tagen) eingeschlossen.

4 Methoden

Der vorliegende Evidenzbericht zielte darauf ab, die PICO-Fragestellung durch die Darstellung von Evidenzprofilen zu beantworten. Die Erstellung der Evidenzprofile erfolgte auf Grundlage der methodischen Vorgaben von Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) [3] und ist konform zu den Allgemeinen Methoden [4].

4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien

4.1.1 Population

In die Evidenzdarstellung wurden Studien mit erwachsenen Patientinnen und Patienten mit schwerer akuter Pankreatitis aufgenommen.

4.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention

Die zu prüfende Intervention stellte die Behandlung mit speziellen Ernährungsinterventionen (Nahrungssupplementation) dar. Dazu gehörten z. B. folgende Interventionen:

- Immunonutrition (z. B. Glutamin, Antioxidantien)
- Präbiotika
- Probiotika
- orale Enzymsupplemente

Als Vergleichsintervention galt ein Placebo oder keine spezielle Ernährungsintervention.

Die Art und Zusammensetzung der Basisernährung musste in beiden Gruppen vergleichbar sein.

4.1.3 Endpunkte

Die Darstellung der Evidenzgrundlage für die Anwendung von speziellen Ernährungsinterventionen erfolgte anhand von Endpunkten, die durch die Leitliniengruppe festgelegt und hinsichtlich ihrer Bedeutung für die Patientinnen und Patienten mit schwerer akuter Pankreatitis den Kategorien „kritisch für die Entscheidung“ und „wichtig, aber nicht kritisch für die Entscheidung (wichtig)“ zugeordnet worden sind (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: Endpunkte für vergleichende Interventionsstudien und ihre Bewertung

Zuordnung der Endpunkte	Endpunkte
kritisch für die Entscheidung (Bewertung durch die Leitliniengruppe)	<ul style="list-style-type: none">▪ Mortalität▪ Komplikationen▪ Operationen▪ Infektionen
wichtig (Bewertung durch die Leitliniengruppe)	<ul style="list-style-type: none">▪ Dauer des Krankenhausaufenthaltes

4.1.4 Studientypen

Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) sind, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt wurden, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet. Sie liefern daher die zuverlässigsten Ergebnisse für die Evidenzdarstellung einer medizinischen Intervention.

Für den Evidenzbericht flossen ausschließlich RCTs als relevante wissenschaftliche Informationsquelle in die Evidenzdarstellung ein.

4.1.5 Setting

Eingeschlossen wurden Studien, die im Krankenhaus durchgeführt worden sind.

4.1.6 Studiendauer

Hinsichtlich der Studiendauer und Nachbeobachtungszeit bestanden keine Einschränkungen (siehe Abschnitt 3.2).

4.1.7 Publikationssprache

Die Publikation musste in deutscher oder englischer Sprache verfasst sein.

4.1.8 Publikationszeitraum

Hinsichtlich des Publikationszeitraums bestand keine Einschränkung.

4.1.9 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss

In der folgenden Tabelle 2 sind die Kriterien aufgelistet, die Studien erfüllen sollten, um in die Evidenzdarstellung eingeschlossen zu werden.

Tabelle 2: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss

Einschlusskriterien	
E1	Population: erwachsene Patientinnen und Patienten mit schwerer akuter Pankreatitis (siehe auch Abschnitt 4.1.1)
E2	Prüfintervention: Behandlung mit speziellen Ernährungsinterventionen (Nahrungssupplementation) (siehe auch Abschnitt 4.1.2)
E3	Vergleichsintervention: Behandlung mit Placebo oder keiner speziellen Ernährungsintervention (siehe auch Abschnitt 4.1.2)
E4	kritische oder wichtige Endpunkte wie in Abschnitt 4.1.3 formuliert
E5	Studientypen: RCTs wie in Abschnitt 4.1.4 formuliert
E6	Setting: Krankenhaus (siehe auch Abschnitt 4.1.5)
E7	Studiendauer: keine Einschränkung wie in Abschnitt 4.1.6 definiert
E8	Publikationssprache: Deutsch oder Englisch (siehe auch Abschnitt 4.1.7)
E9	Vollpublikation verfügbar ^a
a. Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Studienbericht gemäß ICH E3 [5] oder ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des CONSORT-Statements genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zur Studienmethodik und zu den Studienergebnissen nicht vertraulich sind. CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; ICH: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; RCT: randomisierte kontrollierte Studie	

4.1.10 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen

Für die Einschlusskriterien E1 (Population), E2 (Prüfintervention, bezogen auf die Interventionsgruppe der Studie) und E3 (Vergleichsintervention, bezogen auf die Vergleichsgruppe der Studie) reichte es aus, wenn bei mindestens ca. 80 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten diese Kriterien erfüllt waren. Lagen für solche Studien Subgruppenanalysen für Patientinnen und Patienten vor, die die Einschlusskriterien erfüllten, wurde auf diese Analysen zurückgegriffen. Studien, bei denen die Einschlusskriterien E1, E2 und E3 bei weniger als ca. 80 % erfüllt waren, blieben ggf. unberücksichtigt.

4.2 Informationsbeschaffung

4.2.1 Fokussierte Informationsbeschaffung von systematischen Übersichten

Parallel zur Erstellung der Projektskizze erfolgte eine Recherche nach systematischen Übersichten in der Datenbank MEDLINE (umfasst auch die Cochrane Database of Systematic Reviews), HTA Database sowie auf den Websites des National Institute for Health and Care Excellence (NICE) und der Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ). Die Suche fand am 17.02.2021 statt. Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Anhang B.

Die Selektion erfolgte durch 1 Person und wurde anschließend von einer 2. Person überprüft. Diskrepanzen wurden durch Diskussion zwischen beiden aufgelöst.

Es wurde geprüft, ob mindestens eine hochwertige und aktuelle systematische Übersicht infrage kam, deren Informationsbeschaffung als Grundlage für die Evidenzdarstellung verwendet werden konnte. Dafür erfolgte eine Bewertung der Qualität der Informationsbeschaffung dieser systematischen Übersicht(en). Konnte mindestens eine diesbezüglich hochwertige und aktuelle Übersicht identifiziert werden, wurden die zugrunde liegenden Studien beziehungsweise Dokumente von 1 Person auf ihre Relevanz für die vorliegende Evidenzdarstellung geprüft und das Ergebnis wurde von einer 2. Person überprüft. Bewertungen der Studienlimitationen bzw. der Studienqualität der eingeschlossenen Studien oder die Datenextraktion aus den systematischen Übersichten wurden nicht übernommen.

Die finale Entscheidung, welche systematische(n) Übersicht(en) für die Evidenzdarstellung herangezogen wurden, erfolgt nach Erstellung der Projektskizze anhand der darin festgelegten Kriterien.

4.2.2 Fokussierte Informationsbeschaffung von Studien

Bei einer systematischen Recherche nach relevanten Studien beziehungsweise Dokumenten wurden folgende primäre und weitere Informationsquellen sowie Suchtechniken berücksichtigt:

Primäre Informationsquellen

- bibliografische Datenbanken
 - MEDLINE
 - Cochrane Central Register of Controlled Trials
- Studienregister (es erfolgte eine Einschränkung auf Studienergebnisse)
 - U.S. National Institutes of Health. ClinicalTrials.gov
 - World Health Organization. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

Weitere Informationsquellen und Suchtechniken

- Anwendung weiterer Suchtechniken
 - Sichten von Referenzlisten identifizierter systematischer Übersichten

4.2.3 Selektion relevanter Studien

Selektion relevanter Studien bzw. Dokumente aus den Ergebnissen der bibliografischen Recherche

Die in bibliografischen Datenbanken identifizierten Treffer wurden in einem 1. Schritt anhand ihres Titels und, sofern vorhanden, Abstracts in Bezug auf ihre potenzielle Relevanz bezüglich der Einschlusskriterien bewertet. Als potenziell relevant erachtete Dokumente wurden in einem 2. Schritt anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft. Beide Schritte erfolgten durch 2 Personen unabhängig voneinander. Diskrepanzen wurden durch Diskussion zwischen beiden aufgelöst.

Selektion relevanter Studien bzw. Dokumente aus weiteren Informationsquellen

Rechercheergebnisse aus den folgenden Informationsquellen wurden von 1 Person auf Studien gesichtet:

- Studienregister
- Referenzlisten identifizierter systematischer Übersichten

Die identifizierten Studien wurden dann auf ihre Relevanz geprüft. Der gesamte Prozess wurde anschließend von einer 2. Person überprüft. Sofern in einem der genannten Selektionsschritte Diskrepanzen auftraten, wurden diese jeweils durch Diskussion zwischen beiden aufgelöst.

4.3 Informationsdarstellung und Synthese

4.3.1 Darstellung der Einzelstudien

Alle für den Evidenzbericht notwendigen Informationen wurden aus den Unterlagen zu den eingeschlossenen Studien in standardisierte Tabellen extrahiert. Ergaben sich im Abgleich der Informationen aus unterschiedlichen Dokumenten zu einer Studie (aber auch aus multiplen Angaben zu einem Aspekt innerhalb eines Dokumentes selbst) Diskrepanzen, die auf die Interpretation der Ergebnisse erheblichen Einfluss haben könnten, wurde dies an den entsprechenden Stellen des Berichts dargestellt.

Die Extraktion erfolgte durch eine Person und wurde von einer 2. Person auf Grundlage der Studien kontrolliert.

Die Ergebnisse zu den in den Studien berichteten kritischen und wichtigen Endpunkten werden im Bericht vergleichend beschrieben.

Die Bewertung des Einflusses der Studienlimitationen auf die berichtsrelevanten Ergebnisse wird unter 4.3.2 endpunktspezifisch pro Studie beschrieben. Anschließend wurden die Informationen zu den ausgewählten Endpunkten in Evidenzprofilen zusammengeführt und analysiert [6]. Wenn möglich wurden über die Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien hinaus die in den Abschnitten 4.3.3 und 4.3.4 beschriebenen Verfahren eingesetzt.

Ergebnisse konnten ggf. im Evidenzbericht unberücksichtigt bleiben, wenn ein großer Anteil der in die Auswertung eigentlich einzuschließenden Personen nicht in der Auswertung berücksichtigt worden war. Für die Entscheidung hierüber wurde sich an einem Anteil von ca. 70 % orientiert, die in der Auswertung mindestens berücksichtigt sein sollten.

Die Ergebnisse konnten ggf. auch dann unberücksichtigt bleiben, wenn der Unterschied der Anteile nicht berücksichtigter Personen zwischen den Gruppen sehr groß war. Als Orientierung für die Entscheidung diente ein Unterschied von 15 Prozentpunkten.

4.3.2 Bewertung der Studienlimitationen (Verzerrungspotenzial)

Der Einfluss möglicher Studienlimitationen auf die Ergebnisse wird endpunktspezifisch pro Studie insbesondere anhand folgender Kriterien bewertet:

- adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz (bei randomisierten Studien)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (bei randomisierten Studien)
- Verblindung
- Umsetzung des Intention-to-treat(ITT)-Prinzips
- ergebnisunabhängige Berichterstattung

4.3.3 Metaanalysen

Die geschätzten Effekte und Konfidenzintervalle aus den Studien wurden mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt. Anschließend wurde die Heterogenität des Studienpools anhand des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität [7] untersucht. Ergab der Heterogenitätstest ein statistisch nicht signifikantes Ergebnis ($p \geq 0,05$), wurde davon ausgegangen, dass die Schätzung eines gemeinsamen (gepoolten) Effekts sinnvoll ist. Im Fall von mindestens 5 Studien erfolgte die Metaanalyse mithilfe des Modells mit zufälligen Effekten nach der Methode von Knapp und Hartung unter Verwendung des Heterogenitätsschätzers nach Paule und Mandel [8]. Als Ergebnis wurde der gemeinsame Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt. Weil die Heterogenität im Fall weniger Studien nicht verlässlich geschätzt werden kann, wurden bei 4 oder weniger Studien gegebenenfalls Modelle mit festem Effekt verwendet. Dazu mussten die Studien ausreichend ähnlich sein und es durfte keine Gründe geben, die gegen die Anwendung eines Modells mit festem Effekt sprechen. War ein Modell mit festem Effekt nicht vertretbar, konnte eine qualitative Zusammenfassung erfolgen.

Ergab der Heterogenitätstest ein statistisch signifikantes Ergebnis ($p < 0,05$), wurde untersucht, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise verursachen. Dazu zählen methodische und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren. Konnte die Heterogenität durch diese Faktoren erklärt werden, wurde das Poolen der Effekte ggf. auf Subgruppen beschränkt [9]. Konnte die Heterogenität nicht erklärt werden, so wurde, sofern möglich, ebenfalls ein gemeinsamer (gepoolter) Effekt berechnet und im Fall von mindestens 5 Studien zusätzlich das Prädiktionsintervall dargestellt. Dabei ist zu beachten, dass ein gepoolter Effekt bei bedeutsamer Heterogenität möglicherweise nicht sinnvoll interpretierbar ist.

Abgesehen von den genannten Modellen konnten in bestimmten Situationen und mit besonderer Begründung Alternativen wie z. B. das Betabinomialmodell bei binären Daten [10] angewendet werden.

4.3.4 Bewertung der Qualität der Evidenz

Alle für den Evidenzbericht relevanten Ergebnisse wurden hinsichtlich der Beeinflussung durch Studienlimitationen, des Risikos von Publikationsbias, der Genauigkeit und Konsistenz der

Effekte, der Übertragbarkeit und ggf. Aspekten zur Aufwertung der Qualität der Evidenz überprüft. Für jeden für die Entscheidung kritischen und wichtigen Endpunkt wurde eine endpunktbezogene studienübergreifende Aussage zur Qualität der Evidenz in 4 Abstufungen bezüglich der jeweiligen Aussagesicherheit getroffen und diese in eine der Stufen hohe, moderate, niedrige und sehr niedrige Qualität der Evidenz entsprechend der GRADE-Guideline eingeteilt [11,12]:

- Eine hohe Qualität der Evidenz bedeutet, dass der wahre Effekt sehr sicher nahe bei dem Effektschätzer liegt.
- Eine moderate Qualität der Evidenz bedeutet, dass der wahre Effekt wahrscheinlich nahe bei dem Effektschätzer ist, aber die Möglichkeit besteht, dass er relevant verschieden ist.
- Eine niedrige Qualität der Evidenz bedeutet, dass der wahre Effekt durchaus relevant verschieden zum Effektschätzer sein kann.
- Eine sehr niedrige Qualität der Evidenz bedeutet, dass der wahre Effekt wahrscheinlich relevant verschieden vom Effektschätzer ist.

Die Bewertung erfolgte durch 2 Personen unabhängig voneinander. Diskrepanzen wurden durch Diskussion zwischen beiden aufgelöst.

Ergebnissen aus RCTs wird im 1. Bewertungsschritt eine hohe, Ergebnissen aus Beobachtungsstudien eine niedrige Qualität der Evidenz attestiert [11]. Von dieser rein designbedingten Einschätzung ausgehend, wurde bei Studienlimitationen, einem Risiko von Publikationsbias, fehlender Genauigkeit der Effekte, inkonsistenten Effekten oder eingeschränkter Übertragbarkeit die Qualität der Evidenz abgewertet und bei (sehr) großen Effekten, einer Dosis-Wirkungs-Beziehung oder, wenn die Berücksichtigung aller potenziellen Confounder zu einer Effekterhöhung / Verstärkung des beobachteten Ergebnisses führen würde, aufgewertet. Unterstützend für diese Bewertungsschritte sollten Sensitivitätsanalysen durchgeführt werden. Alle Ab- und Aufwertungen der Qualität der Evidenz wurden durch Fußnoten gekennzeichnet.

4.3.4.1 Abwertung der Qualität der Evidenz

A: Studienlimitationen

Die Qualität der Evidenz wurde aufgrund von schwerwiegenden oder sehr schwerwiegenden Studienlimitationen um 1 oder 2 Stufen abgewertet, wenn starke Limitierungen in einem oder mehreren der in Abschnitt 4.3.2 genannten Kriterien das Vertrauen in die Effektschätzung beeinträchtigten. Die endpunktbezogene studienübergreifende Bewertung der Studienlimitationen erfolgte unter Berücksichtigung des Einflusses der einzelnen Studien auf die Effektschätzung für jeden Endpunkt. Gründe für eine Abwertung wurden transparent beschrieben [13].

B: Inkonsistente (heterogene) Effekte

Die Qualität der Evidenz wurde bei Inkonsistenz (unerklärter Heterogenität) zwischen Studienergebnissen um 1 oder 2 Stufen abgewertet. Die Einschätzung einer möglichen Heterogenität erfolgt anhand der in Abschnitt 4.3.3 beschriebenen Kriterien. Eine Abwertung um 1 Stufe erfolgte, wenn der Heterogenitätstest ein signifikantes Ergebnis liefert. Um 2 Stufen konnte z. B. abgewertet werden, wenn aufgrund der Heterogenität der Studienergebnisse keine gepoolte Effektschätzung berechnet wurde.

C: Indirektheit

Die Qualität der Evidenz wurde bei starken oder sehr starken Einschränkungen der Übertragbarkeit um 1 oder 2 Stufen abgewertet. Eine eingeschränkte Übertragbarkeit konnte auf Abweichungen zwischen dem PICO und den Einschlusskriterien der Studien basieren [14].

D: Publikationsbias

Die Qualität der Evidenz sollte um 1 oder 2 Stufen abgewertet werden, wenn ein Publikationsbias wahrscheinlich oder sehr wahrscheinlich war.

Kriterien für die Annahme eines Publikationsbias umfassten eine Evidenzgrundlage, welche vorrangig auf kleinen Studien und wenigen Ereignissen beruhte, einen beobachteten Zusammenhang zwischen Größe der Effektschätzung und Studiengröße (oder Genauigkeit der Effekte) zeigt, Studienabbrüche auf der Grundlage von hohen Effektschätzungen aufweist oder Auffälligkeiten in der gesichteten Datenlage erkennen ließ [15].

E: Fehlende Genauigkeit der Effekte

Die Qualität der Evidenz wurde wegen geringer oder sehr geringer Genauigkeit der Effekte um 1 oder 2 Stufen abgewertet. Maßgeblich hierfür war die Lage und Breite des 95 %-Konfidenzintervalls. Außerdem konnten sehr kleine Fallzahlen zu einer Abwertung wegen fehlender Genauigkeit führen [16]. Bei ausreichender Patientenzahl wurde regelhaft nicht abgewertet, wenn der Nulleffekt nicht vom Konfidenzintervall des Effekts überlappt wird.

Überdeckte das Konfidenzintervall einen großen Effekt und gleichzeitig auch den Nulleffekt, so erfolgte eine Abwertung wegen fehlender Präzision. Bei binären Daten wurde unter einem großen Effekt eine Halbierung oder eine Verdopplung des relativen Effekts verstanden. Bei stetigen Daten wurde von einem großen Effekt ausgegangen, wenn das Konfidenzintervall für eine standardisierte Mittelwertdifferenz (z. B. Hedges' g) die Grenze 0,5 oder $-0,5$ umfasste. In diesen Fällen sollte eine Abwertung wegen fehlender Genauigkeit um 1 Stufe in Betracht gezogen werden. Eine Abwertung um 2 Stufen wurde in Fällen in Betracht gezogen, in denen die zuvor genannten Konfidenzintervallgrenzen besonders deutlich überschritten waren.

4.3.4.2 Aufwertung der Qualität der Evidenz

A: Große Effekte

Die Qualität der Evidenz wird in methodisch guten, nicht randomisierten Interventionsstudien bei großen bzw. sehr großen Effekten um 1 oder 2 Stufen aufgewertet. Eine Aufwertung um 1 Stufe war bei großen Effekten möglich, wenn beispielsweise das relative Risiko zwischen 2 und 5 bzw. zwischen 0,2 und 0,5 liegt, ohne dass plausible Confounder diesen Effekt verringern konnten. Eine Aufwertung um 1 weitere Stufe konnte bei sehr großen Effekten erfolgen, wenn beispielsweise das relative Risiko über 5 bzw. unter 0,2 lag, keine relevanten Verzerrungsrisiken vorlagen und die Effekte präzise (mit hinreichend schmalen Konfidenzintervallen) geschätzt werden konnten [17].

B: Dosis-Wirkungs-Beziehung

Die Qualität der Evidenz sollte bei einer Dosis-Wirkungs-Beziehung aufgewertet werden [17].

C: Confounding

Die Qualität der Evidenz sollte bei einer möglichen Verstärkung des beobachteten Ergebnisses bei Berücksichtigung aller potenziellen Confounder aufgewertet werden [17].

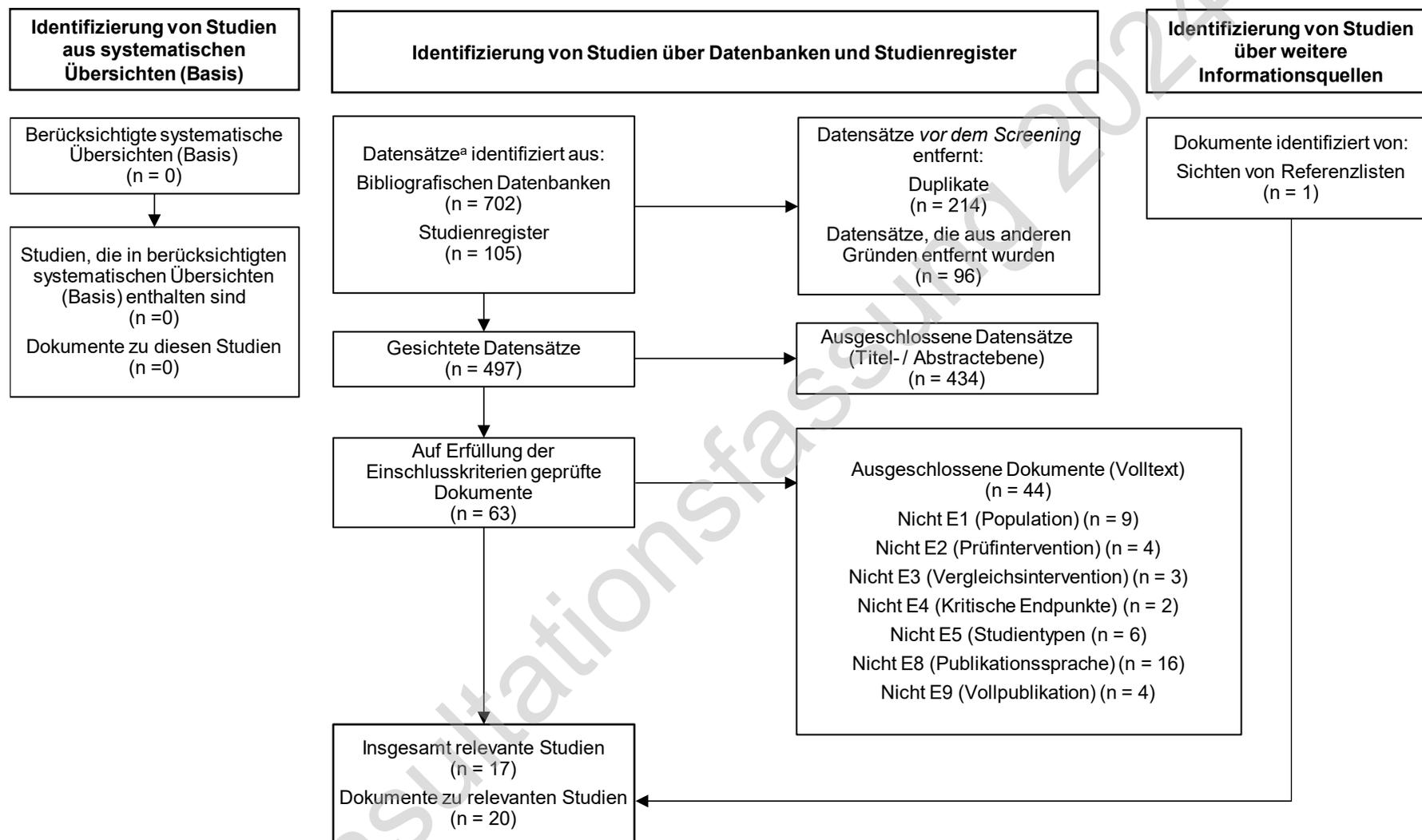
5 Ergebnisse

5.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Von den 9 identifizierten systematischen Übersichten (siehe Abschnitt 8.1) wurde keine systematische Übersicht als ausreichend aktuell und hochwertig bewertet und zum Zweck der Identifizierung von Studien berücksichtigt.

Abbildung 1 zeigt das Ergebnis der Informationsbeschaffung inklusive Studienselektion gemäß den Kriterien für den Studieneinschluss. Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken (letzte Suche am 19.03.2021) und die Suche in Studienregistern (letzte Suche am 15.04.2021) sind in Anhang B dargestellt.

Die Referenzen der als Volltexte geprüften, jedoch ausgeschlossenen Treffer finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Abschnitt 8.2.



a. Datensatz: Titel oder Abstract (oder beides) einer Studie, der in einer Datenbank oder auf einer Website indiziert ist (z. B. Titel oder Abstract, der in MEDLINE indiziert ist)

Abbildung 1: Ergebnis der Informationsbeschaffung

Resultierender Studienpool

Durch die verschiedenen Rechenschritte konnten insgesamt 17 relevante Studien identifiziert werden (siehe auch Tabelle 3).

Tabelle 3: Studienpool der Evidenzdarstellung

Studie	Verfügbare Dokumente	
	Vollpublikation (in Fachzeitschriften)	Ergebnisbericht aus Studienregistern
Antioxidantien (Vitamine A, C, E)		
Bansal 2011	ja [18]	nein
Glutamin		
Arutla 2019	ja [19]	nein
de Beaux 1998	ja [20]	nein
Fuentes 2008	ja [21]	nein
He 2004	ja [22]	nein
Liu 2016	ja [23]	nein
Zhang 2020	ja [24]	nein
Omega-3-Fettsäuren		
Al-Leswas 2020	ja [25]	ja [26]
Wang 2009	ja [27,28]	nein
Präbiotika		
Chen 2021	ja [29]	nein
Karakan 2007	ja [30]	nein
Probiotika		
Besselink 2008	ja [31,32]	nein
Olah 2002	ja [33]	nein
Olah 2007	ja [34]	nein
Wang 2013	ja [35]	nein
Wu 2017	ja [36]	nein
Rhabarber		
Wan 2014	ja [37]	nein

5.2 Charakteristika der in die Evidenzdarstellung eingeschlossenen Studien

Studiendesign und Studienpopulationen

In diesem Abschnitt werden die eingeschlossenen Studien einschließlich der wesentlichen Ein- und Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten sowie die Studienpopulationen charakterisiert.

Dabei handelt es sich um 17 internationale RCTs zu 6 verschiedenen Nahrungssupplementen, von denen einige in Asien durchgeführt wurden. Zu den untersuchten Ernährungsinterventionen gehörten Antioxidantien, Glutamin, Omega-3-Fettsäuren, Präbiotika, Probiotika sowie Rhabarber. Die Interventionsdauer lag überwiegend zwischen 7 und 14 Tagen. Die

Nachbeobachtung wurde in den meisten Studien nicht bzw. nicht klar beschrieben. In allen Studien erhielten die Patientinnen und Patienten eine Basisernährung. Diese wurde wie auch die entsprechenden Nahrungsergänzungen in den Studien zu Präbiotika, Probiotika und Rhabarberpulver enteral verabreicht. In den Studien zu Glutamin erfolgte mit Ausnahme einer Studie (Arutla 2019) eine parenterale Ernährung bzw. eine parenterale Ergänzung mit Glutamin. In einer der beiden Studien (Al-Leswas 2020) zu Omega-3-Fettsäuren erfolgte eine Kombination aus enteraler Basisernährung und parenteraler Ergänzung von Fetten. In der anderen Studie (Wang 2008) erfolgte ausschließlich eine parenterale Ernährung inklusive der Nahrungsergänzung von Omega-3-Fettsäuren. Antioxidantien (Vitamine A, C und E) wurden parenteral verabreicht. Eine Beschreibung der Basisernährung erfolgte in dieser Studie nicht (siehe Tabelle 4).

Die Beschreibung der Nahrungsergänzungen, wie auch der verwendeten Basisernährung, wurde in den eingeschlossenen Studien sehr unterschiedlich beschrieben. Oft fehlten wesentliche Angaben zur Zusammensetzung, Dosierung sowie Applikationsform. Die weitere Standardbehandlung wurde ebenfalls häufig unzureichend beschrieben (siehe Tabelle 5).

Tabelle 4: Charakteristika der in die Evidenzdarstellung eingeschlossenen Studien (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Patientenzahl (randomisiert) N	Intervention	Vergleich	Ort und Zeitraum der Durchführung	Interventionsdauer; Dauer der Nachbeobachtung
Antioxidantien (Vitamine A, C, E)						
Bansal 2011	RCT	I: 19 C: 20	Antioxidantien (Vitamine A, C, E)	Keine Intervention	Indien, k. A.	14 Tage; Entlassung (max. 4 Wochen)
Glutamine						
Arutla 2019	RCT	I: 18 C: 22	Glutamin	Keine Intervention	Indien, 2012 bis 2014	7 Tage; 6 Monate
de Beaux 1998	RCT	I: 6 C: 7	Glutamin	Keine Intervention	UK, k. A.	7 Tage; k. A.
Fuentes 2008	RCT	I: 22 C: 22	Glutamin	Keine Intervention	Mexiko, 2003 bis 2005	10 Tage; k. A.
He 2004	RCT	I: 20 C: 21	Glutamin	Keine Intervention	China, k. A.	14 Tage; k. A.
Liu 2016	RCT	I: 24 C: 23	Glutamin	Keine Intervention	China, 2013 bis 2014	k. A.; k. A.
Zhang 2020	RCT	I: 45 C: 45	Glutamin	Keine Intervention	China, 2016 bis 2018	14 Tage; k. A.
Omega-3-Fettsäuren						
Al-Leswas 2020	RCT	I: 22 C: 22	Fischöl	Keine Intervention	UK, 2010 bis 2012	7 Tage; keine Nachbeobachtung
Wang 2009	RCT	I: 28 C: 28	Fischöl	Keine Intervention	China, 2006 bis 2007	5 Tage; bis zur Entlassung
Präbiotika						
Chen 2021	RCT	I: 24 C: 25	Präbiotika	Keine Intervention	China, 2016 bis 2018	k. A.; mindestens 28 Tage
Karakan 2007	RCT	I: 15 C: 15	Präbiotika	Keine Intervention	Türkei, 2004 bis 2006	6 bis 13 Tage; k. A.

Tabelle 4: Charakteristika der in die Evidenzdarstellung eingeschlossenen Studien (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Patientenzahl (randomisiert) N	Intervention	Vergleich	Ort und Zeitraum der Durchführung	Interventionsdauer; Dauer der Nachbeobachtung
Probiotika						
Besselink 2008	RCT	I: 153 C: 145	Probiotika	Placebo	Niederlande, 2004 bis 2007	Maximal 28 Tage; 3 Monate ^a
Olah 2002	RCT	I: 22 C: 23	Probiotika	Keine Intervention	Ungarn, 1999 bis 2001	7 Tage; k. A.
Olah 2007	RCT	I: 33 C: 29	Probiotika	Keine Intervention	Ungarn, 2001 bis 2004	7 Tage; k. A.
Wang 2013	RCT	I: 62 C: 61	Probiotika	Keine Intervention	k. A. 2006 bis 2011	14 Tage; k. A.
Wu 2017	RCT	I: 60 C: 60	Probiotika	Keine Intervention	China, k. A.	14 Tage; keine
Rhabarber						
Wan 2014	RCT	I: 50 C: 48	Rhabarberpulver	Keine Intervention	China, 2011 bis 2014	5 bis 7 Tage; k. A.
a. 266 der Patientinnen und Patienten wurden länger als 90 Tage nachbeobachtet.						
C: Vergleichsgruppe; I: Intervention; k. A.: keine Angaben; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; V: Vergleichsintervention						

Tabelle 5: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich	Beide Gruppen
Antioxidantien (Vitamin A, C, E)			
Bansal 2011	<p>Antioxidantien</p> <p>Zusammensetzung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Vitamin C (1000 mg in 100 ml Kochsalzlösung) ▪ Vitamin E (200 mg) ▪ Vitamin A (10000 IU) <p>Dosierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 1-mal täglich (entsprechend der Zusammensetzung) <p>Applikationsform:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ parenteral <ul style="list-style-type: none"> ▫ Vitamin A: intramuskulär ▫ Vitamin C: intravenös ▫ Vitamin E: oral <p>bei Zustandsverbesserung orale Verabreichung</p>	keine Intervention	<p>Basisernährung:</p> <p>Zusammensetzung: k. A.</p> <p>Dosierung: k. A.</p> <p>Applikationsform: k. A.</p> <p>Standardbehandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ übliche Behandlung ▪ falls erforderlich andere Behandlungsoptionen
Glutamin			
Arutla 2019	<p>Glutamin</p> <p>Zusammensetzung: k. A.</p> <p>Dosierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 0,57 g/kg KG/Tag <p>Applikationsform: k. A.</p>	keine Intervention	<p>Basisernährung:</p> <p>Zusammensetzung/Dosierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ isokalorisch: 30 bis 35 kcal/kg KG/Tag ▪ isonitrogen: 1,5 bis 2 g Protein/kg KG/Tag <p>Applikationsform:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ enteral: nasojejunal oder oral <p>Standardbehandlung:</p> <p>k. A.</p>

Tabelle 5: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich	Beide Gruppen
de Beaux 1998	<p>Glutamin</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Die Aminosäuren aus der Basisernährung wurden durch eine mit Glutamin ergänzte Aminosäurelösung ersetzt <p>Zusammensetzung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Glutamin entsprach 17 % des insgesamt zugeführten Stickstoffes <p>Dosierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 0,22 g/kg KG/Tag <p>Applikationsform: k. A.</p>	keine Intervention	<p>Basisernährung:</p> <p>Zusammensetzung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Aminosäurelösung ▪ Lipidemulsion ▪ Glukose ▪ Elektrolyte ▪ Spurenelemente und Vitamine ▪ Verhältnis von Kalorien und Stickstoff: 2060 kcal/17,5 g ▪ Verhältnis von Glukose und Fett: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Glukose: 57 % ▫ Fett: 43 % <p>Applikationsform:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ parenteral <p>Standardbehandlung:</p> <p>k. A.</p>
Fuentes 2008	<p>Glutamin zuzüglich 8,5 % Standard-Aminosäuren</p> <p>Zusammensetzung: k. A.</p> <p>Dosierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 0,40 g/kg KG/Tag Glutamin ▪ 1,1 g/kg KG/Tag Standard-Aminosäuren <p>Applikationsform: k. A.</p>	keine Intervention	<p>Basisernährung:</p> <p>Zusammensetzung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Kohlenhydrate: 50 % hypertone Glukose ▪ Fette: 20 % Fettsäuren in einem Verhältnis von 60:40 ▪ Proteine: 8,5 % (1.5 g/kg KG/Tag) <p>Applikationsform:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ parenteral <p>Energiemenge:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 30 kcal/g/kg KG/Tag <p>Standardbehandlung:</p> <p>k. A.</p>

Tabelle 5: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich	Beide Gruppen
He 2004	<p>Glutamin</p> <p>Zusammensetzung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Alanyl-Glutamin <p>Dosierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 0,4 g/kg KG/Tag <p>Applikationsform: k. A.</p>	keine Intervention	<p>Basisernährung:</p> <p>Zusammensetzung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Elektrolyte, Spurenelemente und Vitamine ▪ Glukoselösung und Fett Emulsion im Verhältnis von 1:1 ▪ Stickstoff und nicht proteinhaltige Kalorien im Verhältnis von 1:100 ▪ isonitrogen (0,2 g/kg KG/Tag) ▪ isokalorisch <p>Energiemenge:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 104,5 kJ/kg KG/Tag <p>Applikationsform: parenteral</p> <p>Standardbehandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ intravenöse Flüssigkeitszufuhr ▪ Elektrolytausgleich ▪ Behandlung der Mangelernährung ▪ nasogastrale Dekompression ▪ Analgetika ▪ Hemmung der exokrinen Pankreassekretion ▪ prophylaktische Antibiotika ▪ notwendige Plasma- oder Albumininfusionen
Liu 2016	<p>Glutamin</p> <p>Zusammensetzung: k. A.</p> <p>Dosierung: k. A.</p> <p>Applikationsform: k. A.</p>	keine Intervention	<p>Basisernährung:</p> <p>Applikationsform:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ parenteral <p>Standardbehandlung:</p> <p>k. A.</p>

Tabelle 5: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich	Beide Gruppen
Zhang 2020	<p>Glutamin</p> <p>Zusammensetzung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Glutamin + kompatible Aminosäurelösung + Trägerflüssigkeit <p>Dosierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 2 ml/kg KG/Tag <p>Applikationsform: k. A.</p>	keine Intervention	<p>Basisernährung:</p> <p>Zusammensetzung: k. A.</p> <p>Dosierung: k. A.</p> <p>Applikationsform: k. A.</p> <p>Standardbehandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Nahrungskarenz ▪ spasmolytische Therapie ▪ Schmerzlinderung ▪ Kontrolle der Pankreassekretion ▪ Infektionsschutz
Omega-3-Fettsäuren			
Al-Leswas 2020	<p>Lipidemulsion mit Fischöl</p> <p>Zusammensetzung der Fette nach Ergänzung mit Omega-3-Fettsäuren:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 50 % mittelkettige Triglyceride ▪ 40 % Sojaöl ▪ 10 % Fischöl <p>Dosierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 10 ml/kg KG über 14 Stunden verteilt auf jeden Tag ▪ 2 g Fett/kg KG über 14 Stunden verteilt auf jeden Tag ▪ maximal 7 Tage <p>Applikationsform:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ parenteral 	<p>Lipidemulsion ohne Fischöl</p> <p>Zusammensetzung der Fette:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 50% mittelkettige Triglyceride ▪ 50 % Sojaöl <p>Dosierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 10 ml/kg KG über 14 Stunden verteilt auf jeden Tag ▪ 2 g Fett/kg KG über 14 Stunden verteilt auf jeden Tag ▪ maximal 7 Tage <p>Applikationsform:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ parenteral 	<p>Basisernährung:</p> <p>Zusammensetzung: k. A.</p> <p>Dosierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 1 kcal/ml <p>Applikationsform:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ enteral <p>Standardbehandlung:</p> <p>k. A.</p>

Tabelle 5: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich	Beide Gruppen
Wang 2009	<p>Lipidemulsion mit Fischöl</p> <p>Zusammensetzung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Omega-3/Omega-6-Verhältnis durch Ergänzung mit Omega-3-Fettsäuren: 1:4 <p>Dosierung: (Omega-3-Fettsäuren):</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 0,15 bis 0,2 g/kg ▪ bis zu 10 g/Tag <p>Applikationsform:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ parenteral 	Lipidemulsion ohne Fischöl	<p>Basisernährung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ alle Patientinnen und Patienten erhielten täglich: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Fett: Lipidemulsion überwiegend aus Sojaöl ▫ fettlösliche Vitamine ▫ wasserlösliche Vitamine ▫ Spurenelemente <p>Zusammensetzung/Dosierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 1,25 g Aminosäuren/kg KG/Tag ▪ 3 g Glukose/ kg KG/Tag ▪ 1 g Fett/ kg KG/Tag ▪ isonitrogen (0,2 g/kg KG/Tag) ▪ isokalorisch <p>Energiemenge:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 28 kcal/ kg KG/Tag <p>Applikationsform:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ parenteral <p>Standardbehandlung: k. A.</p>
Präbiotika			
Chen 2021	<p>Lösliche Ballaststoffe</p> <p>Zusammensetzung: k. A.</p> <p>Dosierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 20 g Polydextrose/Tag <p>Applikationsform: k. A.</p>	keine Intervention	<p>Basisernährung:</p> <p>Zusammensetzung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Protein: 4,0 g/100 ml ▪ Fett: 0,44 g/100 ml ▪ Kohlenhydrate: 20,0 g/100 ml <p>Dosierung: k. A.</p> <p>Energiemenge:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ziel: 25 kcal/kg KG/Tag <p>Applikationsform:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ enteral: nasojejunal <p>Standardbehandlung: k. A.</p>

Tabelle 5: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich	Beide Gruppen
Karakan 2007	<p>präbiotische Ballaststoffe</p> <p>Zusammensetzung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 0,7 g/100 ml lösliche Ballaststoffe ▪ 0,8 g/100 ml nicht lösliche Ballaststoffe <p>Dosierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ insgesamt 1,5 g/100 ml ▪ 24 g/Tag <p>Applikationsform: k. A.</p>	keine Intervention	<p>Basisernährung:</p> <p>Zusammensetzung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 35 % Lipide ▪ 20 % Proteine ▪ 125 kcal/100 ml <p>Energiemenge:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Kalorienziel: 2000 kcal/Tag <p>Applikationsform:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ enteral: nasojejunal <p>Zusätzlich:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Aminosäuremischung <p>Zusammensetzung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 120 g/l Glukose ▪ 50 g/l Aminosäuren ▪ 20 % Fett <p>Dosierung: k. A.</p> <p>Applikationsform:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ parenteral <p>Standardbehandlung:</p> <p>k. A.</p>

Tabelle 5: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich	Beide Gruppen
Probiotika			
Besselink 2008	Probiotika Zusammensetzung: <ul style="list-style-type: none"> ▪ 6 Stämme gefriergetrocknete, lebensfähige Bakterien: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Lactobacillus acidophilus, ▫ Lactobacillus casei ▫ Lactobacillus salivarius ▫ Lactococcus lactis ▫ Bifidobacterium bifidum ▫ Bifidobacterium lactis ▪ zuzüglich Maisstärke und Maltodextrine Dosierung: <ul style="list-style-type: none"> ▪ 10¹⁰ Bakterien/Tag ▪ 1-mal täglich Applikationsform: k. A.	Placebo Zusammensetzung: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Maisstärke und Maltodextrine Dosierung: <ul style="list-style-type: none"> ▪ 1-mal täglich 	Basisernährung: Zusammensetzung: k. A. Dosierung: k. A. Energiemenge: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Energieziel von 125 kJ/kg Applikationsform: <ul style="list-style-type: none"> ▪ enteral: nasojejunal Standardbehandlung: k. A.
Olah 2002	lebende L. plantarum 299 Dosierung: <ul style="list-style-type: none"> ▪ 10⁹ Organismen/2-mal täglich 	abgetötete L. plantarum 299 Dosierung: <ul style="list-style-type: none"> ▪ 10⁹ Organismen/2-mal täglich 	Basisernährung: Zusammensetzung: k. A. Energiemenge: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Energieziel: 30 kcal/kg KG Applikationsform: <ul style="list-style-type: none"> ▪ enteral: nasojejunal Zusätzlich: <ul style="list-style-type: none"> ▪ 10 g Ballaststoffe aus Hafer

Tabelle 5: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich	Beide Gruppen
Olah 2007	<p>Probiotika</p> <p>Zusammensetzung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Pediacoccus pentosaceus ▪ Leuconostoc mesenteroides ▪ Lactobacillus paracasei subsp paracasei 19 ▪ Lactobacillus plantarum 2362 <p>Dosierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 40 Billionen Organismen pro Dosis 	keine Intervention	<p>Basisernährung:</p> <p>Zusammensetzung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Sondennahrung: k. A. ▪ Ballaststoffe: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Betaglucan ▫ Inulin ▫ Pektin ▫ resistente Stärke <p>Dosierung: k. A.</p> <p>Energiemenge:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Energieziel: 30 kcal/kg KG <p>Applikationsform:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ enteral: nasojejunal <p>Dosierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ballaststoffe: jeweils 2,5 g <p>Standardbehandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Antibiotika bei Pankreasinfektion oder schweren Komplikationen ▪ septische Komplikationen werden initial mit Imipenem + Cilastatin behandelt
Wang 2013	<p>Probiotika</p> <p>Zusammensetzung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Kombination von: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Bacillus subtilis ▫ Enterococcus faecium <p>Dosierung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 0,5 g 3-mal täglich <p>Applikationsform:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ oral (magensaftresistente Kapseln) 	keine Intervention	<p>Basisernährung:</p> <p>Zusammensetzung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 2,0 g Proteine/kg KG/Tag <p>Dosierung: k. A.</p> <p>Energiemenge:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 30 kcal/kg KG/Tag <p>Applikationsform:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ enteral: nasojejunal <p>Standardbehandlung:</p> <p>k. A.</p>

Tabelle 5: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich	Beide Gruppen
Wu 2017	Probiotika Zusammensetzung: <ul style="list-style-type: none"> ▪ 4-fach lebendige Bifidobakterien Dosierung: <ul style="list-style-type: none"> ▪ 420 mg 3-mal täglich Applikationsform: k. A.	keine Intervention	Basisernährung: Zusammensetzung: k. A. Dosierung: k. A. Applikationsform: enteral Standardbehandlung: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Magen-Darm-Dekompression mit Nahrungskarenz ▪ Hemmung von Pankreasenzymen und Magensäuresekretion ▪ Förderung der Mikrozirkulation ▪ Acetanilid Spasmolyse ▪ Aufrechterhaltung des Gleichgewichtes des Wasser- und Elektrolythaushaltes ▪ Prävention von Infektionen und Komplikationen

Tabelle 5: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich	Beide Gruppen
Rhabarber			
Wan 2014	Rhabarberpulver Zusammensetzung: k. A. Dosierung: ▪ 15 g 1-mal bis 2-mal täglich Applikationsform: ▪ enteral: nasojejunal (aufgelöst in 100 ml warmen Wasser)	keine Intervention	Basisernährung: ▪ Sondennahrung zu Beginn [1 kcal/ml] ▪ Wechsel zu Sondennahrung mit Ballaststoffen [1,5 kcal/ml] Zusammensetzung: ▪ Fett: 35 % ▪ Protein: 20 % Dosierung: k. A. Energienmenge: ▪ am Tag 1 nach der Aufnahme: ▫ 25 kcal/kg ideales KG/Tag für Frauen ▫ 30 kcal/kg ideales KG/Tag für Männer Applikationsform: ▪ enteral Standardbehandlung: ▪ gastrointestinale Dekompression ▪ Somatostatin ▪ Protonenpumpenhemmer ▪ Insulin zur Kontrolle von Hyperglykämie ▪ Flüssigkeitszufuhr ▪ Ausgleich des Wasser- und Elektrolythaushaltes
IU: Internationale Einheit; k. A. keine Angabe; kcal: Kilokalorien; kJ: Kilojoule; KG: Körpergewicht			

Die Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den Studien sind in Tabelle 6 dargestellt. Die wesentlichen Einschlusskriterien sind in allen Studien vergleichbar. Die meisten erfordern einen Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) II \geq 8, Glasgow(Imrie)-Score \geq 3, C-reaktives-Protein(CRP)-Serumspiegel $>$ 150 mg/l. Nur einzelne Studien [19,25,28,35] bezogen sich auf die Atlanta-Klassifikation. Ausgeschlossen wurden in der Regel Patientinnen und Patienten mit einer akuten Exazerbation einer chronischen Pankreatitis, schwangere Patientinnen, Patientinnen und Patienten, welche nicht per Sonde ernährt werden können, sowie Patientinnen und Patienten mit schweren psychischen und physischen Erkrankungen oder vorangegangenen Operationen (siehe Tabelle 6).

Tabelle 6: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den Studien (mehreseitige Tabelle)

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
Antioxidantien (Vitamine A, C, E)		
Bansal 2011	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alter von 18 bis 75 Jahre ▪ schwere akute Pankreatitis ▪ APACHE II \geq 8 ▪ CTSI \geq 7 ▪ 1. Episode oder akute Verschlimmerung der chronischen Pankreatitis innerhalb von 96 Stunden nach Auftreten der Symptome 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Schwangerschaft ▪ AP nach operativem Eingriff ▪ Trauma ▪ Malignität ▪ Psychose (außer alkoholischem Delirium) ▪ Notwendigkeit einer dringenden therapeutischen Intervention (endoskopische Papillotomie, Cholezystektomie und / oder Choledochotomie) ▪ Teilnahme an einer anderen Studie ▪ Patientinnen und Patienten mit schweren Erkrankungen des Herzens, des Gehirns, der Leber oder der Niere ▪ peptisches Ulkus ▪ Autoimmunerkrankung
Glutamin		
Arutla 2019	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alter von 18 bis 60 Jahre ▪ Vorstellung im Krankenhaus innerhalb von 72 h nach Beginn der abdominalen Schmerzen (obligatorisch) ▪ APACHE II \geq 8 ▪ SOFA \geq 2 ▪ anhaltendes SIRS $>$ 2 für 48 Stunden ▪ Blut-Harnstoff-Stickstoff: Anstieg von $>$ 5 mg/dl über 48 h ab Einweisung ▪ Präsenz von pankreatischen und / oder peripankreatischen Nekrosen, nach Definition der überarbeiteten Atlanta-Klassifikation 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ chronische Pankreatitis und exokrine Pankreasinsuffizienz ▪ Unverträglichkeit gegenüber oraler oder nasojejunaler Ernährung ▪ akute Exazerbation chronischer Pankreatitis ▪ vorbestehende chronische Niereninsuffizienz, die eine Hämodialyse oder Peritonealdialyse erfordert ▪ vorbestehende Lebererkrankung im Endstadium mit Aszites, Koagulopathie und Enzephalopathie ▪ Bauchspeicheldrüsenkrebs ▪ aktuelle Somatostatin- oder Kortikosteroidtherapie ▪ jede Form der künstlichen Ernährung seit Beginn der akuten Pankreatitis-Symptome ▪ Schwangerschaft und Stillzeit
de Beaux 1998	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Patientinnen und Patienten über 18 Jahre ▪ SAP ▪ Glasgow (Imrie)-Score \geq 3 ▪ TPN aufgrund anhaltendem Versagen des Magen-Darm-Traktes 7 Tage nach Krankheitsbeginn 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ respiratorisches Versagen (Unterstützungsbedarf durch Beatmungsgerät) ▪ Nierenversagen (Kreatinin $>$ 200 μmol/l) ▪ Leberversagen (Bilirubin $>$ 100 μmol/l in Abwesenheit von Choledocholithiasis)

Tabelle 6: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den Studien (mehreseitige Tabelle)

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
Fuentes 2008	<ul style="list-style-type: none"> ▪ akute Pankreatitis ▪ 3-faches Basalniveau der Serumamylase oder ▪ abdominale Schmerzen und Zeichen einer typischen AP im abdominalem Ultraschall oder Computertomografie (CT) ▪ APACHE II score > 8 ▪ Ranson-Score > 4 nach 48 h ▪ CRP Serumspiegel > 150 mg/l ▪ Balthazar-CT-Score Grad C oder höher ▪ CTSI \geq 4 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nierenversagen (Kreatinin > 180 mol/l) ▪ Leberversagen (Bilirubin > 40 mol/l) ▪ Alanin-Aminotransferase > 100 U/l ▪ Aspartat-Aminotransferase > 100 U/l) ▪ schwere Neutropenie (< 500 cells/mm³) ▪ Patientinnen und Patienten, die eine zytotoxische Strahlen- oder Steroidtherapie erhalten ▪ hämodynamische Instabilität, bei Resistenz gegen großzügige Volumensubstitution ▪ Ernährungsunterstützung oder chirurgische Behandlung vor der Aufnahme
He 2004	<ul style="list-style-type: none"> ▪ SAP-Diagnose 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ keine Angabe
Liu 2016	<ul style="list-style-type: none"> ▪ AP, welche eine totale parenterale Ernährung erfordert ▪ 2 der 3 folgenden Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> ▫ abdominale Schmerzen ▫ Serum Amylase und / oder ▫ Lipase 3-fach höher als normales Maximum ▪ charakteristische Befunde von AP auf dem abdominalen CT-Scan 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Patientinnen und Patienten ohne einen engen Verwandten, der in die Studienteilnahme einwilligt
Zhang 2020	<ul style="list-style-type: none"> ▪ SAP ▪ guter psychischer Zustand ▪ Einwilligung durch Familienmitglieder 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ schwere Leber- und Nierenfunktion, Herzinsuffizienz ▪ Infektionskrankheiten ▪ eine bekannte Arzneimittelallergie ▪ Schwangerschaft und Stillzeit
Omega-3-Fettsäuren		
Al-Leswas 2020	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alter zwischen 18 bis 90 Jahren ▪ Aufnahme mit vorhergesagter SAP nachgewiesen durch kompatible klinische Merkmale (abdominale Schmerzen mit oder ohne Erbrechen) ▪ Serum Amylase 3-fach höher als normales Maximum ▪ \geq 1 Kriterium der Atlanta-Klassifikation ▪ oder Glasgow (Imrie)-Score \geq 3 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ nicht einwilligungsfähig ▪ allergisch gegen Fisch, Ei oder Sojaprotein ▪ unkontrollierte Hyperlipidämie ▪ schwere primäre Blutgerinnungsstörungen ▪ akute Pankreatitis mit Hyperlipidämie ▪ Ketoacidose ▪ akute thromboembolische Erkrankung ▪ schweres Leberversagen ▪ akute Phase des Myokardinfarkts oder Schlaganfalls ▪ Schwangerschaft oder Stillzeit ▪ schweres Nierenversagen ohne Zugang zu Hämodiltration oder Dialyse

Tabelle 6: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den Studien (mehreseitige Tabelle)

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
Wang 2009	<ul style="list-style-type: none"> ▪ SAP-Patientinnen und -Patienten, welche nach der Diagnose innerhalb von 72h identifiziert wurden ▪ Alter zwischen 18 und 80 Jahren ▪ nach Atlanta-Klassifikation ▪ innerhalb von 72 h nach Beginn der SAP ▪ APACHE II \geq 8 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Schwangerschaft ▪ untergewichtig oder fettleibig (Body-Mass-Index $<$ 16 oder $>$ 30 kg/m²) ▪ bekannter Alkohol- oder Drogenmissbrauch ▪ Hypertriglyceridämie ▪ Hyperthyreose, chronische Lebererkrankung, HIV-Infektion ▪ Hepatitis ▪ schwere Herz- oder Nierenerkrankung ▪ Verwendung von Insulin, Kortikoiden, Zytostatika oder Cyclooxygenase-Inhibitoren 2 Wochen vor der Studie
Präbiotika		
Chen 2021	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Patientinnen und Patienten mit SAP ▪ Alter von 18 bis 70 Jahren ▪ Aufnahme innerhalb von 72h nach Auftreten typischer abdominaler Symptome ▪ keine Unterstützung der Ernährung vor Aufnahme ▪ \geq 1 der folgenden Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> ▫ APACHE II \geq 8 ▫ CRP Level \geq 150 mg/l ▫ Balthazar-CT-Score \geq 4 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nachweis oder eine bekannte vergangene maligne Erkrankung, chronische Organdysfunktion oder andere schwere Erkrankung ▪ Magen-Darm-Blutungen, Darmverschluss oder andere Magen-Darm-Erkrankungen ▪ fulminante SAP, traumatische SAP, schwangerschaftsbezogene SAP oder autoimmun-SAP ▪ nasojejunale Ernährung nicht möglich oder unerwünscht ▪ offene abdominale Operation nach Aufnahme
Karakan 2007	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Patientinnen und Patienten mit SAP ▪ akute abdominale Schmerzen ▪ erforderliche Unterbrechung der oralen Ernährung für 48 h ▪ Serum Amylase oder Serum Lipase $>$ 5-fach höher als das normale Maximum ▪ Ultraschall oder CT-basierte Hinweise auf eine AP ▪ APACHE II $>$ 8 ▪ Balthazar-CT-Score $>$ 7 ▪ CRP $>$ 150 mg/l 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ $>$ 30 Tage nach Auftreten der Symptome ohne Start der Ernährung ▪ bereits orale Ernährung ▪ akute Exazerbation der chronischen Pankreatitis ▪ Operation aufgrund von Komplikationen der akuten Pankreatitis ▪ Patientinnen und Patienten mit paralytischem Ileus

Tabelle 6: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den Studien (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
Probiotika		
Besselink 2008	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Erwachsene ▪ Aufnahme mit einer 1. Episode einer akuten Pankreatitis ▪ abdominale Schmerzen in Kombination mit 3fach erhöhter Serumamylase oder Lipase Werten im Vergleich zum normalen Maximum ▪ APACHE II \geq 8 ▪ Glasgow (Imrie)-Score \geq 3 ▪ CRP > 150 mg/l 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pankreatitis nach endoskopischer retrograder Cholangiopankreatikografie ▪ Verdacht auf Malignität der Bauchspeicheldrüse oder der Gallenwege ▪ nicht pankreatische Infektion oder Sepsis durch eine sekundäre Erkrankung ▪ Diagnose der Pankreatitis, die erstmals bei der Operation gestellt wurde ▪ medizinische Vergangenheit einer Immunschwäche
Olah 2002	<ul style="list-style-type: none"> ▪ SAP ▪ abdominale Schmerzen ▪ Plasma Amylase > 200 Einheiten/l ▪ Auftreten der Symptomatik < 48 h ▪ Glasgow (Imrie)-Score \geq 3 ▪ CRP > 150 mg/l 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ biliäre Ätiologie ▪ endoskopische Papillotomie ▪ Cholezystektomie ▪ Choledochotomie ▪ akute Exazerbation einer chronischen Pankreatitis ▪ jejunale Ernährung ist nicht möglich oder unerwünscht ▪ keine Einwilligungserklärung
Olah 2007	<ul style="list-style-type: none"> ▪ SAP ▪ abdominale Schmerzen ▪ Serum Amylase > 200 Einheiten/l ▪ Auftreten der Symptomatik < 48 h ▪ Glasgow (Imrie)-Score \geq 3 ▪ CRP > 150 mg/l 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ akute Exazerbation einer chronischen Pankreatitis
Wang 2013	<ul style="list-style-type: none"> ▪ SAP nach Atlanta-Klassifikation ▪ Alter von 18 bis 45 Jahren ▪ \leq 48 h zwischen dem Auftreten typischer abdominaler Symptome und Studienaufnahme ▪ gastrointestinaler Ileus oder Distension 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hinweis auf eine oder bekannte Vergangenheit einer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin > 1,5 mg/dl) ▪ schwanger oder stillend ▪ erwartete Intervention mit Dialyse, Plasmapherese oder anderer physiologischer Unterstützung, die eine extrakorporale Blutentnahme erfordert ▪ entzündliche Darmerkrankungen ▪ Infektionen bei der Aufnahme ins Krankenhaus ▪ kürzliche Einnahme von nicht steroidalen antiinflammatorischen Medikamenten ▪ Tod innerhalb von 48 h nach Aufnahme auf der Intensivstation
Wu 2017	<ul style="list-style-type: none"> ▪ SAP ▪ Alter von 18 bis 70 Jahren ▪ Krankenhauseinweisung innerhalb von 24 h ▪ keine operativen Eingriffe in den letzten 2 Wochen ▪ Ranson \geq 3 ▪ Balthazar-CT-Score \geq 2 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ schlechte Compliance ▪ bösartige Tumore ▪ schwere Herz-, Lungen- und Nierenfunktionsinsuffizienz ▪ chronische Pankreatitis ▪ Obstruktion der Gallenwege, welche eine Operation erfordert

Tabelle 6: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den Studien (mehreseitige Tabelle)

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
Rhabarber		
Wan 2014	<ul style="list-style-type: none"> ▪ SAP ▪ akute gastrointestinale Verletzung (Stadium I bis III) ▪ klinische Manifestationen und biochemische Veränderungen der AP ▪ Komplikationen wie: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Pankreasnekrose ▫ Pseudozyste ▫ Pankreasabszess oder Organversagen ▪ einzelne Patientinnen und Patienten in einem kritischen Zustand mit einer endokrinen und exokrinen Insuffizienz, welche eine umfassende Behandlung erforderte 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ vorheriger Bauchspeicheldrüsenkrebs ▪ chronische Herz-Kreislauf-Erkrankungen ▪ Typ-1-Diabetes-mellitus ▪ Autoimmunerkrankungen ▪ chirurgische Behandlung ▪ medizinische Behandlung verweigert ▪ akute gastrointestinale Verletzung im Stadium IV
AP: akute Pankreatitis; APACHE: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; CRP: C-reaktives Protein; CT: Computertomografie; CTSI: CT severity index; SAP: Severe Acute Pankreatitis; SIRS: systemisches inflammatorisches Response-Syndrom; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment; TPN: totale parenterale Ernährung		

Die Charakterisierung der Studienpopulationen wird in Tabelle 7 dargestellt. Aufgrund der ähnlichen Einschlusskriterien in den Studien sind auch die wesentlichen Charakteristika der Studienpopulation zu Baseline überwiegend vergleichbar. Das mittlere Alter lag in den meisten Studien zwischen ca. 40 und 50 Jahren. Ausschließlich die Patientinnen und Patienten in den Studien Al-Leswas 2020 und Besselink 2008 waren im Mittel etwa 10 bis 15 Jahre älter. Der Anteil der Männer war in den meisten Studien höher.

Tabelle 7: Charakterisierung der Studienpopulationen (mehrseitige Tabelle)

Vergleichskategorie Studie Charakteristika	Intervention	Vergleich
Antioxidantien (Vitamine A, C, E)		
Bansal 2011		
N	19	20
Alter [Jahre] MW (SD)	39,9 (10,9)	38,6 (11,4)
Geschlecht [w / m] %	21 / 79	25 / 75
APACHE II score	11,2 (2,9)	11,5 (2,7)
CRP	k. A.	k. A.
CT severity index ([IQR]	7 [7; 9]	7 [7; 8]
Glasgow(Imrie)-Score	k. A.	k. A.
Ranson-Score	k. A.	k. A.
Studienabbrecher	k. A. ^a	k. A. ^a
Glutamin		
Arutla 2019		
N	18	22
Alter [Jahre] MW (SD)	38,1 (16,3)	39,8 (15,1)
Geschlecht [w / m] %	5,6 / 94,4	9,1 / 90,9
APACHE II score MW (SD)	8,6 (4,5)	8,76 (3,7)
HS-CRP [mg/ml] MW (SD)	204,2 (102,7)	231,4 (109,8)
CT severity index	k. A.	k. A.
Glasgow(Imrie)-Score	k. A.	k. A.
Ranson-Score	k. A.	k. A.
Studienabbrecher n (%)	0 (0)	0 (0)
de Beaux 1998		
N	6	7
Alter [Jahre] Median [IQR]	51 [45; 58]	53 [44; 56]
Geschlecht [w / m] %	33 / 67	43 / 57
APACHE II score	k. A.	k. A.
CRP	k. A.	k. A.
CT severity index	k. A.	k. A.
Glasgow(Imrie)-Score	k. A.	k. A.
Ranson-Score	k. A.	k. A.
Studienabbrecher	k. A.	k. A.

Tabelle 7: Charakterisierung der Studienpopulationen (mehrseitige Tabelle)

Vergleichskategorie Studie Charakteristika	Intervention	Vergleich
Fuentes 2008		
N	22	22
Alter [Jahre] MW (SD)	43,8 (14,4)	41,5 (14,2)
Geschlecht [w / m] %	55 / 45	55 / 45
APACHE II score MW (SD)	10,3 (1,6)	10,7 (1,9)
CRP [g/dL] MW (SD)	185,77 (103,75)	163,63 (104,73)
CT severity index MW (SD)	7,0 (1,9)	7,1 (1,8)
Glasgow(Imrie)-Score	k. A.	k. A.
Ranson-Score	k. A.	k. A.
Studienabbrecher	k. A.	k. A.
He 2004		
N	20	21
Alter [Jahre] MW (SD)	39,4 (8,6)	40,2 (7,8)
Geschlecht [w / m] %	45 / 55	48 / 52
APACHE II score	k. A.	k. A.
CRP	k. A.	k. A.
CT severity index	k. A.	k. A.
Glasgow(Imrie)-Score	k. A.	k. A.
Ranson-Score	k. A.	k. A.
Studienabbrecher	k. A.	k. A.
Liu 2016		
N	24	23
Alter [Jahre] MW (SD)	40 (3,96)	39,1 (4,46)
Geschlecht [w / m] %	37,5 / 62,5	39,1 / 60,9
APACHE II score	k. A.	k. A.
CRP	k. A.	k. A.
CT severity index	k. A.	k. A.
Glasgow(Imrie)-Score	k. A.	k. A.
Ranson-Score	k. A.	k. A.
Studienabbrecher	k. A.	k. A.

Tabelle 7: Charakterisierung der Studienpopulationen (mehrseitige Tabelle)

Vergleichskategorie Studie Charakteristika	Intervention	Vergleich
Zhang 2020		
N	45	45
Alter [Jahre] MW (SD)	48,7 (4,16)	49,49 (3,5)
Geschlecht [w / m] %	33 / 67	40 / 60
APACHE II score	k. A.	k. A.
CRP [ng/l] MW (SD)	6,72 (1,32)	6,73 (1,29)
CT severity index	k. A.	k. A.
Glasgow(Imrie)-Score	k. A.	k. A.
Ranson-Score	k. A.	k. A.
Studienabbrecher n (%)	0 (0)	0 (0)
Omega-3-Fettsäuren		
Al-Leswas 2020		
N	23	22
Alter [Jahre] Median [Min; Max]	66 [28; 88]	69 [30; 87]
Geschlecht [w / m] %	45 / 55	41 / 59
APACHE II score MW (SE)	9,9 (0,7)	10,3 (0,7)
CRP [mg/l] MW (SE)	148,5 (30,5)	142,9 (31,6)
CT severity index	k. A.	k. A.
Glasgow(Imrie)-Score MW (SE)	2,8 (0,3)	2,8 (0,2)
Ranson-Score MW (SE)	3,2 (0,3)	3,1 (0,4)
Studienabbrecher n (%)	1 (4)	0 (0)
Wang 2009		
N	28	28
Alter [Jahre] MW (SD)	40 (13)	42 (11)
Geschlecht [w / m] %	29 / 71	32 / 68
APACHE II score MW (SD)	15 (4)	13 (4)
CRP	k. A.	k. A.
Balthazar-CT-Score MW (SD)	8 (1,8)	7 (1,5)
Glasgow(Imrie)-Score	k. A.	k. A.
Ranson-Score	k. A.	k. A.
Studienabbrecher	k. A.	k. A.

Tabelle 7: Charakterisierung der Studienpopulationen (mehrseitige Tabelle)

Vergleichskategorie Studie Charakteristika	Intervention	Vergleich
Präbiotika		
Chen 2021		
N	24	25
Alter [Jahre] MW (SD)	45,0 (9,1)	51,1 (12,0)
Geschlecht [w / m] %	29,2 / 70,8	50 / 50
APACHE II score MW (SD)	14,0 (6,77)	14,3 (5,26)
CRP [mg/l] Median [IQR]	182 [155; 231]	212 [180; 241]
Balthazar-CT-Score Median [IQR]	6,0 [4,50; 8,0]	6,0 [5,75; 8,0]
Glasgow(Imrie)-Score	k. A.	k. A.
Ranson-Score	k. A.	k. A.
Studienabbrecher n (%)	0 (0)	3 (12)
Karakan 2007		
N	15	15
Alter [Jahre] MW (SD)	47,3 (16,8)	44,9 (11,2)
Geschlecht [w / m] %	60 / 40	47 / 53
APACHE II score MW (SD)	9,4 (3,7)	9,6 (3,8)
CRP [mg/l] MW (SD)	232 (97)	244 (104)
Balthazar-CT-Score MW (SD)	8,5 (4,6)	9,1 (5,2)
Glasgow(Imrie)-Score	k. A.	k. A.
Ranson-Score	k. A.	k. A.
Studienabbrecher n (%)	0 (0)	0 (0)
Probiotika		
Besselink 2008		
N	152	144
Alter [Jahre] MW (SD)	60,4 (16,5)	59,0 (15,5)
Geschlecht [m] %	40 / 60	42 / 58
APACHE II score MW (SD)	8,6 (4,4)	8,4 (4,5)
CRP [mg/l] MW (SD)	268 (127)	270 (122)
CT severity index Median [Min; Max]	4 [0; 10]	4 [0; 10]
Glasgow(Imrie)-Score first 48 h MW (SD)	3,3 (1,7)	3,4 (1,6)
Ranson-Score	k. A.	k. A.
Studienabbrecher n (%)	0 (0)	0 (0)

Tabelle 7: Charakterisierung der Studienpopulationen (mehrseitige Tabelle)

Vergleichskategorie Studie Charakteristika	Intervention	Vergleich
Olah 2002		
N	22	23
Alter [Jahre] MW (SD)	44,1 (11,1)	46,5 (13,6)
Geschlecht [w/m] %	27 / 73	26 / 74
APACHE II score MW (SD)	8,9(1,6) ^b	9,4(2,3) ^b
CRP [mg/l] MW (SD)	206,5 (119,5)	188,7 (108,3)
CT severity index Median [Min; Max]	k. A.	k. A.
Glasgow(Imrie)-Score MW (SD)	2,5 (1,3)	2,8 (1,5)
Ranson-Score	k. A.	k. A.
Studienabbrecher n (%)	k. A.	k. A.
Olah 2007		
N	33	29
Alter [Jahre] MW [Min; Max]	47,5 [19; 78]	46,0 [20; 81]
Geschlecht [w/m] %	18 / 82	14 / 86
APACHE II score MW (SD)	11,7±1,9	0,4±1,5
CRP [mg/l] MW (SD)	216,7 (98,6)	191,2 (115)
CT severity index Median [Min; Max]	k. A.	k. A.
Glasgow(Imrie)-Score innerhalb der ersten 48 h MW (SD)	2,9 (1,2)	3,1 (1,5)
Ranson-Score	k. A.	k. A.
Studienabbrecher	k. A.	k. A.
Wang 2013		
N	62	61
Alter [Jahre] MW (SE)	42,6 (13,8)	43,7 (13,7)
Geschlecht [w / m] %	48 / 52	48 / 52
APACHE II score MW (SE)	12,88 (3,19)	13,27 (2,86)
CRP	k. A.	k. A.
CT severity index MW (SE)	6,45 (1,82)	6,68 (2,18)
Glasgow(Imrie)-Score	k. A.	k. A.
Ranson-Score MW (SE)	5,08 (2,18)	4,98 (2,16)
Studienabbrecher	k. A.	k. A.

Tabelle 7: Charakterisierung der Studienpopulationen (mehrseitige Tabelle)

Vergleichskategorie Studie Charakteristika	Intervention	Vergleich
Wu 2017		
N	60	60
Alter [Jahre] MW (SD)	42,7 (11,5)	42,6 (13,6)
Geschlecht [w / m] %	43 / 57	47 / 53
APACHE II score MW (SD)	10,8 (2,9)	11,3 (3,1)
CRP	k. A.	k. A.
CT severity index MW (SD)	6,6 (1,7)	6,7 (2,2)
Glasgow(Imrie)-Score	k. A.	k. A.
Ranson-Score MW (SD)	3,8 (1,3)	3,9 (1,6)
Studienabbrecher	k. A.	k. A.
Rhabarber		
Wan 2014		
N	50	48
Alter [Jahre] MW (SD)	54,9 (3,00)	51,3 (2,63)
Geschlecht [w / m] %	34 / 66	35 / 65
APACHE II score MW	18,2	18,2
CRP [mg/l] MW	88	96
CT severity index	k. A.	k. A.
Glasgow(Imrie)-Score	k. A.	k. A.
Ranson-Score	k. A.	k. A.
Studienabbrecher n (%)	6 (12)	8 (17)
<p>a. Insgesamt gab es 5 Studienabbrecher nach der Randomisierung und vor der Initiierung der Intervention. Die Aufteilung der Studienabbrecher pro Gruppen ist unklar.</p> <p>b. Ausschließlich in der Publikation der Folgestudie Olah 2007 berichtet.</p> <p>APACHE: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; CRP: C-reaktives Protein; CT: Computertomografie; HSCRP: High-sensitivity C-reactive Protein; IQR: Interquartile Range; k. A.: keine Angaben; m: männlich; MW: Mittelwert; N: Anzahl randomisierter (bzw. eingeschlossener) Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; ng: Nanogramm; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; w: weiblich</p>		

5.3 Übersicht der Endpunkte

Aus 17 Studien konnten Daten zu kritischen und wichtigen Endpunkten extrahiert werden. Tabelle 8 zeigt die Übersicht der verfügbaren Daten zu Endpunkten aus den eingeschlossenen Studien. In Fuentes 2008 wurden Daten zu den Endpunkten Komplikationen und Operationen berichtet. Diese waren jedoch nicht für die Evidenzsynthese verwertbar, da anstelle der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einem oder mehreren Ereignissen die Anzahl der Ereignisse berichtet wurde.

Tabelle 8: Matrix der Endpunkte

Studie	Kritische Endpunkte				Wichtige Endpunkte
	Mortalität	Komplikationen	Operationen	Infektionen	Dauer des Krankenhausaufenthaltes
Antioxidantien (Vitamine A, C, E)					
Bansal 2011	●	–	–	–	●
Glutamin					
Arutla 2019	●	–	●	●	●
de Beaux 1998	●	–	–	–	–
Fuentes 2008	●	○	○	●	●
He 2004	●	●	–	●	●
Liu 2016	●	●	–	–	●
Zhang 2020	–	–	–	–	●
Omega-3-Fettsäuren					
Al-Leswas 2020	●	–	–	–	●
Wang 2009	●	–	●	●	●
Präbiotika					
Chen 2021	●	x ^a	–	–	●
Karakan 2007	●	●	–	–	●
Probiotika					
Besselink 2008	●	–	●	●	●
Olah 2002	●	–	–	–	●
Olah 2007	●	●	●	●	●
Wang 2013	●	–	–	–	–
Wu 2017	●	–	–	●	●
Rhabarber					
Wan 2014	–	–	–	–	●
<p>●: Daten wurden berichtet und waren verwertbar. ○: Daten wurden berichtet, aber waren nicht für den Evidenzbericht verwertbar. x: Daten wurden trotz geplanter Erhebung nicht berichtet. –: Es wurden keine Daten berichtet (keine weiteren Angaben) / Der Endpunkt wurde nicht erhoben. a. siehe Studienregistereintrag ChiCTR-IOR-16008540</p>					

5.4 Ergebnisse zu Endpunkten

5.4.1 Ergebnisse zum kritischen Endpunkt Mortalität

Tabelle 9: Evidenzprofil zum kritischen Endpunkt Mortalität (mehrsseitige Tabelle)

Faktoren der Qualität der Evidenz							Anzahl der Patienten und Patientinnen mit Ereignis / Anzahl der Patientinnen und Patienten		Basisrisiko ^a in %	Effekt		Qualität der Evidenz ^b
Studien-design; N	Studien-limitationen ^c	Inkonsistenz	Indirektheit	Publikationsbias	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren	[I]	[C]		OR ^d [95 %-KI]	RD [95 %-KI] in Prozentpunkten	
<i>Interpretation des Effekts: Ein negativer absoluter Effekt bzw. ein Odds Ratio kleiner als 1 bedeuten einen Vorteil für die Interventionsgruppe.</i>												
Antioxidantien (Vitamine A, C, E)												
RCT; 1 [18]	schwerwiegend ^e	nicht zutreffend	keine	unentdeckt	sehr schwerwiegend ^f	keine	0/19	2/20	10	0,19 [0,01; 4,22]	-10 [-30; 8] ^g	sehr niedrig
Glutamin												
RCT; 5 [19-23]	schwerwiegend ^h	keine	keine	unentdeckt	schwerwiegend ⁱ	keine	4/90	13/95	14	0,32 [0,09; 1,14]	-11 [-14; 27] ^j	niedrig
Omega-3-Fettsäuren												
RCT; 2 [25,28]	keine	keine	keine	unentdeckt	sehr schwerwiegend ^f	keine	1/50	3/50	5	0,41 [0,06; 2,90]	-4 [-12; 4] ^k	niedrig
Präbiotika												
RCT; 2 [29,30]	schwerwiegend ^l	keine	keine	unentdeckt	schwerwiegend ⁱ	keine	2/39	5/37	5	0,38 [0,08; 1,94]	-8 [-21; 5] ^k	niedrig
Probiotika												
RCT; 5 [32-36]	schwerwiegend ^m	schwerwiegend ⁿ	keine	unentdeckt	sehr schwerwiegend ^f	keine	30/327	26/308	9	0,64 [0,14; 2,81]	-3 [-7; 12] ^j	sehr niedrig

Tabelle 9: Evidenzprofil zum kritischen Endpunkt Mortalität (mehrseitige Tabelle)

Faktoren der Qualität der Evidenz							Anzahl der Patienten und Patientinnen mit Ereignis / Anzahl der Patientinnen und Patienten		Basisrisiko ^a in %	Effekt		Qualität der Evidenz ^b
Studien-design; N	Studien-limitationen ^c	Inkonsistenz	Indirektheit	Publikationsbias	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren	[I]	[C]		OR ^d [95 %-KI]	RD [95 %-KI] in Prozentpunkten	
<p>a. Eigene Berechnung. Medianes Basisrisiko der Vergleichsgruppen der eingeschlossenen Studien.</p> <p>b. Unter Qualität der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Qualität der Evidenz verstanden.</p> <p>c. Die Bewertung der Studienlimitationen pro Studie pro Endpunkt ist Anhang A zu entnehmen.</p> <p>d. eigene Berechnung von Effekt und KI (asymptotisch)</p> <p>e. Die Randomisierung und Verdeckung der Gruppenzuteilung waren unklar. Die Umsetzung des ITT-Prinzips war nicht adäquat. Die Qualität der Evidenz wurde um 1 Kategorie abgewertet.</p> <p>f. Die untere und die obere Grenze des 95 %-KI des OR überschreiten 0,5 und 2. Somit können weder große Effekte zugunsten noch zuungunsten der Prüfindervention ausgeschlossen werden. Die Qualität der Evidenz wurde um 2 Kategorien abgewertet.</p> <p>g. eigene Berechnung von Effekt und KI nach der Wilson-Score-Methode (asymptotisch)</p> <p>h. Die Randomisierung war in 4 Studien unklar. Die Verdeckung der Gruppenzuteilung war in allen Studien unklar. Die Qualität der Evidenz wurde um 1 Kategorie abgewertet.</p> <p>i. Die untere und die obere Grenze des 95 %-KI des OR überdecken 0,5 und 1. Somit können weder große Effekte zugunsten der Prüfindervention noch Effekte zuungunsten der Prüfindervention ausgeschlossen werden. Die Qualität der Evidenz wurde um 1 Kategorie abgewertet.</p> <p>j. eigene Berechnung von Effekt und KI basierend auf dem relativen Gesamtschätzer und dem Basisrisiko</p> <p>k. eigene Berechnung von Effekt und KI basierend auf einer Metaanalyse über die RD der Studien</p> <p>l. In Karakan 2007 war die Verdeckung der Gruppenzuteilung unklar. In Chen 2021 war die Umsetzung des ITT-Prinzips nicht adäquat. Die Qualität der Evidenz wurde um 1 Kategorie abgewertet.</p> <p>m. Die Randomisierung, Verdeckung der Gruppenzuteilung sowie die Umsetzung des ITT-Prinzips waren in Olah 2002, Olah 2007 und Wang 2013 unklar. In Wu 2017 war die Verdeckung der Gruppenzuteilung unklar und die Umsetzung des ITT-Prinzips nicht adäquat. Die Qualität der Evidenz wurde um 1 Kategorie abgewertet.</p> <p>n. Bedeutsame Heterogenität: $p = 0,013$; $I^2 = 68,2 \%$. Die Qualität der Evidenz wurde um 1 Kategorie abgewertet.</p> <p>C: Vergleichsgruppe; I: Prüfindventionsgruppe; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studien; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RD: absolute Risikodifferenz</p>												

5.4.1.1 Metaanalysen

Glutamin vs. Kontrolle

Mortalität

Modell mit zufälligen Effekten - Knapp und Hartung

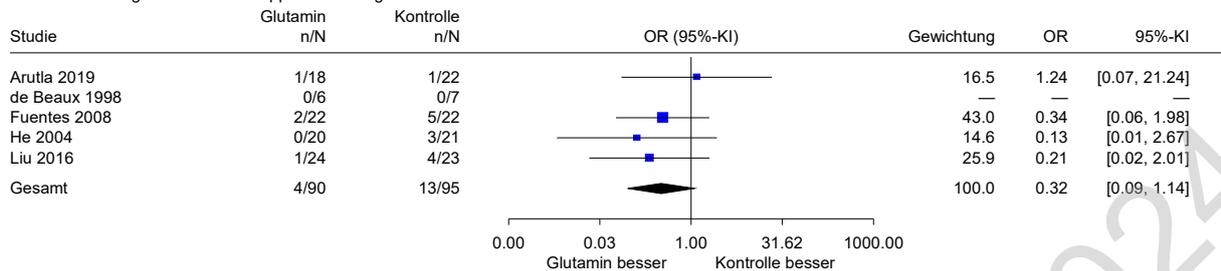


Abbildung 2: Metaanalyse, Mortalität, Glutamin vs. Kontrolle; Effektmaß: OR

Omega-3 vs. Kontrolle

Mortalität

Modell mit festem Effekt - Mantel-Haenszel

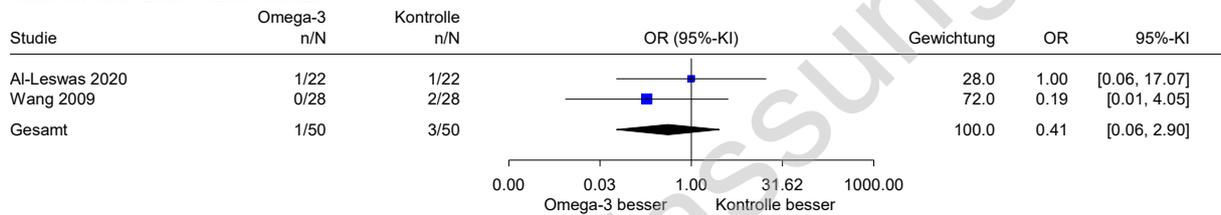


Abbildung 3: Metaanalyse, Mortalität, Omega-3-Fettsäuren vs. Kontrolle; Effektmaß: OR

Präbiotika vs. Kontrolle

Mortalität

Modell mit festem Effekt - Mantel-Haenszel

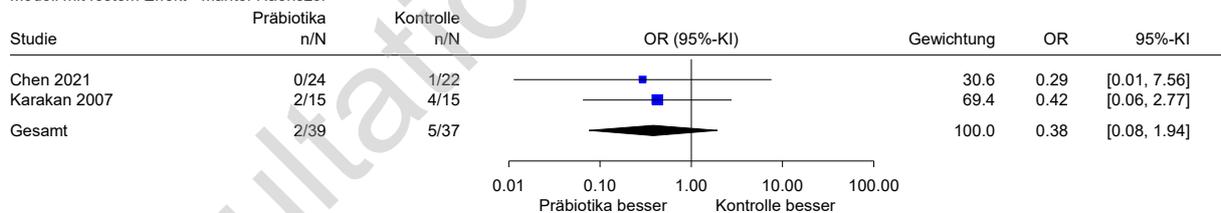
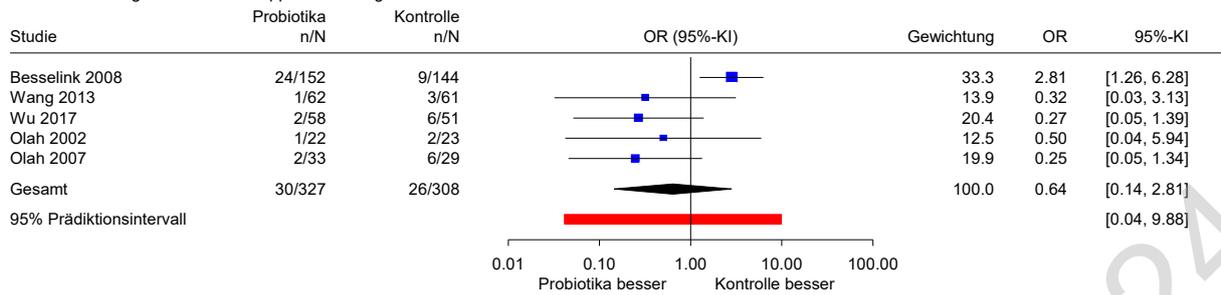


Abbildung 4: Metaanalyse, Mortalität, Präbiotika vs. Kontrolle; Effektmaß: OR

Probiotika vs. Kontrolle

Mortalität

Modell mit zufälligen Effekten - Knapp und Hartung



Heterogenität: $Q=12.60$, $df=4$, $p=0.013$, $I^2=68.2\%$

Gesamteffekt: $Z\text{-Score}=-0.84$, $p=0.447$, $\text{Tau(Paule-Mandel)}=0.830$

Abbildung 5: Metaanalyse, Mortalität, Probiotika vs. Kontrolle; Effektmaß: OR

5.4.2 Ergebnisse zum kritischen Endpunkt Komplikationen

Tabelle 10: Evidenzprofil zum kritischen Endpunkt Komplikationen (mehrsseitige Tabelle)

Faktoren der Qualität der Evidenz							Anzahl der Patienten und Patientinnen mit Ereignis / Anzahl der Patientinnen und Patienten		Basisrisiko ^a in %	Effekt		Qualität der Evidenz ^b
Studien-design; N	Studien-limitationen ^c	Inkon-sistenz	Indirekt-heit	Publika-tionsbias	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren	[I]	[C]		OR ^d [95 %-KI]	RD [95 %-KI] in Prozentpunkten	
<i>Interpretation des Effekts: Ein negativer absoluter Effekt bzw. ein Odds Ratio kleiner als 1 bedeuten einen Vorteil für die Interventionsgruppe.</i>												
Glutamin												
RCT; 2 [22,23]	schwer-wiegend ^e	keine	keine	unentdeckt	keine	keine	10/44	22/44	52	0,29 [0,12; 0,74]	-28 [-41; -8] ^f	moderat
Präbiotika												
RCT; 1 [30]	schwer-wiegend ^g	nicht zutreffend	keine	unentdeckt	sehr schwer-wiegend ^h	keine	7/15	9/15	60	0,58 [0,14; 2,48]	-13 [-43; 20] ⁱ	sehr niedrig
Probiotika												
RCT; 1 [34]	schwer-wiegend ^j	nicht zutreffend	keine	unentdeckt	schwer-wiegend ^k	keine	9/33	15/29	52	0,35 [0,12; 1,01]	-24 [-45; -0,2] ⁱ	niedrig

Tabelle 10: Evidenzprofil zum kritischen Endpunkt Komplikationen (mehreseitige Tabelle)

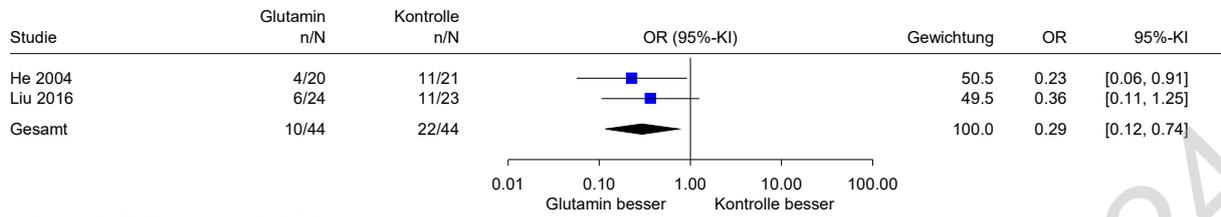
Faktoren der Qualität der Evidenz							Anzahl der Patienten und Patientinnen mit Ereignis / Anzahl der Patientinnen und Patienten		Basisrisiko ^a in %	Effekt		Qualität der Evidenz ^b
Studien-design; N	Studien-limitationen ^c	Inkon-sistenz	Indirekt-heit	Publika-tionsbias	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren	[I]	[C]		OR ^d [95 %-KI]	RD [95 %-KI] in Prozentpunkten	
<p>a. Eigene Berechnung. Medianes Basisrisiko der Vergleichsgruppen der eingeschlossenen Studien.</p> <p>b. Unter Qualität der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Qualität der Evidenz verstanden.</p> <p>c. Die Bewertung der Studienlimitationen pro Studie pro Endpunkt ist Anhang A zu entnehmen.</p> <p>d. eigene Berechnung von Effekt und KI (asymptotisch)</p> <p>e. Die Randomisierung, Verdeckung der Gruppenzuteilung sowie die Verblindung sind in beiden Studien unklar. Die Qualität der Evidenz wurde um 1 Kategorie abgewertet.</p> <p>f. eigene Berechnung von Effekt und KI basierend auf dem relativen Gesamtschätzer und dem Basisrisiko</p> <p>g. Die Verdeckung der Gruppenzuteilung und die Verblindung waren unklar. Die Qualität der Evidenz wurde um 1 Kategorie abgewertet.</p> <p>h. Die untere und die obere Grenze des 95 %-KI des OR überschreiten 0,5 und 2. Somit können weder große Effekte zugunsten noch zuungunsten der Prüfintervention ausgeschlossen werden. Die Qualität der Evidenz wurde um 2 Kategorien abgewertet.</p> <p>i. eigene Berechnung von Effekt und KI nach der Wilson-Score-Methode (asymptotisch)</p> <p>j. Die Randomisierung, Verdeckung der Gruppenzuteilung sowie die Umsetzung des ITT-Prinzips waren unklar. Die Qualität der Evidenz wurde um 1 Kategorie abgewertet.</p> <p>k. Die untere und die obere Grenze des 95 %-KI des OR überdecken 0,5 und 1. Somit können weder große Effekte zugunsten der Prüfintervention noch Effekte zuungunsten der Prüfintervention ausgeschlossen werden. Die Qualität der Evidenz wurde um 1 Kategorie abgewertet.</p> <p>C: Vergleichsgruppe; I: Prüfinterventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studien; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RD: absolute Risikodifferenz</p>												

5.4.2.1 Metaanalyse

Glutamin vs. Kontrolle

Komplikationen

Modell mit festem Effekt - Mantel-Haenszel



Heterogenität: $Q=0.25$, $df=1$, $p=0.620$, $I^2=0\%$
 Gesamteffekt: $Z\text{-Score}=-2.60$, $p=0.009$

Abbildung 6: Metaanalyse, Komplikationen, Glutamin vs. Kontrolle; Effektmaß: OR

Konsultationssfassung 2024

5.4.3 Ergebnisse zum kritischen Endpunkt Operationen

Tabelle 11: Evidenzprofil zum kritischen Endpunkt Operationen (mehrseitige Tabelle)

Faktoren der Qualität der Evidenz							Anzahl der Patienten und Patientinnen mit Ereignis / Anzahl der Patientinnen und Patienten		Basisrisiko ^a in %	Effekt		Qualität der Evidenz ^b
Studien-design; N	Studien-limitationen ^c	Inkon-sistenz	Indirekt-heit	Publika-tionsbias	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren	[I]	[C]		OR ^d [95 %-KI]	RD [95 %-KI] in Prozentpunkten	
<i>Interpretation des Effekts: Ein negativer absoluter Effekt bzw. ein Odds Ratio kleiner als 1 bedeuten einen Vorteil für die Interventionsgruppe.</i>												
Glutamin												
RCT; 1 [19]	schwer-wiegend ^c	nicht zutreffend	keine	unentdeckt	sehr schwer-wiegend ^f	keine	4/18	6/22	27	0,76 [0,18; 3,26]	-5 [-30; 22] ^g	sehr niedrig
Omega-3-Fettsäuren												
RCT; 1 [28]	keine	nicht zutreffend	keine	unentdeckt	sehr schwer-wiegend ^h	keine	3/28	6/28	21	0,44 [0,10; 1,97]	-11 [-30; 9] ^g	niedrig
Probiotika												
RCT; 2 [32,34]	schwer-wiegend ⁱ	sehr schwer-wiegend ^j	keine	unentdeckt	schwer-wiegend ^k	keine	32/185	21/173	17	2,10 [1,05; 4,17] 0,43 [0,11; 1,67]	9 [0; 17] ^g -12 [-31; 7] ^g	sehr niedrig

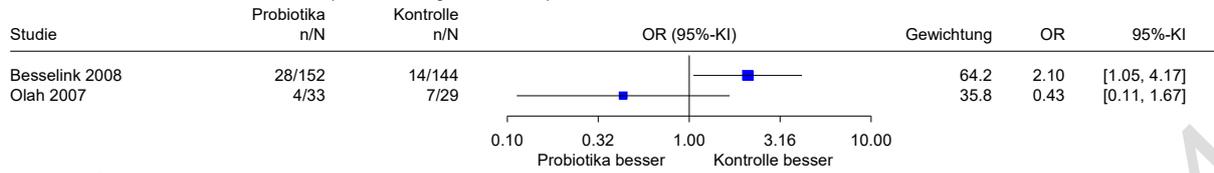
Tabelle 11: Evidenzprofil zum kritischen Endpunkt Operationen (mehrsseitige Tabelle)

Faktoren der Qualität der Evidenz							Anzahl der Patienten und Patientinnen mit Ereignis / Anzahl der Patientinnen und Patienten		Basisrisiko ^a in %	Effekt		Qualität der Evidenz ^b
Studien-design; N	Studien-limitationen ^c	Inkon-sistenz	Indirekt-heit	Publika-tionsbias	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren	[I]	[C]		OR ^d [95 %-KI]	RD [95 %-KI] in Prozentpunkten	
<p>a. Eigene Berechnung. Medianes Basisrisiko der Vergleichsgruppen der eingeschlossenen Studien.</p> <p>b. Unter Qualität der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Qualität der Evidenz verstanden.</p> <p>c. Die Bewertung der Studienlimitationen pro Studie pro Endpunkt ist Anhang A zu entnehmen.</p> <p>d. eigene Berechnung von Effekt und KI (asymptotisch)</p> <p>e. Die Verblindung war nicht adäquat. Die Verdeckung der Gruppenzuteilung war unklar. Die ergebnisunabhängige Berichterstattung war nicht adäquat, da der Endpunkt im angegebenen Registereintrag nicht prädefiniert war. Die Qualität der Evidenz wurde um 1 Kategorie abgewertet.</p> <p>f. Die untere und die obere Grenze des 95 %-KI des OR überschreiten 0,5 und 2. Somit können weder große Effekte zugunsten noch zuungunsten der Prüfintervention ausgeschlossen werden. Die Qualität der Evidenz wurde um 2 Kategorien abgewertet.</p> <p>g. eigene Berechnung von Effekt und KI nach der Wilson-Score-Methode (asymptotisch)</p> <p>h. Die untere und die obere Grenze des 95 %-KI des OR überschreiten 0,5 und nahezu 2. Somit können weder große Effekte zugunsten noch zuungunsten der Prüfintervention ausgeschlossen werden. Die Qualität der Evidenz wurde um 2 Kategorien abgewertet.</p> <p>i. Die Randomisierung, Verdeckung der Gruppenzuteilung sowie die Umsetzung des ITT-Prinzips waren in Olah 2007 unklar. Die Qualität der Evidenz wurde um 1 Kategorie abgewertet.</p> <p>j. Bedeutsame Heterogenität und Effektschätzer zeigen in unterschiedliche Richtungen, daher erfolgte keine Darstellung eines gepoolten Effektes. Die Qualität der Evidenz wurde um 2 Kategorien abgewertet.</p> <p>k. Die untere und die obere Grenze des 95 %-KI des OR überschreiten 1 und 2. Somit können weder Effekte zugunsten der Prüfintervention noch große Effekte zuungunsten der Prüfintervention ausgeschlossen werden. Die Qualität der Evidenz wurde um 1 Kategorie abgewertet.</p> <p>C: Vergleichsgruppe; I: Prüfinterventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studien; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RD: absolute Risikodifferenz</p>												

5.4.3.1 Metaanalyse

Probiotika vs. Kontrolle
 Operationen

Modell mit festem Effekt - Mantel-Haenszel (zur Darstellung der Gewichte)



Heterogenität: $Q=4.17$, $df=1$, $p=0.041$, $I^2=76.0\%$

Abbildung 7: Metaanalyse, Operationen, Probiotika vs. Kontrolle; Effektmaß: OR

Konsultationssfassung 2024

5.4.4 Ergebnisse zum kritischen Endpunkt Infektionen

Tabelle 12: Evidenzprofil zum kritischen Endpunkt Infektionen (mehrseitige Tabelle)

Faktoren der Qualität der Evidenz							Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Ereignis / Anzahl der Patientinnen und Patienten		Basisrisiko ^a in %	Effekt		Qualität der Evidenz ^b
Studien-design; N	Studien-limitationen ^c	Inkonsistenz	Indirektheit	Publikationsbias	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren	[I]	[C]		OR ^d [95 %-KI]	RD [95 %-KI] in Prozentpunkten	
<i>Interpretation des Effekts: Ein negativer absoluter Effekt bzw. ein Odds Ratio kleiner als 1 bedeuten einen Vorteil für die Interventionsgruppe.</i>												
Glutamin												
RCT; 3 [19,21,22]	schwerwiegend ^e	keine	keine	unentdeckt	schwerwiegend ^f	keine	10/60	23/65	9	0,26 [0,05; 1,44]	-7 [-9; 4] ^g	niedrig
Omega-3-Fettsäuren												
RCT; 1 [28]	keine	nicht zutreffend	keine	unentdeckt	schwerwiegend ^f	keine	6/28	9/28	32	0,58 [0,17; 1,91]	-11 [-32; 12] ^h	moderat
Probiotika												
RCT; 3 [32,34,36]	schwerwiegend ⁱ	schwerwiegend ⁱ	keine	unentdeckt	sehr schwerwiegend ^k	keine	59/241	68/221	28	0,51 [0,06;4,00]	-12 [-26; 33] ^g	sehr niedrig

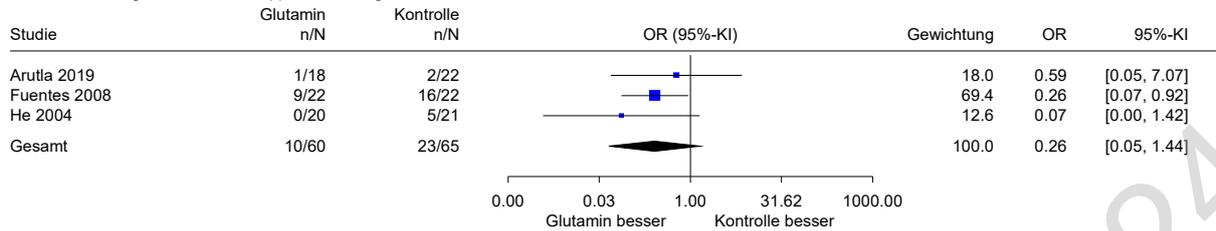
Tabelle 12: Evidenzprofil zum kritischen Endpunkt Infektionen (mehrsseitige Tabelle)

Faktoren der Qualität der Evidenz							Anzahl der Patienten und Patientinnen mit Ereignis / Anzahl der Patientinnen und Patienten		Basisrisiko ^a in %	Effekt		Qualität der Evidenz ^b
Studien-design; N	Studien-limitationen ^c	Inkonsistenz	Indirektheit	Publikationsbias	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren	[I]	[C]		OR ^d [95 %-KI]	RD [95 %-KI] in Prozentpunkten	
<p>a. Eigene Berechnung. Medianes Basisrisiko der Vergleichsgruppen der eingeschlossenen Studien.</p> <p>b. Unter Qualität der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Qualität der Evidenz verstanden.</p> <p>c. Die Bewertung der Studienlimitationen pro Studie pro Endpunkt ist Anhang A zu entnehmen.</p> <p>d. eigene Berechnung von Effekt und KI (asymptotisch)</p> <p>e. Die Randomisierung war in Fuentes 2008 und He 2004 unklar. Die Verdeckung der Gruppenzuteilung war in allen Studien unklar. In Arutla 2019 war die ergebnisunabhängige Berichterstattung nicht adäquat, da der Endpunkt im angegebenen Registereintrag nicht prädefiniert war. Die Verblindung war ebenfalls nicht adäquat. Die Qualität der Evidenz wurde um 1 Kategorie abgewertet.</p> <p>f. Die untere und die obere Grenze des 95 %-KI des OR überdecken 0,5 und 1. Somit können weder große Effekte zugunsten der Prüfintervention noch Effekte zuungunsten der Prüfintervention ausgeschlossen werden. Die Qualität der Evidenz wurde um 1 Kategorie abgewertet.</p> <p>g. eigene Berechnung von Effekt und KI basierend auf dem relativen Gesamtschätzer und dem Basisrisiko</p> <p>h. eigene Berechnung von Effekt und KI nach der Wilson-Score-Methode (asymptotisch)</p> <p>i. In Wu 2017 waren die Verdeckung der Gruppenzuteilung und die Verblindung unklar sowie die Umsetzung des ITT-Prinzips nicht adäquat. In Olah 2007 war die Randomisierung, Verdeckung der Gruppenzuteilung, die Verblindung sowie die Umsetzung des ITT-Prinzips unklar. Die Qualität der Evidenz wurde um 1 Kategorie abgewertet.</p> <p>j. Bedeutsame Heterogenität: $p = 0,020$, $I^2 = 74,4 \%$. Die Qualität der Evidenz wurde um 1 Kategorie abgewertet.</p> <p>k. Die untere und die obere Grenze des 95 %-KI des OR überschreiten 0,5 und 2. Somit können weder große Effekte zugunsten noch zuungunsten der Prüfintervention ausgeschlossen werden. Die Qualität der Evidenz wurde um 2 Kategorien abgewertet.</p> <p>C: Vergleichsgruppe; I: Prüfinterventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studien; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RD: absolute Risikodifferenz</p>												

5.4.4.1 Metaanalyse

Glutamin vs. Kontrolle
 Infektionen

Modell mit zufälligen Effekten - Knapp und Hartung

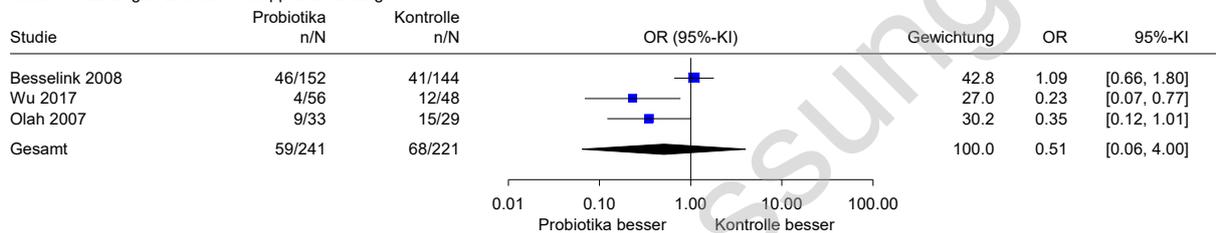


Heterogenität: $Q=1.14$, $df=2$, $p=0.564$, $I^2=0\%$
 Gesamteffekt: $Z\text{-Score}=-3.39$, $p=0.077$, $\text{Tau(Paule-Mandel)}=0$

Abbildung 8: Metaanalyse, Infektionen, Glutamin vs. Kontrolle; Effektmaß: OR

Probiotika vs. Kontrolle
 Infektionen

Modell mit zufälligen Effekten - Knapp und Hartung



Heterogenität: $Q=7.80$, $df=2$, $p=0.020$, $I^2=74.4\%$
 Gesamteffekt: $Z\text{-Score}=-1.41$, $p=0.294$, $\text{Tau(Paule-Mandel)}=0.687$

Abbildung 9: Metaanalyse, Infektionen, Probiotika vs. Kontrolle; Effektmaß: OR

5.4.5 Ergebnisse zum wichtigen Endpunkt Dauer des Krankenhausaufenthaltes

Tabelle 13: Evidenzprofil zum wichtigen Endpunkt Dauer des Krankenhausaufenthaltes (mehreseitige Tabelle)

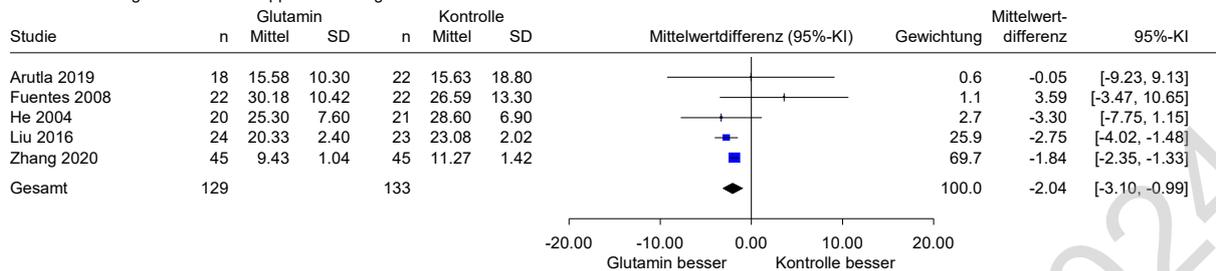
Faktoren der Qualität der Evidenz							Anzahl der Patientinnen und Patienten I; C	Effekt		Qualität der Evidenz ^b
Studien-design, N	Studien-limitationen ^c	Inkonsistenz	Indirektheit	Publikationsbias	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren		Mittelwertdifferenz [95 %-KI] ^a	Hedges' g [95 %-KI] ^a	
<i>Interpretation des Effekts: Eine negative Mittelwertdifferenz bzw. ein negatives Hedges' g bedeuten einen Vorteil für die Interventionsgruppe.</i>										
Antioxidantien (Vitamine A, C, E)										
RCT; 1 [18]	sehr schwerwiegend ^d	nicht zutreffend	keine	unentdeckt	schwerwiegend ^e	keine	19; 20	-2,30 [-5,38; 0,78]	-0,47 [-1,11; 0,16]	sehr niedrig
Glutamin										
RCT; 5 [19,21-24]	sehr schwerwiegend ^f	keine	keine	unentdeckt	keine	keine	129; 133	-2,04 [-3,10; -0,99]	- ^g	niedrig
Omega-3-Fettsäuren										
RCT; 2 [25,27]	keine	keine	keine	unentdeckt	schwerwiegend ^e	keine	42; 42	-5,95 [-12,21; 0,31]	-0,34 [-0,78; 0,09]	moderat
Präbiotika										
RCT; 2 [29,30]	schwerwiegend ^h	keine	keine	unentdeckt	keine	keine	39; 37	-5,00 [-7,88; -2,12]	- ^g	moderat
Probiotika										
RCT; 4 [32-34,36]	schwerwiegend ⁱ	schwerwiegend ^j	keine	unentdeckt	schwerwiegend ^e	keine	267; 256	-4,57 [-16,37; 7,23]	-0,28 [-0,92; 0,37]	sehr niedrig
Rhabarber										
RCT; 1 [37]	schwerwiegend ^k	nicht zutreffend	keine	unentdeckt	keine	keine	44; 40	-3,36 [-5,41; -1,31]	- ^g	moderat

Tabelle 13: Evidenzprofil zum wichtigen Endpunkt Dauer des Krankenhausaufenthaltes (mehreseitige Tabelle)

Faktoren der Qualität der Evidenz							Anzahl der Patientinnen und Patienten I; C	Effekt		Qualität der Evidenz ^b
Studien-design, N	Studien-limitationen ^c	Inkon-sistenz	Indirekt-heit	Publika-tionsbias	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren		Mittelwert-differenz [95 %-KI] ^a	Hedges' g [95 %-KI] ^a	
<p>a. eigene Berechnung von Effekt und KI</p> <p>b. Unter Qualität der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Qualität der Evidenz verstanden.</p> <p>c. Die Bewertung der Studienlimitationen pro Studie pro Endpunkt ist Anhang A zu entnehmen.</p> <p>d. Die Randomisierung und Verdeckung der Gruppenzuteilung waren unklar. Die Verblindung sowie die Umsetzung des ITT-Prinzips waren nicht adäquat. Die Qualität der Evidenz wurde um 2 Kategorien abgewertet.</p> <p>e. Die untere und die obere Grenze des 95 %-KI des Hedges g überschreiten -0,5 und 0. Somit können weder große Effekte zugunsten der Prüflintervention noch Effekte zuungunsten der Prüflintervention ausgeschlossen werden. Die Qualität der Evidenz wurde um 1 Kategorie abgewertet.</p> <p>f. Die Randomisierung war in 3 Studien unklar. Die Verdeckung der Gruppenzuteilung war in allen Studien unklar. Die ergebnisunabhängige Berichterstattung war in 2 Studien nicht adäquat, da der Endpunkt in den von Arutla 2019 und Zhang 2020 angegebenen Registereinträgen nicht prädefiniert war. In Arutla 2019 war die Verblindung nicht adäquat und in 3 Studien unklar. Die Qualität der Evidenz wurde um 2 Kategorien abgewertet.</p> <p>g. nicht erforderlich, da Mittelwertdifferenz signifikant</p> <p>h. In Karakan 2007 waren die Verdeckung der Gruppenzuteilung sowie die Verblindung unklar. In Chen 2021 waren die Umsetzung des ITT-Prinzips sowie die ergebnisunabhängige Berichterstattung nicht adäquat. Die Qualität der Evidenz wurde um 1 Kategorie abgewertet.</p> <p>i. In Wu 2017 waren die Verdeckung der Gruppenzuteilung und die Verblindung unklar sowie die Umsetzung des ITT-Prinzips unklar. In Olah 2002 und Olah 2007 waren die Randomisierung und Verdeckung der Gruppenzuteilung unklar. Die Qualität der Evidenz wurde um 1 Kategorie abgewertet.</p> <p>j. Bedeutsame Heterogenität: $p < 0,001$; $I^2 = 83,2\%$. Die Qualität der Evidenz wurde um 1 Kategorie abgewertet.</p> <p>k. Die Randomisierung, Verdeckung der Gruppenzuteilung sowie Verblindung waren unklar. Die Umsetzung des ITT-Prinzips war nicht adäquat. Die Qualität der Evidenz wurde um 1 Kategorie abgewertet.</p> <p>C: Vergleichsgruppe; I: Prüflinterventionsgruppe; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studien; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>										

5.4.5.1 Metaanalysen

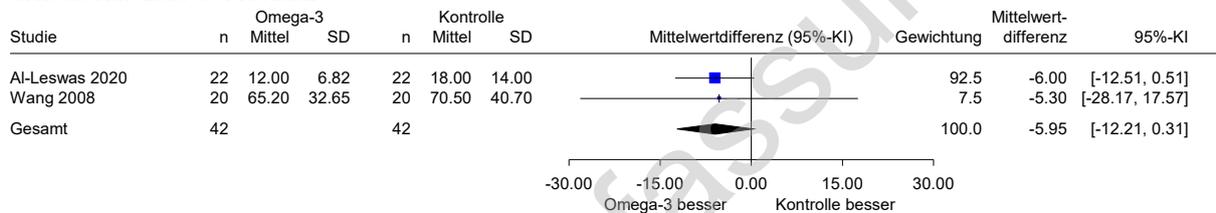
Glutamin vs. Kontrolle
 Dauer des Krankenhausaufenthaltes
 Modell mit zufälligen Effekten - Knapp und Hartung



Heterogenität: $Q=4.59$, $df=4$, $p=0.332$, $I^2=12.9\%$
 Gesamteffekt: $Z\text{-Score}=-5.40$, $p=0.006$, $\text{Tau(Paule-Mandel)}=0.370$

Abbildung 10: Metaanalyse, Dauer des Krankenhausaufenthaltes, Glutamin vs. Kontrolle; Effektmaß: Mittelwertdifferenz

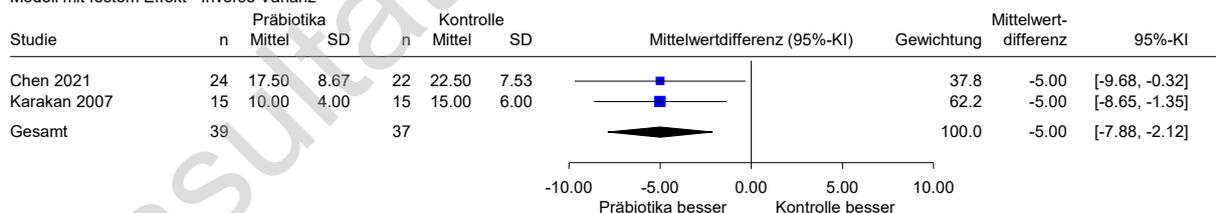
Omega-3 vs. Kontrolle
 Dauer des Krankenhausaufenthaltes
 Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz



Heterogenität: $Q=0.00$, $df=1$, $p=0.954$, $I^2=0\%$
 Gesamteffekt: $Z\text{-Score}=-1.86$, $p=0.063$

Abbildung 11: Metaanalyse, Dauer des Krankenhausaufenthaltes, Omega-3-Fettsäuren vs. Kontrolle; Effektmaß: Mittelwertdifferenz

Präbiotika vs. Kontrolle
 Dauer des Krankenhausaufenthaltes
 Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz



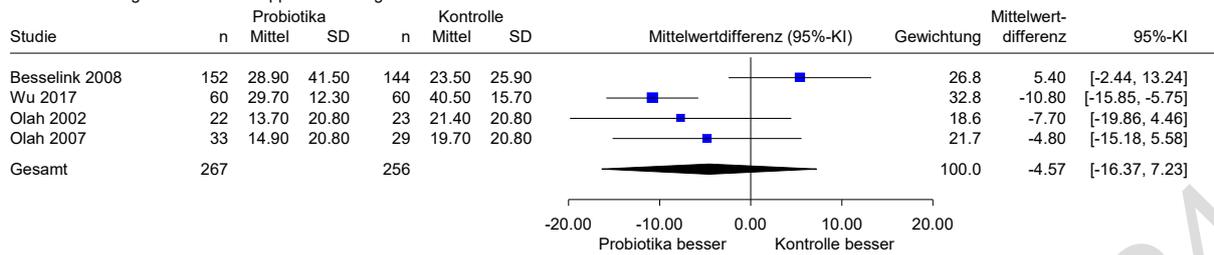
Heterogenität: $Q=0.00$, $df=1$, $p=1.000$, $I^2=0\%$
 Gesamteffekt: $Z\text{-Score}=-3.40$, $p<0.001$

Abbildung 12: Metaanalyse, Dauer des Krankenhausaufenthaltes, Präbiotika vs. Kontrolle; Effektmaß: Mittelwertdifferenz

Probiotika vs. Kontrolle

Dauer des Krankenhausaufenthaltes

Modell mit zufälligen Effekten - Knapp und Hartung



Heterogenität: $Q=11.73$, $df=3$, $p=0.008$, $I^2=74.4\%$

Gesamteffekt: Z-Score=-1.23, $p=0.305$, Tau(Paule-Mandel)=5.938

SD geschätzt bei Olah 2002 und Olah 2007

Abbildung 13: Metaanalyse, Dauer des Krankenhausaufenthaltes, Probiotika vs. Kontrolle;
 Effektmaß: Mittelwertdifferenz

Konsultationssfassung 2024

6 Einordnung des Arbeitsergebnisses

Es konnten insgesamt 17 RCTs zu 6 verschiedenen Nahrungsergänzungen identifiziert werden. Dazu gehörten Antioxidantien, Glutamin, Omega-3-Fettsäuren, Präbiotika, Probiotika sowie Rhabarber. Zu oralen Enzymsupplementen wurden ausschließlich Studien zu Patientinnen und Patienten mit einer leichten bzw. leichten bis moderaten Pankreatitis identifiziert.

Die Ergebnisse der 5 Studien zu Probiotika wiesen für die Endpunkte Mortalität, Infektionen sowie Dauer des Krankenhausaufenthaltes eine erhebliche Heterogenität auf. Diese ergab sich primär durch die entgegengesetzten Effekte der größten Studie Besselink 2008, welche insgesamt 298 Patientinnen und Patienten einschloss, im Vergleich zu den anderen Studien. Während die Intervention in der Studie Besselink 2008 mit einer deutlich erhöhten Mortalität, Anzahl an Infektionen sowie einer längeren Dauer des Krankenhausaufenthaltes verbunden war, zeigte sich in den anderen Studien eine niedrigere Mortalität, Anzahl an Infektionen sowie geringere Dauer des Krankenhausaufenthaltes in der Interventionsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe. Dies ist nach Aussagen der Studienautoren vermutlich auf die komplexe Zusammensetzung sowie die spezifischen Bakterienstämme der in der niederländischen Studie eingesetzten Probiotika zurückzuführen. Von der Verwendung des spezifischen Probiotikums raten die Autorinnen und Autoren der Studie Besselink 2008 in ihrem Fazit letztlich ab.

Da einige Studien in Asien durchgeführt wurden, ist die Übertragbarkeit auf das deutsche Gesundheitssystem für den überwiegenden Teil der dargestellten Ergebnisse fraglich. Besonders in Bezug auf die Dauer des Krankenhausaufenthaltes war ein Einfluss der unterschiedlichen Gesundheitssysteme zu erwarten. Zu den Nahrungsergänzungen Antioxidantien und Rhabarber konnten ausschließlich asiatische Studien identifiziert werden.

7 Literatur

1. Bundestag. Gesetz für eine bessere Versorgung durch Digitalisierung und Innovation (Digitale-Versorgung-Gesetz – DVG). Bundesgesetzblatt Teil 1 2019; (49): 2562-2584.
2. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Klinische Ernährung in der Gastroenterologie (Teil 2) – Pankreas; angemeldetes Leitlinienvorhaben [online]. 2019 [Zugriff: 19.02.2021]. URL: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/anmeldung/1/II/073-025.html>.
3. Schünemann H, Brożek J, Guyatt G et al. GRADE handbook [online]. 2013 [Zugriff: 19.02.2021]. URL: <https://gdt.grade.pro.org/app/handbook/handbook.html>.
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 6.0 [online]. 2020 [Zugriff: 28.01.2021]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-6-0.pdf.
5. ICH Expert Working Group. ICH harmonised tripartite guideline: structure and content of clinical study reports; E3 [online]. 1995 [Zugriff: 19.02.2021]. URL: https://database.ich.org/sites/default/files/E3_Guideline.pdf.
6. Guyatt GH, Oxman AD, Santesso N et al. GRADE guidelines: 12. Preparing summary of findings tables—binary outcomes. *J Clin Epidemiol* 2013; 66(2): 158-172. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2012.01.012>.
7. Sutton AJ, Abrams KR, Jones DR et al. *Methods for meta-analysis in medical research*. Chichester: Wiley; 2000.
8. Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; (10 Suppl 1): 25-27.
9. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R et al. GRADE guidelines: 7. Rating the quality of evidence—inconsistency. *J Clin Epidemiol* 2011; 64(12): 1294-1302. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2011.03.017>.
10. Kuss O. Statistical methods for meta-analyses including information from studies without any events—add nothing to nothing and succeed nevertheless. *Stat Med* 2015; 34(7): 1097-1116. <https://dx.doi.org/10.1002/sim.6383>.
11. Balshem H, Helfand M, Schunemann HJ et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol* 2011; 64(4): 401-406. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2010.07.015>.
12. Meerpohl JJ, Langer G, Perleth M et al. GRADE-Leitlinien: 3. Bewertung der Qualität der Evidenz (Vertrauen in die Effektschätzer). *Z Evid Fortbild Qual Gesundhwes* 2012; 106(6): 449-456. <https://dx.doi.org/10.1016/j.zefq.2012.06.013>.

13. Guyatt GH, Oxman AD, Vist G et al. GRADE guidelines: 4. Rating the quality of evidence—study limitations (risk of bias). *J Clin Epidemiol* 2011; 64(4): 407-415. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2010.07.017>.
14. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R et al. GRADE guidelines: 8. Rating the quality of evidence—indirectness. *J Clin Epidemiol* 2011; 64(12): 1303-1310. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2011.04.014>.
15. Guyatt GH, Oxman AD, Montori V et al. GRADE guidelines: 5. Rating the quality of evidence—publication bias. *J Clin Epidemiol* 2011; 64(12): 1277-1282. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2011.01.011>.
16. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R et al. GRADE guidelines 6. Rating the quality of evidenced—imprecision. *J Clin Epidemiol* 2011; 64(12): 1283-1293. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2011.01.012>.
17. Guyatt GH, Oxman AD, Sultan S et al. GRADE guidelines: 9. Rating up the quality of evidence. *J Clin Epidemiol* 2011; 64(12): 1311-1316. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2011.06.004>.
18. Bansal D, Bhalla A, Bhasin DK et al. Safety and efficacy of vitamin-based antioxidant therapy in patients with severe acute pancreatitis: a randomized controlled trial. *Saudi J Gastroenterol* 2011; 17(3): 174-179. <https://dx.doi.org/10.4103/1319-3767.80379>.
19. Arutla M, Raghunath M, Deepika G et al. Efficacy of enteral glutamine supplementation in patients with severe and predicted severe acute pancreatitis- A randomized controlled trial. *Indian J Gastroenterol* 2019; 38(4): 338-347. <https://dx.doi.org/10.1007/s12664-019-00962-7>.
20. De Beaux AC, O'Riordain MG, Ross JA et al. Glutamine-supplemented total parenteral nutrition reduces blood mononuclear cell interleukin-8 release in severe acute pancreatitis. *Nutrition* 1998; 14(3): 261-265. [https://dx.doi.org/10.1016/s0899-9007\(97\)00477-2](https://dx.doi.org/10.1016/s0899-9007(97)00477-2).
21. Fuentes-Orozco C, Cervantes-Guevara G, Mucino-Hernandez I et al. L-alanyl-L-glutamine-supplemented parenteral nutrition decreases infectious morbidity rate in patients with severe acute pancreatitis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2008; 32(4): 403-411. <https://dx.doi.org/10.1177/0148607108319797>.
22. He XL, Ma QJ, Lu JG et al. Effect of total parenteral nutrition (TPN) with and without glutamine dipeptide supplementation on outcome in severe acute pancreatitis (SAP). *Clinical Nutrition Supplements* 2004; 1(1): 43-47. <https://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2004.07.011>.
23. Liu X, Sun XF, Ge QX. The role of glutamine supplemented total parenteral nutrition (TPN) in severe acute pancreatitis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2016; 20(19): 4176-4180.
24. Zhang L, Li F, Bai Y et al. Effects of glutamine on inflammatory cascade, serum high mobility group protein 1 and heat shock protein in patients with severe pancreatitis. *Acta medica mediterranea* 2020; 36(1): 281-285. https://dx.doi.org/10.19193/0393-6384_2020_1_42.

25. Al-Leswas D, Eltweri AM, Chung WY et al. Intravenous omega-3 fatty acids are associated with better clinical outcome and less inflammation in patients with predicted severe acute pancreatitis: A randomised doubleblind controlled trial. *Clin Nutr* 2020; 39(9): 2711-2719. <https://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2018.04.003>.
26. University Hospitals of Leicester NHS Trust. Randomised controlled trial on the effects of parenteral fish oil emulsion in patients with severe acute pancreatitis [online]. [Zugriff: 30.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018660-16.
27. Wang X, Li W, Li N et al. Omega-3 fatty acids-supplemented parenteral nutrition decreases hyperinflammatory response and attenuates systemic disease sequelae in severe acute pancreatitis: a randomized and controlled study. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2008; 32(3): 236-241. <https://dx.doi.org/10.1177/0148607108316189>.
28. Wang X, Li W, Zhang F et al. Fish oil-supplemented parenteral nutrition in severe acute pancreatitis patients and effects on immune function and infectious risk: a randomized controlled trial. *Inflammation* 2009; 32(5): 304-309. <https://dx.doi.org/10.1007/s10753-009-9136-0>.
29. Chen T, Ma Y, Xu L et al. Soluble Dietary Fiber Reduces Feeding Intolerance in Severe Acute Pancreatitis: A Randomized Study. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2021; 45(1): 125-135. <https://dx.doi.org/10.1002/jpen.1816>.
30. Karakan T, Ergun M, Dogan I et al. Comparison of early enteral nutrition in severe acute pancreatitis with prebiotic fiber supplementation versus standard enteral solution: a prospective randomized double-blind study. *World J Gastroenterol* 2007; 13(19): 2733-2737. <https://dx.doi.org/10.3748/wjg.v13.i19.2733>.
31. Besselink MG, Timmerman HM, Buskens E et al. Probiotic prophylaxis in patients with predicted severe acute pancreatitis (PROPATRIA): design and rationale of a double-blind, placebo-controlled randomised multicenter trial [ISRCTN38327949]. *BMC Surg* 2004; 4: 12. <https://dx.doi.org/10.1186/1471-2482-4-12>.
32. Besselink MG, Van Santvoort HC, Buskens E et al. Probiotic prophylaxis in predicted severe acute pancreatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008; 371(9613): 651-659. [https://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(08\)60207-x](https://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(08)60207-x).
33. Olah A, Belagyi T, Issekutz A et al. Randomized clinical trial of specific lactobacillus and fibre supplement to early enteral nutrition in patients with acute pancreatitis. *Br J Surg* 2002; 89(9): 1103-1107. <https://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2168.2002.02189.x>.
34. Olah A, Belagyi T, Poto L et al. Synbiotic control of inflammation and infection in severe acute pancreatitis: a prospective, randomized, double blind study. *Hepatogastroenterology* 2007; 54(74): 590-594.

35. Wang G, Wen J, Xu L et al. Effect of enteral nutrition and ecoimmunonutrition on bacterial translocation and cytokine production in patients with severe acute pancreatitis. *J Surg Res* 2013; 183(2): 592-597. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jss.2012.12.010>.
36. Wu P, Yu Y, Li L et al. Effect and safety of probiotics combined early enteral nutrition on severe acute pancreatitis patients. *Biomedical Research (India)* 2017; 28(3): 1403-1407.
37. Wan B, Fu H, Yin J et al. Efficacy of rhubarb combined with early enteral nutrition for the treatment of severe acute pancreatitis: a randomized controlled trial. *Scand J Gastroenterol* 2014; 49(11): 1375-1384. <https://dx.doi.org/10.3109/00365521.2014.958523>.
38. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *J Med Libr Assoc* 2006; 94(4): 451-455.
39. Lefebvre C, Glanville J, Briscoe S et al. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions; Version 6; Technical Supplement to Chapter 4: Searching for and selecting studies* [online]. 2019 [Zugriff: 19.02.2021]. URL: <https://training.cochrane.org/handbook/version-6/chapter-4-tech-suppl>.

8 Studienlisten

8.1 Liste der identifizierten systematischen Übersichten

1. Chen X, Yang K, Jing G et al. Meta-Analysis of Efficacy of Rhubarb Combined With Early Enteral Nutrition for the Treatment of Severe Acute Pancreatitis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2020; 44(6): 1066-1078. <https://dx.doi.org/10.1002/jpen.1789>.
2. Jafari T, Feizi A, Askari G et al. Parenteral immunonutrition in patients with acute pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Nutr* 2015; 34(1): 35-43. <https://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2014.05.008>.
3. Jiang X, Pei LY, Guo WX et al. Glutamine supported early enteral therapy for severe acute pancreatitis: A systematic review and meta-analysis. *Asia Pac J Clin Nutr* 2020; 29(2): 253-261. [https://dx.doi.org/10.6133/apjcn.202007_29\(2\).0007](https://dx.doi.org/10.6133/apjcn.202007_29(2).0007).
4. Lei QC, Wang XY, Xia XF et al. The role of omega-3 fatty acids in acute pancreatitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrients* 2015; 7(4): 2261-2273. <https://dx.doi.org/10.3390/nu7042261>.
5. Poropat G, Giljaca V, Hauser G et al. Enteral nutrition formulations for acute pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; (3): CD010605. <https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD010605.pub2>.
6. Shen Y, Deng X, Jin W et al. Effect of pharmaconutrition-supplemented parenteral nutrition for severe acute pancreatitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JOP* 2014; 15(4): 371-377. <https://dx.doi.org/10.6092/1590-8577/2238>.
7. Tian X, Pi YP, Liu XL et al. Supplemented Use of Pre-, Pro-, and Synbiotics in Severe Acute Pancreatitis: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis of 13 Randomized Controlled Trials. *Front Pharmacol* 2018; 9: 690. <https://dx.doi.org/10.3389/fphar.2018.00690>.
8. Yong L, Lu QP, Liu SH et al. Efficacy of Glutamine-Enriched Nutrition Support for Patients With Severe Acute Pancreatitis: A Meta-Analysis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2016; 40(1): 83-94. <https://dx.doi.org/10.1177/0148607115570391>.
9. Zhou J, Xue Y, Liu Y et al. The effect of immunonutrition in patients with acute pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *J Hum Nutr Diet* 2020. <https://dx.doi.org/10.1111/jhn.12816>.

8.2 Liste der ausgeschlossenen Publikationen mit Ausschlussgründen

Nicht E1

1. Braunschweig CL, Sowers M, Kovacevich DS et al. Parenteral zinc supplementation in adult humans during the acute phase response increases the febrile response. *J Nutr* 1997; 127(1): 70-74. <https://dx.doi.org/10.1093/jn/127.1.70>.
2. Hallay J, Kovacs G, Kiss Sz S et al. Changes in the nutritional state and immunoserological parameters of esophagectomized patients fed jejunally with glutamine-poor and glutamine-rich nutriments. *Hepatogastroenterology* 2002; 49(48): 1555-1559.
3. Kahl S, Schutte K, Glasbrenner B et al. The effect of oral pancreatic enzyme supplementation on the course and outcome of acute pancreatitis: a randomized, double-blind parallel-group study. *JOP* 2014; 15(2): 165-174. <https://dx.doi.org/10.6092/1590-8577/797>.
4. Lasztity N, Hamvas J, Biro L et al. Effect of enterally administered n-3 polyunsaturated fatty acids in acute pancreatitis--a prospective randomized clinical trial. *Clin Nutr* 2005; 24(2): 198-205. <https://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2004.12.008>.
5. Ockenga J, Borchert K, Rifai K et al. Effect of glutamine-enriched total parenteral nutrition in patients with acute pancreatitis. *Clin Nutr* 2002; 21(5): 409-416. <https://dx.doi.org/10.1054/clnu.2002.0569>.
6. Patankar RV, Chand R, Johnson CD. Pancreatic enzyme supplementation in acute pancreatitis. *HPB Surg* 1995; 8(3): 159-162. <https://dx.doi.org/10.1155/1995/89612>.
7. Qin HL, Zheng JJ, Tong DN et al. Effect of *Lactobacillus plantarum* enteral feeding on the gut permeability and septic complications in the patients with acute pancreatitis. *Eur J Clin Nutr* 2008; 62(7): 923-930. <https://dx.doi.org/10.1038/sj.ejcn.1602792>.
8. Sahin H, Mercanligil SM, Inanc N et al. Effects of glutamine-enriched total parenteral nutrition on acute pancreatitis. *Eur J Clin Nutr* 2007; 61(12): 1429-1434. <https://dx.doi.org/10.1038/sj.ejcn.1602664>.
9. Sharma B, Srivastava S, Singh N et al. Role of probiotics on gut permeability and endotoxemia in patients with acute pancreatitis: a double-blind randomized controlled trial. *J Clin Gastroenterol* 2011; 45(5): 442-448. <https://dx.doi.org/10.1097/MCG.0b013e318201f9e2>.

Nicht E2

1. Pearce CB, Sadek SA, Walters AM et al. A double-blind, randomised, controlled trial to study the effects of an enteral feed supplemented with glutamine, arginine, and omega-3 fatty acid in predicted acute severe pancreatitis. *JOP* 2006; 7(4): 361-371.
2. Xue P, Deng LH, Xia Q et al. Impact of alanyl-glutamine dipeptide on severe acute pancreatitis in early stage. *World J Gastroenterol* 2008; 14(3): 474-478. <https://dx.doi.org/10.3748/wjg.14.474>.

3. Zhang MJ, Zhang GL, Yuan WB et al. Treatment of abdominal compartment syndrome in severe acute pancreatitis patients with traditional Chinese medicine. *World J Gastroenterol* 2008; 14(22): 3574-3578. <https://dx.doi.org/10.3748/wjg.14.3574>.

4. Zhao G, Zhang JG, Wu HS et al. Effects of different resuscitation fluid on severe acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2013; 19(13): 2044-2052. <https://dx.doi.org/10.3748/wjg.v19.i13.2044>.

Nicht E3

1. Buddingh KT, Koudstaal LG, Van Santvoort HC et al. Early angiopoietin-2 levels after onset predict the advent of severe pancreatitis, multiple organ failure, and infectious complications in patients with acute pancreatitis. *J Am Coll Surg* 2014; 218(1): 26-32. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2013.09.021>.

2. Singh N, Mishra SK, Sachdev V et al. Effect of oral glutamine supplementation on gut permeability and endotoxemia in patients with severe acute pancreatitis: a randomized controlled trial. *Pancreas* 2014; 43(6): 867-873. <https://dx.doi.org/10.1097/mpa.000000000000124>.

3. Sun B, Gao Y, Xu J et al. Role of individually staged nutritional support in the management of severe acute pancreatitis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2004; 3(3): 458-463.

Nicht E4

1. Besselink MG, Van Santvoort HC, Renooij W et al. Intestinal barrier dysfunction in a randomized trial of a specific probiotic composition in acute pancreatitis. *Ann Surg* 2009; 250(5): 712-719. <https://dx.doi.org/10.1097/SLA.0b013e3181bce5bd>.

2. Xiong J, Zhu S, Zhou Y et al. Regulation of omega-3 fish oil emulsion on the SIRS during the initial stage of severe acute pancreatitis. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci* 2009; 29(1): 35-38. <https://dx.doi.org/10.1007/s11596-009-0107-3>.

Nicht E5

1. Bongaerts GP, Severijnen RS. A reassessment of the PROPATRIA study and its implications for probiotic therapy. *Nat Biotechnol* 2016; 34(1): 55-63. <https://dx.doi.org/10.1038/nbt.3436>.

2. McClave SA, Heyland DK, Wischmeyer PE. Probiotic prophylaxis in predicted severe acute pancreatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2009; 33(4): 444-446. <https://dx.doi.org/10.1177/0148607108331176>.

3. Nockemann PF. Ergebnisse und Folgerungen aus der Behandlung der akuten Pankreatitis ohne und mit einem Proteinaseinhibitor. *Chirurg* 1965; 36(7): 316-319.

4. Pessi T, Koivula T, Kaukinene S et al. Metabolic effects of branched chain amino acids in patients with severe pancreatitis. *Clin Nutr* 1986; 5(4): 197-202. [https://dx.doi.org/10.1016/0261-5614\(86\)90025-7](https://dx.doi.org/10.1016/0261-5614(86)90025-7).

5. Plaudis H, Pupelis G, Zeiza K et al. Early low volume oral synbiotic/prebiotic supplemented enteral stimulation of the gut in patients with severe acute pancreatitis: a prospective feasibility study. *Acta Chir Belg* 2012; 112(2): 131-138.
<https://dx.doi.org/0.1080/00015458.2012.11680811>.

6. Rayes N, Soeters PB. Probiotics in surgical and critically ill patients. *Ann Nutr Metab* 2010; 57 Suppl: 29-31. <https://dx.doi.org/10.1159/000309137>.

Nicht E8

1. Bai LZ, Kang LM, Lu XG et al. Enteral ecoimmunonutrition support alleviates hepatic injury in patients with severe acute pancreatitis. *World chinese journal of digestology* 2010; 18(6): 616-620.

2. Besselink MGH, Van Santvoort HC, Buskens E et al. Probiotic prophylaxis in patients with predicted severe acute pancreatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Ned Tijdschr Geneesk* 2008; 152(28): 1593-1594.

3. Gebhardt DOE. Probiotic prophylaxis in patients with predicted severe acute pancreatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Ned Tijdschr Geneesk* 2008; 152(28): 1594.

4. Lasztity N, Hamvas J, Biro L et al. Enteral administration of n-3 polyunsaturated fatty acids in acute pancreatitis. *Lege artis medicine* 2006; 16(10): 848-854.

5. Li JH, Wang HX. Application of triple nutrition support in acute biliary pancreatitis patients with liver injury. *World chinese journal of digestology* 2015; 23(16): 2619-2623.
<https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i16.2619>.

6. Lu J, Liu CW, Zheng YK et al. Effects of glutamine in hemodynamics and oxygen metabolism in patients with severe acute pancreatitis. *Chinese journal of clinical nutrition* 2006; 14(4): 227-230.

7. Lu JF, Li B, Peng ZY et al. Early enteral nutrition combined with enteral infusion of traditional chinese medicine improves intestinal paralysis in patients with severe acute pancreatitis. *World chinese journal of digestology* 2011; 19(12): 1257-1262.

8. Lv CY, Li L, Han JL et al. Therapeutic effect of alanyl-glutamine combined with chaishao chengqi decoction on severe pancreatitis: an analysis of 36 cases. *World chinese journal of digestology* 2011; 19(31): 3268-3271.

9. Niu G, Zhao R, Gao F et al. Effect of ω -3 polyunsaturated fatty acids on intestinal mucosal barrier of patients with severe acute pancreatitis. *Chinese journal of clinical nutrition* 2014; 22(6): 329-333. <https://dx.doi.org/10.3760/cma.j.issn.1674-635X.2014.06.002>.

10. Ran J, Zhu Y. Effect of glutamine on disease course in severe pancreatitis patients. *World chinese journal of digestology* 2014; 22(33): 5159-5163.
<https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i33.5159>.

11. Wa YL. Curative effect of early enteral compound glutamine in treatment of severe pancreatitis. *World chinese journal of digestology* 2015; 23(9): 1484-1488.
<https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i9.1484>.
12. Wang YZ, Ding YB, Wu J et al. Treatment of 64 cases severe acute pancreatitis with early enteral nutrition and intestinal barrier protective agents. *World chinese journal of digestology* 2007; 15(33): 3545-3548.
13. Zhou WC, Zhang H, Li X et al. Combination of endoscopy and enteric nutrition in treatment of acute severe biliary pancreatitis: an analysis of 31 cases. *World chinese journal of digestology* 2009; 17(16): 1684-1688.
14. Zhu HB, Zhang HP, Pan TJ. Effect of glutamine combined with esomeprazole on amino acid metabolism, bacterial translocation and inflammatory reaction in patients with severe acute pancreatitis. *World chinese journal of digestology* 2016; 24(31): 4299-4303.
<https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i31.4299>.
15. Zhu L, Liu HB, Guo DW et al. The treatment effect of compound dachengqi decoction on severe acute pancreatitis (SAP) complicated with paralytic intestinal obstruction. *Chinese journal of current advances in general surgery* 2011; 14(8): 634-637.
16. Zhu YM, Lin S, Dang XW et al. Effects of probiotics in treatment of severe acute pancreatitis. *World chinese journal of digestology* 2014; 22(32): 5013-5017.
<https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i32.5013>.

Nicht E9

1. Expression of concern--Probiotic prophylaxis in predicted severe acute pancreatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2010; 375(9718): 875-876.
[https://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(10\)60360-1](https://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(10)60360-1).
2. Ockenga J, Borchert K, Rifai K et al. Positive influence of a total parenteral nutrition supplemented with glutamine on the course of acute pancreatitis. *Z Gastroenterol* 1999; 37(9): 960.
3. Sand J, Nordback I. Probiotics in severe acute pancreatitis. *Lancet* 2008; 371(9613): 634-635. [https://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(08\)60284-6](https://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(08)60284-6).
4. Venkatesan T. Probiotic Prophylaxis in Predicted Severe Acute Pancreatitis: A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Nutr Clin Pract* 2008; 23(6): 662-663.
<https://dx.doi.org/10.1177/0884533608326323>.

Anhang A Bewertung der Studienlimitationen

Tabelle 14: Studienlimitationen zum Endpunkt Mortalität

Studie	Randomisierung	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Sonstiges
Antioxidantien						
Bansal 2011	unklar	unklar	adäquat	nicht adäquat	unklar	adäquat
Glutamin						
Arutla 2019	adäquat	unklar	adäquat	adäquat	adäquat	adäquat
de Beaux 1998	unklar	unklar	adäquat	unklar	unklar	adäquat
Fuentes 2008	unklar	unklar	adäquat	unklar	unklar	adäquat
He 2004	unklar	unklar	adäquat	adäquat	unklar	adäquat
Liu 2016	unklar	unklar	adäquat	unklar	unklar	adäquat
Omega-3-Fettsäuren						
Al-Leswas 2020	adäquat	adäquat	adäquat	adäquat	adäquat	adäquat
Wang 2009	adäquat	adäquat	adäquat	adäquat	unklar	adäquat
Präbiotika						
Chen 2021	adäquat	adäquat	adäquat	nicht adäquat	adäquat	adäquat
Karakan 2007	adäquat	unklar	adäquat	adäquat	unklar	adäquat
Probiotika						
Besselink 2008	adäquat	adäquat	adäquat	adäquat	adäquat	adäquat
Olah 2002	unklar	unklar	adäquat	unklar	unklar	adäquat
Olah 2007	unklar	unklar	adäquat	unklar	unklar	adäquat
Wang 2013	unklar	unklar	adäquat	unklar	unklar	adäquat
Wu 2017	adäquat	unklar	adäquat	nicht adäquat	unklar	adäquat
ITT: Intention to treat						

Tabelle 15: Studienlimitationen zum Endpunkt Komplikationen

Studie	Randomisierung	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Sonstiges
Glutamin						
He 2004	unklar	unklar	unklar	adäquat	unklar	adäquat
Liu 2016	unklar	unklar	unklar	unklar	unklar	adäquat
Präbiotika						
Karakan 2007	adäquat	unklar	unklar	adäquat	unklar	adäquat
Probiotika						
Olah 2007	unklar	unklar	adäquat	unklar	unklar	adäquat
ITT: Intention to treat						

Tabelle 16: Studienlimitationen zum Endpunkt Operationen

Studie	Randomisierung	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Sonstiges
Glutamin						
Arutla 2019	adäquat	unklar	nicht adäquat	adäquat	nicht adäquat	adäquat
Omega-3-Fettsäuren						
Wang 2009	adäquat	adäquat	adäquat	adäquat	unklar	adäquat
Probiotika						
Besselink 2008	adäquat	adäquat	adäquat	adäquat	adäquat	adäquat
Olah 2007	unklar	unklar	adäquat	unklar	unklar	adäquat
ITT: Intention to treat						

Tabelle 17: Studienlimitationen zum Endpunkt Infektionen

Studie	Randomisierung	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Sonstiges
Glutamin						
Arutla 2019	adäquat	unklar	nicht adäquat	adäquat	nicht adäquat	adäquat
Fuentes 2008	unklar	unklar	adäquat	unklar	unklar	adäquat
He 2004	unklar	unklar	unklar	adäquat	unklar	adäquat
Omega-3-Fettsäuren						
Wang 2009	adäquat	adäquat	adäquat	adäquat	unklar	adäquat
Probiotika						
Besselink 2008	adäquat	adäquat	adäquat	adäquat	adäquat	adäquat
Olah 2007	unklar	unklar	adäquat	unklar	unklar	adäquat
Wu 2017	adäquat	unklar	unklar	nicht adäquat	unklar	adäquat
ITT: Intention to treat						

Tabelle 18: Studienlimitationen zum Endpunkt Dauer des Krankenhausaufenthaltes

Studie	Randomisierung	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Sonstiges
Antioxidantien						
Bansal 2011	unklar	unklar	nicht adäquat	nicht adäquat	unklar	adäquat
Glutamin						
Arutla 2019	adäquat	unklar	nicht adäquat	adäquat	nicht adäquat	adäquat
Fuentes 2008	unklar	unklar	adäquat	unklar	unklar	adäquat
He 2004	unklar	unklar	unklar	adäquat	unklar	adäquat
Liu 2016	unklar	unklar	unklar	unklar	unklar	adäquat
Zhang 2020	adäquat	unklar	unklar	adäquat	nicht adäquat	adäquat
Omega-3-Fettsäuren						
Al-Leswas 2020	adäquat	adäquat	adäquat	adäquat	adäquat	adäquat
Wang 2009	adäquat	adäquat	adäquat	adäquat	unklar	adäquat
Präbiotika						
Chen 2021	adäquat	adäquat	adäquat	nicht adäquat	nicht adäquat	adäquat
Karakan 2007	adäquat	unklar	unklar	adäquat	unklar	adäquat
Probiotika						
Besselink 2008	adäquat	adäquat	adäquat	adäquat	adäquat	adäquat
Olah 2002	unklar	unklar	adäquat	adäquat	unklar	adäquat
Olah 2007	unklar	unklar	adäquat	unklar	unklar	adäquat
Wu 2017	adäquat	unklar	unklar	unklar	unklar	adäquat
Rhabarber						
Wan 2014	unklar	unklar	unklar	adäquat	unklar	adäquat
ITT: Intention to treat						

Anhang B Suchstrategien

B.1 Bibliografische Datenbanken

Suche nach systematischen Übersichten

1. MEDLINE

Suchoberfläche: PubMed

Es wurde folgender Filter übernommen:

- Systematische Übersicht: Wong [38] – High specificity strategy

#	Searches
1	nutrition
2	pancreatitis
3	#1 and #2
4	"The Cochrane database of systematic reviews"[Journal] OR search[tiab] OR MEDLINE[tiab] OR systematic review[tiab] OR "meta-analysis"[pt:noexp]
5	#3 and #4
6	#5 AND (english[LA] OR german[LA])

2. Health Technology Assessment Database

Suchoberfläche: INAHTA

#	Searches
1	nutrition
2	pancreatitis
3	#2 AND #1

Suche nach Primärstudien

1. MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) 1946 to March 18, 2021

Es wurde folgender Filter übernommen:

- RCT: Lefebvre [39] – Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity-maximizing version (2008 revision)

#	Searches
1	Pancreatitis/
2	Pancreatitis, Acute Necrotizing/
3	((severe* or acute*) adj3 pancreatitis*).ti,ab.
4	or/1-3
5	exp Nutritional Support/
6	exp Pancreatic Extracts/
7	exp Dietary Supplements/
8	exp Dietary Fats/
9	exp Enzyme Therapy/
10	exp Dietary Fiber/
11	Glutamine/
12	((enteral* or parenteral* or nasojejunal* or jejunal*) adj3 (nutrition* or feed* or immunonutrition*)).ti,ab.
13	((pancreatic* or duodenal*) adj enzyme*).ti,ab.
14	(glutamine* or probiotic* or omega-3* or synbiotic* or prebiotic* or pancreatin*).ti,ab.
15	or/5-14
16	4 and 15
17	Randomized Controlled Trial.pt.
18	Controlled Clinical Trial.pt.
19	(randomized or placebo or randomly).ab.
20	Clinical Trials as Topic/
21	trial.ti.
22	or/17-21
23	exp Animals/ not Humans/
24	22 not 23
25	and/16,24
26	25 not (comment or editorial).pt.

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print and In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations March 18, 2021

#	Searches
1	((severe* or acute*) and pancreatitis*).ti,ab.
2	((enteral* or parenteral* or nasojejunal* or jejunal*) and (nutrition* or feed* or immunonutrition*)).ti,ab.
3	((pancreatic* or duodenal*) and enzyme*).ti,ab.
4	(glutamine* or probiotic* or omega-3* or synbiotic* or prebiotic* or pancreatin*).ti,ab.
5	or/2-4
6	1 and 5
7	(clinical trial* or random* or placebo).ti,ab.
8	trial.ti.
9	or/7-8
10	and/6,9
11	10 not (comment or editorial).pt.

2. The Cochrane Library

Suchoberfläche: Wiley

- Cochrane Central Register of Controlled Trials Issue 3 of 12, March 2021

#	Searches
#1	[mh ^"Pancreatitis"]
#2	[mh ^"Pancreatitis, Acute Necrotizing"]
#3	((severe* or acute*) NEAR/3 pancreatitis*).ti,ab
#4	#1 or #2 or #3
#5	[mh "Nutritional Support"]
#6	[mh "Pancreatic Extracts"]
#7	[mh "Dietary Supplements"]
#8	[mh "Dietary Fats"]
#9	[mh "Enzyme Therapy"]
#10	[mh "Dietary Fiber"]
#11	[mh ^"Glutamine"]
#12	((enteral* or parenteral* or nasojejunal* or jejunal*) NEAR/3 (nutrition* or feed* or immunonutrition*)).ti,ab
#13	((pancreatic* or duodenal*) NEXT enzyme*).ti,ab
#14	(glutamine* or probiotic* or omega-3* or synbiotic* or prebiotic* or pancreatin*).ti,ab
#15	#5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14
#16	#4 and #15 in Trials
#17	#16 not (*clinicaltrial*gov* or *who*trialssearch* or *clinicaltrialsregister*eu* or *anzctr*org*au* or *trialregister*nl* or *irct*ir* or *isrctn* or *controlled*trials*com* or *drks*de*):so

B.2 Studienregister

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: U.S. National Institutes of Health

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

Suchstrategie
AREA[ResultsFirstSubmitDate] NOT MISSING AND AREA[ConditionSearch] pancreatitis

2. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

Anbieter: World Health Organization

- URL: <http://apps.who.int/trialsearch>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

Suchstrategie
pancreatitis with Results only



IQWiG-Berichte – Nr. 1172

Ernährungsinterventionen bei chronischer Pankreatitis

**Evidenzbericht zur S3-Leitlinie
Klinische Ernährung in der
Gastroenterologie – Pankreas**

Evidenzbericht

Auftrag: V20-06E
Version: 1.0
Stand: 11.08.2021

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Ernährungsinterventionen bei chronischer Pankreatitis – Evidenzbericht zur S3-Leitlinie
Klinische Ernährung in der Gastroenterologie – Pankreas

Auftraggeber

Bundesministerium für Gesundheit

Datum des Auftrags

18.12.2020

Interne Auftragsnummer

V20-06E

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Dieser Bericht wurde ohne die Beteiligung externer Sachverständiger erstellt.

Für die Inhalte des Berichts ist allein das IQWiG verantwortlich.

Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Kevin Rudolf
- Elke Hausner
- Corinna Kiefer
- Marc Krause
- Claudia Mischke
- Ulrike Paschen
- Sarah Thys

Schlagwörter

Ernährungstherapie, Nahrungsergänzungsmittel, Pankreatitis – chronische, Systematische Übersicht

Keywords

Nutrition Therapy, Dietary Supplements, Pancreatitis – Chronic, Systematic Review

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abbildungsverzeichnis	vi
Abkürzungsverzeichnis	vii
1 Hintergrund	1
2 Fragestellung	2
3 Projektverlauf	3
3.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts	3
3.2 Methodische Änderungen im Projektverlauf	3
4 Methoden	4
4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien	4
4.1.1 Population.....	4
4.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention	4
4.1.3 Endpunkte.....	4
4.1.4 Studientypen	4
4.1.5 Setting.....	5
4.1.6 Studiendauer.....	5
4.1.7 Publikationssprache.....	5
4.1.8 Publikationszeitraum	5
4.1.9 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss	5
4.1.10 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen.....	6
4.2 Informationsbeschaffung	6
4.2.1 Fokussierte Informationsbeschaffung von systematischen Übersichten.....	6
4.2.2 Fokussierte Informationsbeschaffung von Studien	7
4.2.3 Selektion relevanter Studien.....	7
4.3 Informationsdarstellung und Synthese	8
4.3.1 Darstellung der Einzelstudien.....	8
4.3.2 Bewertung der Studienlimitationen (Verzerrungspotenzial).....	9
4.3.3 Metaanalysen.....	9
4.3.4 Bewertung der Qualität der Evidenz	10
4.3.4.1 Abwertung der Qualität der Evidenz	10
4.3.4.2 Aufwertung der Qualität der Evidenz	12

5	Ergebnisse.....	13
5.1	Ergebnisse der Informationsbeschaffung.....	13
5.2	Charakteristika der in die Evidenzdarstellung eingeschlossenen Studien	15
5.3	Übersicht der Endpunkte	29
5.4	Ergebnisse zu Endpunkten.....	31
5.4.1	Ergebnisse zum kritischen Endpunkt Krankheitskomplikationen.....	31
5.4.1.1	Metaanalyse	32
5.4.2	Ergebnisse zum kritischen Endpunkt Ernährungszustand.....	33
5.4.3	Ergebnisse zum kritischen Endpunkt Schmerzen.....	36
5.4.3.1	Metaanalyse	39
6	Einordnung des Arbeitsergebnisses	40
7	Literatur	42
8	Studienlisten	46
8.1	Liste der identifizierten systematischen Übersichten	46
8.2	Liste der ausgeschlossenen Publikationen mit Ausschlussgründen	46
Anhang A Bewertung der Studienlimitationen.....		53
Anhang B Suchstrategien.....		56
B.1	Bibliografische Datenbanken.....	56
B.2	Studienregister	61

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss.....	6
Tabelle 2: Studienpool der Evidenzdarstellung	15
Tabelle 3: Charakteristika der in die Evidenzdarstellung eingeschlossenen Studien	18
Tabelle 4: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien.....	19
Tabelle 5: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den Studien.....	23
Tabelle 6: Charakterisierung der Studienpopulationen.....	28
Tabelle 7: Matrix der Endpunkte	30
Tabelle 8: Evidenzprofil für den Endpunkt Krankheitskomplikationen – Enzymsubstitution – binäre Auswertungen	31
Tabelle 9: Evidenzprofil für den Endpunkt Ernährungszustand – MCT – stetige Auswertungen	33
Tabelle 10: Evidenzprofil für den Endpunkt Ernährungszustand – Enzymsubstitution – binäre Auswertungen	35
Tabelle 11: Evidenzprofil für den Endpunkt Schmerzen – Enzymsubstitution – binäre Auswertungen	36
Tabelle 12: Evidenzprofil für den Endpunkt Schmerzen – Enzymsubstitution – stetige Auswertungen	38
Tabelle 13: Studienlimitationen zum Endpunkt Schmerzen – MCT	53
Tabelle 14: Studienlimitationen zum Endpunkt Schmerzen – Enzymsubstitution	53
Tabelle 15: Studienlimitationen zum Endpunkt Ernährungszustand – Body-Mass-Index – MCT.....	53
Tabelle 16: Studienlimitationen zum Endpunkt Ernährungszustand – Körpergewicht – MCT.....	53
Tabelle 17: Studienlimitationen zum Endpunkt Ernährungszustand – Körpergewicht – Enzymsubstitution	54
Tabelle 18: Studienlimitationen zum Endpunkt Ernährungszustand – Oberarmumfang (MUAC) – MCT	54
Tabelle 19: Studienlimitationen zum Endpunkt Ernährungszustand – Trizeps- Hautfaltendicke (TSF) – MCT	54
Tabelle 20: Studienlimitationen zum Endpunkt Ernährungszustand – Creatinine Height Index (CHI) – MCT	54
Tabelle 21: Studienlimitationen zum Endpunkt Krankheitskomplikationen – Enzymsubstitution	55

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Ergebnis der Informationsbeschaffung	14
Abbildung 2: Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse (TEAE) – Enzymsubstitution vs. Placebo (Metaanalyse)	32
Abbildung 3: Abdominalschmerzen (aus unerwünschten Ereignissen extrahiert) – Enzymsubstitution vs. Placebo (Metaanalyse)	39

Konsultationssfassung 2024

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BMI	Body-Mass-Index
DGEM	Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin e. V.
DVG	Digitale-Versorgung-Gesetz
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (Bewertung von Empfehlungen, Entwicklung und Auswertung)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MCT	Medium chain triglycerides (mittelkettige Triglyceride)
PICO	Population Intervention Comparison Outcome (Akronym für Studienteilnehmer, Interventionsgruppe, Vergleichsgruppe, Endpunkt)
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)

1 Hintergrund

Auf Basis des am 01.01.2020 in Kraft getretenen Digitale-Versorgung-Gesetzes (DVG) kann die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) dem Bundesministerium für Gesundheit (BMG) Leitlinien vorschlagen, bei denen das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) gemäß SGB V (§§ 139a Abs. 3 Nr. 3, 139b Abs. 6) deren Entwicklung oder Aktualisierung mit Evidenzrecherchen unterstützen soll [1].

Der vorliegende Auftrag umfasst die Beantwortung von Fragestellungen zur Aktualisierung der interdisziplinären S3-Leitlinie „Klinische Ernährung in der Gastroenterologie – Pankreas“ (Registernummer der AWMF: 073/025) [2].

2 Fragestellung

Folgende Fragestellung wird untersucht:

- Darstellung der Evidenz bezüglich der Effekte gezielter Ernährungsinterventionen wie z. B. ballaststoffarme Ernährung, fettreduzierte Ernährung, Supplementation von mittelkettigen Triglyceriden (MCT) oder Enzymsubstitution im Vergleich zu keiner gezielten Ernährungsintervention bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit chronischer Pankreatitis.

Konsultationssfassung 2024

3 Projektverlauf

3.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts

Das IQWiG wurde am 18.12.2020 vom BMG beauftragt, die Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin e. V. (DGEM) bei der Aktualisierung einer interdisziplinären S3-Leitlinie „Klinische Ernährung in der Gastroenterologie – Pankreas“ [2] zu unterstützen.

Insgesamt wurden 5 Population-Intervention-Comparison-Outcome(PICO)-Fragen von den Leitlinienkoordinatorinnen und Leitlinienkoordinatoren in Abstimmung mit Patientenvertreterinnen und Patientenvertretern und mit Beratung durch die AWMF formuliert, zu denen das IQWiG jeweils auf Basis einer Projektskizze einen Evidenzbericht erstellt hat. Die Projektbearbeitung im IQWiG begann mit dem Kick-off-Treffen, an dem die Leitlinienkoordinatorinnen und -koordinatoren, eine Ansprechpartnerin der AWMF und das IQWiG teilnahmen. Das Kick-off hat am 11.02.2021 stattgefunden. Diese Evidenzberichte wurden an die Koordinatorin und Koordinatoren der Leitlinienerstellung sowie an die zuständige Ansprechpartnerin für die Leitlinie bei der AWMF übermittelt.

Nach Abschluss aller Evidenzberichte für diesen Auftrag wurden diese gemeinsam an das BMG übermittelt und 4 Wochen später auf der Website des IQWiG veröffentlicht.

3.2 Methodische Änderungen im Projektverlauf

Abschnitt 4.1.2: Aufgrund keiner relevanten Studien für die Prüfintervention „MCT“ im Vergleich zu keiner gezielten Ernährungsintervention oder Placebo wurde auch eine Studie mit einer Ernährungsberatung als Vergleichsintervention eingeschlossen.

Abschnitt 4.1.4: Aufgrund der geringen Anzahl relevanter Studien für die Prüfinerventionen „MCT“, „ballaststoffarme Ernährung“ und „fettreduzierte Ernährung“ wurden im Screeningprozess auch retrospektive vergleichende Kohortenstudien berücksichtigt.

Abschnitt 4.1.5: Aufgrund der geringen Anzahl relevanter Studien wurden auch Studien eingeschlossen, die die Rekrutierung und Endpunkterhebung im klinischen Setting durchführten, solange die Behandlung im ambulanten Setting stattfand. Dagegen wurden wie geplant keine Studien eingeschlossen, die in einem rein klinischen Setting stattfanden.

Abschnitt 4.1.6: Aufgrund der geringen Anzahl relevanter Studien wurden auch solche ohne eine Nachbeobachtungszeit von mindestens 3 Monaten eingeschlossen.

4 Methoden

Der vorliegende Evidenzbericht zielte darauf ab, die PICO-Fragestellung durch die Darstellung von Evidenzprofilen zu beantworten. Die Erstellung der Evidenzprofile erfolgte auf Grundlage der methodischen Vorgaben von Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) [3] und ist konform zu den Allgemeinen Methoden [4].

4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien

4.1.1 Population

In die Evidenzdarstellung wurden Studien mit erwachsenen Patientinnen und Patienten mit chronischer Pankreatitis aufgenommen.

4.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention

Die zu prüfenden Interventionen stellten die Behandlung mit gezielten Ernährungsinterventionen dar. Dazu gehörten insbesondere folgende Interventionen:

- ballaststoffarme Ernährung
- fettreduzierte Ernährung
- Supplementation von MCT
- Enzymsubstitution

Als Vergleichsintervention galt keine gezielte Ernährungsintervention oder Placebo. Als Vergleichsintervention bei der Supplementation von MCT galt auch eine Ernährungsberatung.

4.1.3 Endpunkte

Die Darstellung der Evidenzgrundlage für die Anwendung gezielter Ernährungsinterventionen erfolgte anhand von Endpunkten, die durch die Leitliniengruppe festgelegt und hinsichtlich ihrer Bedeutung für Patientinnen und Patienten mit chronischer Pankreatitis der Kategorie „kritisch für die Entscheidung“ zugeordnet worden waren:

- Krankheitskomplikationen
- Ernährungszustand
- Schmerzen
- Lebensqualität

4.1.4 Studientypen

Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) sind, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt wurden, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet. Sie liefern daher die zuverlässigsten Ergebnisse für die Evidenzdarstellung einer medizinischen Intervention.

Für den zu erstellenden Evidenzbericht flossen in erster Linie RCTs als relevante wissenschaftliche Informationsquelle in die Evidenzdarstellung ein.

Falls keine RCTs in ausreichender Zahl und / oder Qualität vorlagen, wurden schrittweise auch Studien einer niedrigeren Evidenzstufe eingeschlossen:

1. RCTs,
2. quasirandomisierte kontrollierte Studien,
3. prospektive vergleichende Kohortenstudien.

Falls weder RCTs noch quasirandomisierte kontrollierte Studien oder prospektiv vergleichende Kohortenstudien in ausreichender Zahl und / oder Qualität vorlagen, wurden die folgenden Studientypen schrittweise eingeschlossen:

4. retrospektive vergleichende Kohortenstudien mit zeitlich paralleler Kontrollgruppe,
5. retrospektive vergleichende Kohortenstudien mit nicht zeitlich paralleler Kontrollgruppe.

Ein wesentlicher Aspekt der Ergebnissicherheit bei nicht randomisierten vergleichenden Studien ist die Kontrolle für Confounder, z. B. durch multifaktorielle statistische Methoden [3].

4.1.5 Setting

Eingeschlossen wurden Studien, die im ambulanten Setting durchgeführt wurden. Es wurden auch Studien eingeschlossen, die die Rekrutierung und Endpunkterhebung im klinischen Setting durchführten, solange die Behandlung im ambulanten Setting stattfand.

4.1.6 Studiendauer

Hinsichtlich der Studiendauer bestanden keine Einschränkungen.

4.1.7 Publikationssprache

Die Publikation musste in deutscher oder englischer Sprache verfasst sein.

4.1.8 Publikationszeitraum

Hinsichtlich des Publikationszeitraums bestand keine Einschränkung.

4.1.9 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss

In der folgenden Tabelle 1 sind die Kriterien aufgelistet, die Studien erfüllen sollten, um in die Evidenzdarstellung eingeschlossen zu werden.

Tabelle 1: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss

Einschlusskriterien	
E1	Population: erwachsene Patientinnen und Patienten mit chronischer Pankreatitis (siehe auch Abschnitt 4.1.1)
E2	Prüfintervention: Behandlung mit gezielter Ernährungsintervention (siehe auch Abschnitt 4.1.2)
E3	Vergleichsintervention: keine Behandlung mit gezielter Ernährungsintervention oder Behandlung mit Placebo oder Behandlung mit Ernährungsberatung (siehe auch Abschnitt 4.1.2)
E4	kritische Endpunkte wie in Abschnitt 4.1.3 formuliert
E5	Studientypen: RCTs und nicht randomisierte vergleichende Studien, wie in Abschnitt 4.1.4 formuliert
E6	Setting: ambulant, wie in Abschnitt 4.1.5 beschrieben
E7	Studiendauer: keine Einschränkung, wie in Abschnitt 4.1.6 definiert
E8	Publikationssprache: Deutsch oder Englisch (siehe auch Abschnitt 4.1.7)
E9	Vollpublikation verfügbar ^a
<p>a. Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Studienbericht gemäß ICH E3 [5] oder ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des CONSORT- [6], TREND- Statements [7] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zur Studienmethodik und zu den Studienergebnissen nicht vertraulich sind.</p> <p>CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; ICH: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; TREND: Transparent Reporting of Evaluations with Nonrandomized Designs</p>	

4.1.10 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen

Für die Einschlusskriterien E1 (Population), E2 (Prüfintervention, bezogen auf die Interventionsgruppe der Studie) und E3 (Vergleichsintervention, bezogen auf die Vergleichsgruppe der Studie) reichte es aus, wenn bei mindestens ca. 80 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten diese Kriterien erfüllt waren. Lagen für solche Studien Subgruppenanalysen für Patientinnen und Patienten vor, die die Einschlusskriterien erfüllten, wurde auf diese Analysen zurückgegriffen. Studien, bei denen die Einschlusskriterien E1, E2 und E3 bei weniger als ca. 80 % erfüllt waren, blieben ggf. unberücksichtigt.

4.2 Informationsbeschaffung

4.2.1 Fokussierte Informationsbeschaffung von systematischen Übersichten

Parallel zur Erstellung der Projektskizze erfolgte eine Recherche nach systematischen Übersichten in der Datenbank MEDLINE (umfasst auch die Cochrane Database of Systematic Reviews), HTA Database sowie auf den Websites des National Institute for Health and Care Excellence (NICE) und der Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ). Die Suchen wurden auf das Publikationsdatum ab 2016 eingeschränkt. Die Suche fand am 19.03.2021 statt. Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Anhang B.

Die Selektion erfolgte durch 1 Person und wurde anschließend von einer 2. Person überprüft. Diskrepanzen wurden durch Diskussion zwischen beiden aufgelöst.

Es wurde geprüft, ob mindestens eine hochwertige und aktuelle systematische Übersicht infrage kam, deren Informationsbeschaffung als Grundlage für die Evidenzdarstellung verwendet werden konnte. Dafür erfolgte eine Bewertung der Qualität der Informationsbeschaffung dieser systematischen Übersicht(en). Konnte mindestens eine diesbezüglich hochwertige und aktuelle Übersicht identifiziert werden, wurden die zugrunde liegenden Studien beziehungsweise Dokumente von 1 Person auf ihre Relevanz für die vorliegende Evidenzdarstellung geprüft und das Ergebnis von einer 2. Person überprüft. Bewertungen der Studienlimitationen bzw. der Studienqualität der eingeschlossenen Studien oder die Datenextraktion aus den systematischen Übersichten wurden nicht übernommen.

Die finale Entscheidung, welche systematische(n) Übersicht(en) für die Evidenzdarstellung herangezogen wurden, erfolgte nach Erstellung der Projektskizze anhand der darin festgelegten Kriterien.

4.2.2 Fokussierte Informationsbeschaffung von Studien

Bei einer systematischen Recherche nach relevanten Studien beziehungsweise Dokumenten wurden folgende primäre und weitere Informationsquellen sowie Suchtechniken berücksichtigt:

Primäre Informationsquellen

- bibliografische Datenbanken
 - MEDLINE
 - Cochrane Central Register of Controlled Trials
- Studienregister (es erfolgte eine Einschränkung auf Studienergebnisse)
 - U.S. National Institutes of Health. ClinicalTrials.gov
 - World Health Organization. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

Weitere Informationsquellen und Suchtechniken

- Anwendung weiterer Suchtechniken
 - Sichten von Referenzlisten identifizierter systematischer Übersichten

4.2.3 Selektion relevanter Studien

Selektion relevanter Studien bzw. Dokumente aus den Ergebnissen der bibliografischen Recherche

Die in bibliografischen Datenbanken identifizierten Treffer wurden in einem 1. Schritt anhand ihres Titels und, sofern vorhanden, Abstracts in Bezug auf ihre potenzielle Relevanz bezüglich der Einschlusskriterien bewertet. Als potenziell relevant erachtete Dokumente wurden in einem 2. Schritt anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft. Beide Schritte erfolgten durch 2

Personen unabhängig voneinander. Diskrepanzen wurden durch Diskussion zwischen beiden aufgelöst.

Selektion relevanter Studien bzw. Dokumente aus weiteren Informationsquellen

Rechercheergebnisse aus den folgenden Informationsquellen wurden von 1 Person auf Studien gesichtet:

- Studienregister
- Referenzlisten identifizierter systematischer Übersichten

Die identifizierten Studien wurden dann auf ihre Relevanz geprüft. Der gesamte Prozess wurde anschließend von einer 2. Person überprüft. Sofern in einem der genannten Selektionsschritte Diskrepanzen auftraten, wurden diese jeweils durch Diskussion zwischen beiden aufgelöst.

4.3 Informationsdarstellung und Synthese

4.3.1 Darstellung der Einzelstudien

Alle für den Evidenzbericht notwendigen Informationen wurden aus den Unterlagen zu den eingeschlossenen Studien in standardisierte Tabellen extrahiert. Ergaben sich im Abgleich der Informationen aus unterschiedlichen Dokumenten zu einer Studie (aber auch aus multiplen Angaben zu einem Aspekt innerhalb eines Dokumentes selbst) Diskrepanzen, die auf die Interpretation der Ergebnisse erheblichen Einfluss haben könnten, wurde dies an den entsprechenden Stellen des Berichts dargestellt.

Die Extraktion erfolgte durch eine Person und wurde von einer 2. Person auf Grundlage der Studien kontrolliert.

Die Ergebnisse zu den in den Studien berichteten kritischen Endpunkten werden im Bericht vergleichend beschrieben.

Die Bewertung des Einflusses der Studienlimitationen auf die berichtsrelevanten Ergebnisse wird unter 4.3.2 endpunktspezifisch pro Studie beschrieben. Anschließend wurden die Informationen zu den ausgewählten Endpunkten in Evidenzprofilen zusammengeführt und analysiert [8]. Wenn möglich wurden über die Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien hinaus die in den Abschnitten 4.3.3 und 4.3.4 beschriebenen Verfahren eingesetzt.

Ergebnisse konnten ggf. im Evidenzbericht unberücksichtigt bleiben, wenn ein großer Anteil der in die Auswertung eigentlich einzuschließenden Personen nicht in der Auswertung berücksichtigt worden war. Für die Entscheidung hierüber wurde sich an einem Anteil von ca. 70 % orientiert, die in der Auswertung mindestens berücksichtigt sein sollten.

Die Ergebnisse konnten ggf. auch dann unberücksichtigt bleiben, wenn der Unterschied der Anteile nicht berücksichtigter Personen zwischen den Gruppen sehr groß war. Als Orientierung für die Entscheidung diente ein Unterschied von 15 Prozentpunkten.

4.3.2 Bewertung der Studienlimitationen (Verzerrungspotenzial)

Der Einfluss möglicher Studienlimitationen auf die Ergebnisse wurde endpunktspezifisch pro Studie insbesondere anhand folgender Kriterien bewertet:

- adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung
- Umsetzung des Intention-to-treat(ITT)-Prinzips
- ergebnisunabhängige Berichterstattung

4.3.3 Metaanalysen

Die geschätzten Effekte und Konfidenzintervalle aus den Studien wurden mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt. Anschließend wurde die Heterogenität des Studienpools anhand des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität [9] untersucht. Ergab der Heterogenitätstest ein statistisch nicht signifikantes Ergebnis ($p \geq 0,05$), wurde davon ausgegangen, dass die Schätzung eines gemeinsamen (gepoolten) Effekts sinnvoll ist. Im Fall von mindestens 5 Studien erfolgte die Metaanalyse mithilfe des Modells mit zufälligen Effekten nach der Methode von Knapp und Hartung unter Verwendung des Heterogenitätsschätzers nach Paule und Mandel [10]. Als Ergebnis wurde der gemeinsame Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt. Weil die Heterogenität im Fall weniger Studien nicht verlässlich geschätzt werden kann, wurden bei 4 oder weniger Studien gegebenenfalls Modelle mit festem Effekt verwendet. Waren in einer Metaanalyse nur 2 Studien enthalten, so wurde aus pragmatischen Gründen regelhaft ein Modell mit festem Effekt gewählt, wenn keine deutlichen Gründe dagegensprachen. Bei 3 und 4 Studien erfolgte vorzugsweise eine Metaanalyse nach der Methode von Knapp und Hartung, sofern das Konfidenzintervall informativ war und kein Widerspruch zu einer qualitativen Zusammenfassung bestand. Andernfalls wurde ein Modell mit festem Effekt verwendet, wenn keine deutlichen Gründe dagegensprachen. War ein Modell mit festem Effekt nicht vertretbar, blieb es bei der Schätzung nach Knapp und Hartung.

Ergab der Heterogenitätstest ein statistisch signifikantes Ergebnis ($p < 0,05$), wurde untersucht, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise verursachen. Dazu zählten methodische und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren. Konnte die Heterogenität durch diese Faktoren erklärt werden, wurde das Poolen der Effekte ggf. auf Subgruppen beschränkt [11]. Konnte die Heterogenität nicht erklärt werden, so wurde, sofern möglich, ebenfalls ein gemeinsamer (gepoolter) Effekt berechnet. Dabei ist zu beachten, dass ein gepoolter Effekt bei bedeutsamer Heterogenität möglicherweise nicht sinnvoll interpretierbar ist. Von der Berechnung eines gepoolten Effekts wurde abgesehen, falls sich die Konfidenzintervalle der

eingehenden Studien nur gering oder gar nicht überlappten und gleichzeitig die Effektschätzungen der Studien in unterschiedliche Richtungen wiesen.

4.3.4 Bewertung der Qualität der Evidenz

Alle für den Evidenzbericht relevanten Ergebnisse wurden hinsichtlich der Beeinflussung durch Studienlimitationen, des Risikos von Publikationsbias, der Genauigkeit und Konsistenz der Effekte, der Übertragbarkeit und ggf. der Aspekte zur Aufwertung der Qualität der Evidenz überprüft. Für jeden für die Entscheidung kritischen Endpunkt wurde eine endpunktbezogene studienübergreifende Aussage zur Qualität der Evidenz in 4 Abstufungen bezüglich der jeweiligen Aussagesicherheit getroffen und diese in eine der Stufen hohe, moderate, niedrige und sehr niedrige Qualität der Evidenz entsprechend der GRADE-Guideline eingeteilt [12,13]:

- Eine hohe Qualität der Evidenz bedeutet, dass der wahre Effekt sehr sicher nahe bei dem Effektschätzer liegt.
- Eine moderate Qualität der Evidenz bedeutet, dass der wahre Effekt wahrscheinlich nahe bei dem Effektschätzer ist, aber die Möglichkeit besteht, dass er relevant verschieden ist.
- Eine niedrige Qualität der Evidenz bedeutet, dass der wahre Effekt durchaus relevant verschieden zum Effektschätzer sein kann.
- Eine sehr niedrige Qualität der Evidenz bedeutet, dass der wahre Effekt wahrscheinlich relevant verschieden vom Effektschätzer ist.

Die Bewertung erfolgte durch 2 Personen unabhängig voneinander. Diskrepanzen wurden durch Diskussion zwischen beiden aufgelöst.

Ergebnissen aus RCTs wird im 1. Bewertungsschritt eine hohe, Ergebnissen aus Beobachtungsstudien eine geringe Qualität der Evidenz attestiert [12]. Von dieser rein designbedingten Einschätzung ausgehend, wurde bei Studienlimitationen, einem Risiko von Publikationsbias, fehlender Genauigkeit der Effekte, inkonsistenten Effekten oder eingeschränkter Übertragbarkeit die Qualität der Evidenz abgewertet und bei (sehr) großen Effekten, einer Dosis-Wirkungs-Beziehung oder, wenn die Berücksichtigung aller potenziellen Confounder zu einer Effekterhöhung / Verstärkung des beobachteten Ergebnisses führen würde, aufgewertet. Unterstützend für diese Bewertungsschritte sollten Sensitivitätsanalysen durchgeführt werden. Alle Ab- und Aufwertungen der Qualität der Evidenz wurden durch Fußnoten gekennzeichnet.

4.3.4.1 Abwertung der Qualität der Evidenz

A: Studienlimitationen

Die Qualität der Evidenz wurde aufgrund von schwerwiegenden oder sehr schwerwiegenden Studienlimitationen um 1 oder 2 Stufen abgewertet, wenn starke Limitierungen in einem oder mehreren der in Abschnitt 4.3.2 genannten Kriterien das Vertrauen in die Effektschätzung beeinträchtigten. Die endpunktbezogene studienübergreifende Bewertung der Studienlimitationen erfolgte unter Berücksichtigung des Einflusses der einzelnen Studien auf die

Effektschätzung für jeden Endpunkt. Gründe für eine Abwertung wurden transparent beschrieben [14].

B: Inkonsistente (heterogene) Effekte

Die Qualität der Evidenz sollte bei Inkonsistenz (unerklärter Heterogenität) zwischen Studienergebnissen um 1 oder 2 Stufen abgewertet werden. Die Einschätzung einer möglichen Heterogenität erfolgte anhand der in Abschnitt 4.3.3 beschriebenen Kriterien. Eine Abwertung um 1 Stufe sollte erfolgen, wenn der Heterogenitätstest ein signifikantes Ergebnis lieferte. Um 2 Stufen konnte z. B. abgewertet werden, wenn aufgrund der Heterogenität der Studienergebnisse keine gepoolte Effektschätzung berechnet wurde.

C: Indirektheit

Die Qualität der Evidenz wurde bei starken oder sehr starken Einschränkungen der Übertragbarkeit um 1 oder 2 Stufen abgewertet. Eine eingeschränkte Übertragbarkeit konnte auf Abweichungen zwischen dem PICO und den Einschlusskriterien der Studien basieren [15].

D: Publikationsbias

Die Qualität der Evidenz sollte um 1 oder 2 Stufen abgewertet werden, wenn ein Publikationsbias wahrscheinlich oder sehr wahrscheinlich war.

Kriterien für die Annahme eines Publikationsbias umfassten eine Evidenzgrundlage, welche vorrangig auf kleinen Studien und wenigen Ereignissen beruhte, einen beobachteten Zusammenhang zwischen Größe der Effektschätzung und Studiengröße (oder Genauigkeit der Effekte) zeigte, Studienabbrüche auf der Grundlage von hohen Effektschätzungen aufwies oder Auffälligkeiten in der gesichteten Datenlage erkennen ließ [16].

E: Fehlende Genauigkeit der Effekte

Die Qualität der Evidenz wurde wegen geringer oder sehr geringer Genauigkeit der Effekte um 1 oder 2 Stufen abgewertet. Maßgeblich hierfür war neben der Lage und Breite des 95 %-Konfidenzintervalls auch die Wahl des Metaanalysemodells (zufällige Effekte oder fester Effekt) (siehe Abschnitt 4.3.3). Außerdem konnten sehr kleine Fallzahlen zu einer Abwertung wegen fehlender Genauigkeit führen [17]. Bei ausreichender Patientenzahl wurde regelhaft nicht abgewertet, wenn der Nulleffekt nicht vom Konfidenzintervall des gepoolten Effekts überlappt wird.

Überdeckte das Konfidenzintervall einen großen Effekt und gleichzeitig auch den Nulleffekt, so erfolgte eine Abwertung wegen fehlender Präzision. Bei binären Daten wurde unter einem großen Effekt eine Halbierung oder eine Verdopplung des relativen Effekts verstanden. Bei stetigen Daten wurde von einem großen Effekt ausgegangen, wenn das Konfidenzintervall für eine standardisierte Mittelwertdifferenz (z. B. Hedges' g) die Grenze 0,5 oder -0,5 umfasste. In diesen Fällen wurde eine Abwertung wegen fehlender Genauigkeit um 1 Stufe in Betracht gezogen. Eine Abwertung um 2 Stufen wurde in Fällen in Betracht gezogen, in denen die zuvor genannten Konfidenzintervallgrenzen besonders deutlich überschritten wurden.

4.3.4.2 Aufwertung der Qualität der Evidenz

A: Große Effekte

Die Qualität der Evidenz sollte in methodisch guten, nicht randomisierten Interventionsstudien bei großen bzw. sehr großen Effekten um 1 oder 2 Stufen aufgewertet werden. Eine Aufwertung um 1 Stufe war bei großen Effekten möglich, wenn beispielsweise das relative Risiko zwischen 2 und 5 bzw. zwischen 0,2 und 0,5 lag, ohne dass plausible Confounder diesen Effekt verringern konnten. Eine Aufwertung um 1 weitere Stufe konnte bei sehr großen Effekten erfolgen, wenn beispielsweise das relative Risiko über 5 bzw. unter 0,2 lag, keine relevanten Verzerrungsrisiken vorlagen und die Effekte präzise (mit hinreichend schmalen Konfidenzintervallen) geschätzt werden konnten [18].

B: Dosis-Wirkungs-Beziehung

Die Qualität der Evidenz sollte bei einer Dosis-Wirkungs-Beziehung aufgewertet werden [18].

C: Confounding

Die Qualität der Evidenz sollte bei einer möglichen Verstärkung des beobachteten Ergebnisses bei Berücksichtigung aller potenziellen Confounder oder Verzerrungsquellen aufgewertet werden [18].

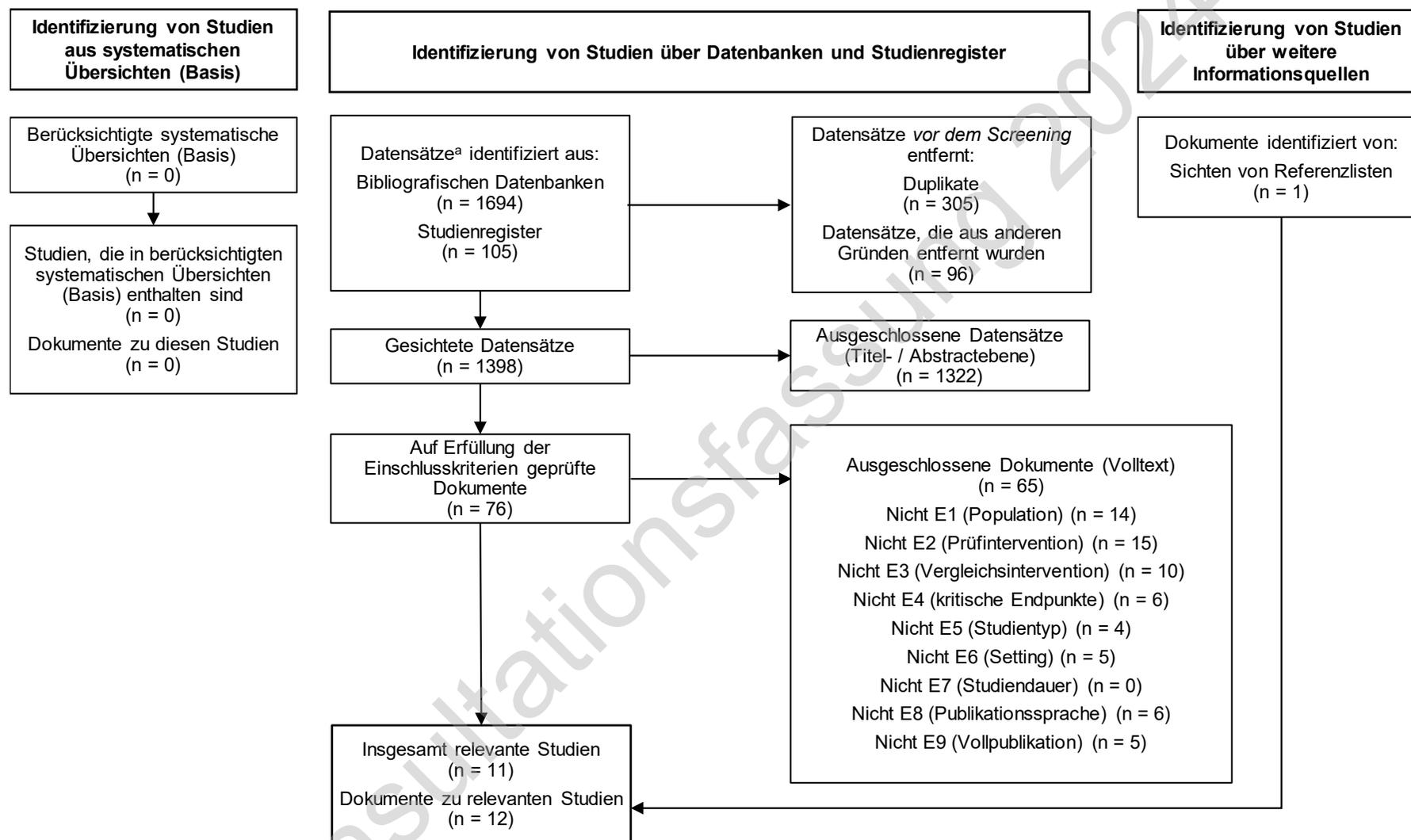
5 Ergebnisse

5.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Von den 4 identifizierten systematischen Übersichten (siehe Abschnitt 8.1) wurde keine systematische Übersicht als ausreichend aktuell und hochwertig bewertet und zum Zweck der Identifizierung von Studien berücksichtigt.

Abbildung 1 zeigt das Ergebnis der Informationsbeschaffung inklusive Studienselektion gemäß den Kriterien für den Studieneinschluss. Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken (letzte Suche am 12.04.2021) und für die Suche in Studienregistern (letzte Suche am 15.04.2021) sind in Anhang B dargestellt.

Die Referenzen der als Volltexte geprüften, jedoch ausgeschlossenen Treffer finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Abschnitt 8.2.



a. Datensatz: Titel oder Abstract (oder beides) einer Studie, der in einer Datenbank oder auf einer Website indiziert ist (z. B. Titel oder Abstract, der in Medline indiziert ist)

Abbildung 1: Ergebnis der Informationsbeschaffung

Resultierender Studienpool

Durch die verschiedenen Rechenschritte konnten insgesamt 11 relevante Studien identifiziert werden (siehe auch Tabelle 2). Für die Prüfintervention „MCT“ wurde 1 RCT, jedoch keine relevanten Non-RCTs identifiziert. Für die Prüfinterventionen „ballaststoffarme Ernährung“ und „fettreduzierte Ernährung“ wurden weder relevante RCTs noch relevante Non-RCTs identifiziert.

Tabelle 2: Studienpool der Evidenzdarstellung

Studie	Verfügbare Dokumente	
	Vollpublikation (in Fachzeitschriften)	Ergebnisbericht aus Studienregistern
MCT		
Singh 2008	ja [19]	nein
Enzymsubstitution – paralleles Design		
Forest Laboratories 2009 ^a	nein	ja [20]
O’Keefe 2001 ^b	ja [21]	nein
Safdi 2006	ja [22]	nein
Solvay Pharmaceuticals 2009 ^a	nein	ja [23,24]
Thorat 2012	ja [25]	nein
van Hoozen 1997	ja [26]	nein
Enzymsubstitution – Cross-over-Design		
Isaksson 1983 ^b	ja [27]	nein
Malesci 1995	ja [28]	nein
Mössner 1992	ja [29]	nein
Slaff 1984 ^b	ja [30]	nein
a. Autorenschaft und Publikationsdatum aufgrund fehlender Vollpublikation unklar, daher Sponsor und Studienabschlussdatum für die Studienbezeichnung genutzt		
b. in der Evidenzdarstellung nicht berücksichtigt aufgrund nicht verwertbarer Endpunktdaten		

5.2 Charakteristika der in die Evidenzdarstellung eingeschlossenen Studien

3 der 11 eingeschlossenen Studien wurden bei der Evidenzdarstellung nicht berücksichtigt, da sie keine verwertbaren Ergebnisse lieferten (siehe auch Tabelle 7):

In O’Keefe 2001 wurde für den Endpunkt Schmerzen ausschließlich darauf hingewiesen, dass die Enzymsubstitution keinen signifikanten Effekt auf die Schmerzintensität hatte. Für den Endpunkt Krankheitskomplikationen wurde in dieser Studie keine Gesamtzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse berichtet.

In Isaksson 1983 wurden für den Endpunkt Schmerzen keine Ergebnisse eines Gruppenvergleichs zwischen Intervention und Placebo dargestellt. Stattdessen wird darauf hingewiesen, dass unterschiedliche Ergebnisse für „good responders“ und „poor responders“ vorliegen; die Kriterien für die Einordnung in eine der beiden Gruppen sind jedoch unklar. Die

Ergebnisse für den Endpunkt Ernährungszustand (Veränderung des Körpergewichts) wurden aufgrund der geringen Interventionsdauer von 1 Woche nicht berücksichtigt. Für den Endpunkt Krankheitskomplikationen wurde wiederum keine Gesamtzahl behandlungsbedingter unerwünschter Ereignisse berichtet.

In Slaff 1984 wurden für den Endpunkt Schmerzen keine Ergebnisse eines prädefinierten Gruppenvergleichs zwischen Intervention und Placebo dargestellt. Stattdessen wurde lediglich eine selektive post hoc-Subgruppenanalyse für Patientinnen und Patienten mit milder bis moderater chronischer Pankreatitis, die einen Schmerznachlass im Studienzeitraum erfahren haben, abgebildet.

Eine weitere Darstellung dieser Studien erfolgt ausschließlich in der Matrix der Endpunkte (siehe Tabelle 7).

Studiendesign und Studienpopulationen

In diesem Abschnitt werden die 8 eingeschlossenen Studien mit verwertbaren Daten einschließlich der wesentlichen Ein- und Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten (Tabelle 5) sowie die Studienpopulationen (Tabelle 6) charakterisiert.

Studiencharakteristika

Eine Übersicht der Charakteristika der Studien ist in Tabelle 3 dargestellt.

Die eingesetzten Pankreasenzympräparate variierten zwischen allen Studien hinsichtlich der Dosierung und des Gehalts an Lipase, Amylase und Protease, sodass sich die jeweils zugeführte Enzymmenge pro Tag in den Studien unterscheidet (siehe Tabelle 4).

In allen 7 Studien mit einer Enzymsubstitution als Prüfintervention fand eine Run-in-Phase statt. Die Run-in-Phasen dauerten in 6 der 7 Studien 5 bis 14 Tage, bei van Hoozen 1997 hingegen 28 Tage. Bei Mössner 1992 durften in der Run-in-Phase 9 Tage vor Beginn der Studie keine Pankreasenzyme mehr eingenommen werden. Bei Malesci 1995 durften mindestens 1 Woche vor Studienbeginn keine Pankreasenzyme und Anticholinergika eingenommen werden. Ebenso musste bei Malesci 1995 und Safdi 2006 die Einnahme von Medikamenten mit Einfluss auf die Magensäuresekretion mindestens 1 (Malesci 1995) bzw. 2 (Safdi 2006) Wochen vor Studienbeginn ausgesetzt werden. Dagegen wurden diese Medikamente bei Forest Laboratories 2009 und van Hoozen 1997 explizit als Begleittherapie und bei Thorat 2012 bei individuellem Bedarf als Begleittherapie eingesetzt. Bei Thorat 2012 wurde in Woche 1 der 2-wöchigen Run-in-Phase die Einnahme von Pankreasenzymen ausgesetzt, die jedoch in Woche 2 bis zum Beginn der Interventionsphase fortgeführt werden durfte. Bei van Hoozen 1997 erhielten die Patientinnen und Patienten beider Gruppen in der Run-in-Phase 4 Wochen lang Pankreasenzyme. In den beiden Studienregistereinträgen wird ebenfalls von einer 5-tägigen Placebo-Run-in-Phase (Solvay Pharmaceuticals 2009) bzw. von einer 6- bis 7-tägigen Wash-out-Phase (Forest Laboratories 2009) berichtet, jedoch ohne explizit anzugeben, welche Medikamente in diesen Phasen eingenommen bzw. ausgesetzt werden sollten.

In den beiden Cross-over-Studien (Malesci 1995, Mössner 1992) wurde keine Wash-out-Phase zwischen dem Wechsel von einer Behandlung zur anderen durchgeführt.

Die in Singh 2008 als Vergleich genutzte Ernährungsberatung beinhaltete Informationen zu einer ausgewogenen Ernährung unter Berücksichtigung aller Lebensmittelgruppen (Standardernährung).

Konsultationssfassung 2024

Tabelle 3: Charakteristika der in die Evidenzdarstellung eingeschlossenen Studien

Studie	Studien- design	Patientenzahl (randomisiert) N	Intervention	Vergleich	Ort und Zeitraum der Durchführung	Interventions- dauer; Dauer der Nachbeobachtung
MCT						
Singh 2008	RCT	I: 31 C: 29	MCT-angereicherte Trinknahrung ^a	Ernährungs- beratung ^a	Indien; 2000 bis 2003	3 Monate; keine
Enzymsubstitution – paralleles Design						
Forest Laboratories 2009	RCT ^b	I:30 C:20	Pankreasenzyme	Placebo	USA, Kanada, Polen, Slowakei; 2007 bis 2009	6 bis 7 Tage; keine
Safdi 2006	RCT ^b	I:13 C:14	Pankreasenzyme	Placebo	USA ^c ; k. A.	14 Tage; keine
Solvay Pharmaceuticals 2009	RCT ^b	I:25 C:29	Pankreasenzyme	Placebo	Bulgarien, Polen, Russland, Serbien, Ukraine, USA; 2007 bis 2008	7 Tage; keine
Thorat 2012	RCT ^b	I:34 C:28	Pankreasenzyme	Placebo	Indien; 2008 bis 2010	7 Tage; keine
van Hoozen 1997	RCT	I:5 C:6	Pankreasenzyme	Placebo	USA ^c ; 1991 bis 1993	28 Tage; keine
Enzymsubstitution – Cross-over-Design						
Malesci 1995	RCT	26 ^d	Pankreasenzyme	Placebo	Italien ^c ; k. A.	4 Monate; keine
Mössner 1992	RCT ^b	47 ^d	Pankreasenzyme	Placebo	Deutschland ^c ; 2 Jahre	14 Tage; keine

a. Die Patientinnen und Patienten in beiden Gruppen erhielten zusätzlich Pankreasenzyme.

b. multizentrische RCT

c. keine Angaben zum Ort der Durchführung, jedoch Autorengruppe in dem jeweiligen Land verortet

d. Die Studie wurde im Cross-over-Design durchgeführt. Die Stichprobe wurde in Gruppen aufgeteilt, welche sowohl Prüfintervention als auch Vergleichsintervention in unterschiedlicher Reihenfolge erhielten.

C: Vergleichsgruppe; I: Prüfinterventionsgruppe; k. A.: keine Angaben; MCT: mittelkettige Triglyceride; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Tabelle 4: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich	Beide Gruppen
MCT			
Singh 2008	Bestimmung des Energiedefizits und darauf basierende Gabe einer MCT-angereicherten Trinknahrung Zusammensetzung: ▪ pro 250 ml Portion (250 kcal) ▫ 33 % Fett (davon 25 % als MCT) ▫ 51 % Kohlenhydrate ▫ 16 % Proteine	Bestimmung des Energiedefizits und darauf basierende Ernährungsberatung Inhalte: ▪ Erhöhung der Nahrungszufuhr durch kleine, regelmäßige Portionen selbst zubereiteter Speisen bestehend aus allen Lebensmittelgruppen ▪ keine Empfehlung eines bestimmten Öls ▪ Diätplan für die benötigte Kalorienmenge ▪ empfohlene Zusammensetzung: ▫ 25–30 % Fett ▫ 60 % Kohlenhydrate ▫ 10–15 % Proteine	Pankreasenzyme Zusammensetzung: ▪ pro magensaftresistente Mikrokapsel ▫ Lipase: 8000 USP ▫ Amylase: 30 000 USP ▫ Protease: 30 000 USP Dosierung: ▪ 3x täglich 4 Kapseln
Enzymsubstitution – paralleles Design			
Forest Laboratories 2009	Pankreasenzyme Zusammensetzung: k. A. ^a	Placebo	Dosierung: ▪ 22 Kapseln pro Tag ▫ 6 Kapseln pro Mahlzeit ▫ je 2 Kapseln zu 2 von 3 Snacks weitere Medikation: ▪ Fortsetzung von Protonenpumpen-Inhibitoren gemäß individueller Dosierung vor der Studie oder Omeprazol 20 mg 1 x täglich

Tabelle 4: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich	Beide Gruppen
Safdi 2006	<p>Pankreasenzyme</p> <p>Zusammensetzung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ pro magensaftresistente Mini-Mikroretardkapsel <ul style="list-style-type: none"> ▫ Lipase: 10 000 USP ▫ Amylase: 33 200 USP ▫ Protease: 37 500 USP 	Placebo	<p>Dosierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 4 Kapseln pro Mahlzeit ▪ 2 Kapseln pro Snack <p>weitere Medikation:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Aussetzen vorheriger Medikation (mind. 2 Wochen vor Studienbeginn), die die Magensäuresekretion, die Magenentleerungszeit oder die Gallensekretion beeinflusst, oder Mittel, die die Stuhlfrequenz verändert <p>Ernährung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Einnahme von jeweils mindestens 100 g Fett an 6 „high-fat diet days“
Solvay Pharmaceuticals 2009	<p>Pankreasenzyme</p> <p>Zusammensetzung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ pro Retardkapsel <ul style="list-style-type: none"> ▫ Pankreasenzyme 12 000 units^b 	Placebo	<p>Dosierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 6 Kapseln pro Mahlzeit (3 pro Tag) ▪ 3 Kapseln pro Snack (2 pro Tag) <p>weitere Medikation: k. A.</p>

Tabelle 4: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich	Beide Gruppen
Thorat 2012	<p>Pankreasenzyme</p> <p>Zusammensetzung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ pro magensaftresistente Mini-Mikrokapsel <ul style="list-style-type: none"> ▫ Lipase: 40 000 PhEur U ▫ Amylase: k. A. ▫ Protease: k. A. 	Placebo	<p>Dosierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 2 Kapseln pro Mahlzeit (3 pro Tag) ▪ 1 Kapsel pro Snack (2 bis 3 pro Tag) <p>weitere Medikation:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Bei Bedarf: <ul style="list-style-type: none"> ▫ H₂-Rezeptorantagonisten ▫ Antazida ▫ Sucralfat ▫ Protonenpumpen-inhibitoren ▫ Prostaglandine ▫ Anticholinergika ▫ Somatostatin ▫ Medikamente, die auf die Magenentleerung wirken ▫ Medikamente, die die Gallensekretion beeinträchtigen ▫ Medikamente, die die Studie oder das Studienmedikament nicht beeinträchtigen
van Hoozen 1997	<p>Pankreasenzyme</p> <p>Zusammensetzung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ pro magensaftresistente Mikrokapsel und Mini-Mikrokapsel <ul style="list-style-type: none"> ▫ Lipase: 8000 USP ▫ Amylase: 30 000 USP ▫ Protease: 13 000 USP 	Placebo	<p>Dosierung in Abhängigkeit der täglichen Stuhlfettausscheidung zu Studienbeginn:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 30 g: 4 Kapseln pro Tag ▪ 40 g: 7 Kapseln pro Tag ▪ 50 g: 8 Kapseln pro Tag ▪ 60 g: 11 Kapseln pro Tag ▪ 70 g: 12 Kapseln pro Tag <p>weitere Medikation:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ H₂-Rezeptorantagonisten ▪ Multivitaminpräparat (Zenate; bei Vitamindefizit)

Tabelle 4: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich	Beide Gruppen
Enzymsubstitution – Cross-over-Design			
Malesci 1995	Pankreasenzyme Zusammensetzung: <ul style="list-style-type: none"> ▪ pro magensaftresistente Mikrokapsel <ul style="list-style-type: none"> ▫ Lipase: 13 000 USP ▫ Amylase: 43 570 USP ▫ Protease: 34 375 USP 	Placebo	Dosierung: 4 x täglich (zu den Mahlzeiten und vor dem Zubettgehen) 4 Kapseln weitere Medikation: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Aussetzen vorheriger Medikation (mind. 1 Woche vor Studienbeginn): <ul style="list-style-type: none"> ▫ Pankreasenzyme ▫ H₂-Rezeptorantagonisten ▫ Antazida ▫ Anticholinergika
Mössner 1992	Pankreasenzyme Zusammensetzung: <ul style="list-style-type: none"> ▪ pro magensaftresistente Mikrokapsel <ul style="list-style-type: none"> ▫ Lipase: 20 000 PhEur U ▫ Amylase: 18 000 PhEur U ▫ Protease: 1000 PhEur U 	Placebo	Dosierung: 5x täglich 2 Kapseln weitere Medikation: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Aussetzen vorheriger Einnahme von Pankreasenzymen (mind. 9 Tage vor Studienbeginn)
a. Die Enzymmenge wird im Studienregistereintrag nicht angegeben. Laut RxList [31] ergibt sich folgende Zusammensetzung: Lipase: 16 000 USP, Amylase: 60 000 USP, Protease: 60 000 USP. b. Die Enzymmenge wird im zweiten Studienregistereintrag [24] mit 24 000 units angegeben. Zudem ist unklar, auf welche Einheiten (USP oder PhEur U) sich die Angaben beziehen. k. A.: keine Angaben; kcal: Kilokalorien; MCT: mittelkettige Triglyceride; PhEur U: European Pharmacopoeia units; USP: United States Pharmacopoeia units			

Tabelle 5: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den Studien (mehreseitige Tabelle)

Studie	Diagnosestellung der Grunderkrankung	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
MCT			
Singh 2008	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Diagnose CP vermutet bei: <ul style="list-style-type: none"> ▫ rezidivierenden oder chronischen Abdominalschmerzen ▫ und / oder Vorhandensein von Diabetes mellitus ▫ und / oder Steatorrhoe ▪ Diagnose bestätigt durch: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Nachweis von Pankreas-kalk ▫ und / oder duktalem Veränderungen in Form von Unregelmäßigkeiten, Erweiterung ▫ und / oder Strikturen des Pankreasganges in bildgebenden Untersuchungen (Ultraschall, CT und / oder ERCP / MRCP) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ernährungszustand <ul style="list-style-type: none"> ▫ BMI < 18,5 kg/m² ▫ oder krankheitsbedingter signifikanter Gewichtsverlust (> 10 % des üblichen Körpergewichts innerhalb der letzten 6 Monate) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ausprägung / Symptome <ul style="list-style-type: none"> ▫ klinisch sichtbare Steatorrhoe in Form von großen, unförmigen, öligen Stühlen ▫ akute Exazerbation der Pankreatitis ▫ Pseudozyste (> 6 cm) ▪ Begleiterkrankungen <ul style="list-style-type: none"> ▫ Pankreaskarzinom ▫ Gallenwegsobstruktion (krankhafte Leberfunktions-testergebnisse und erweiterter Gallengang im Ultraschall) ▫ unkontrollierter Diabetes mellitus ▫ andere Begleiterkrankungen wie chronische Lebererkrankung ▪ Therapie <ul style="list-style-type: none"> ▫ laufende endoskopische oder chirurgische Therapie ▪ Verhalten <ul style="list-style-type: none"> ▫ Alkoholkonsum > 40 g/Tag ▫ Opioidanalgetika-Abhängigkeit

Tabelle 5: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den Studien (mehreseitige Tabelle)

Studie	Diagnosestellung der Grunderkrankung	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
Enzymsubstitution – paralleles Design			
Forest Laboratories 2009	<ul style="list-style-type: none"> ▪ mindestens eine der folgenden Bedingungen: <ul style="list-style-type: none"> ▫ abnormaler Sekretintest ▫ diffuse Verkalkung des Pankreas im Röntgenbild ▫ abnorme ERCP oder endoskopischer Ultraschall ▫ abnorme CT <ul style="list-style-type: none"> - erweiterter Pankreasgang - Atrophie oder Verkalkung des Pankreas ▫ Serum-Trypsinkonzentration < 20 ng/ml 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alter <ul style="list-style-type: none"> ▫ 18–80 Jahre ▪ Erkrankung <ul style="list-style-type: none"> ▫ medizinischer Zustand, der mit EPI einhergeht, wie z. B. chronische Pankreatitis oder Teil- oder Totalresektion des Pankreas <ul style="list-style-type: none"> - alkoholinduzierte CP, sofern keine klinischen Symptome eines kürzlichen Alkoholkonsums und keine Alkoholentzugssymptome vorliegen ▫ EPI (CFA % < 80 % nach der Wash-out-Phase) ▪ Laborbefund <ul style="list-style-type: none"> ▫ fäkale Elastase (FE-1) ≤ 100 µg/g Stuhl zum Zeitpunkt des Screenings ▪ Verhalten <ul style="list-style-type: none"> ▫ Fähigkeit, eine fettreiche Diät einzuhalten 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ernährungszustand <ul style="list-style-type: none"> ▫ BMI < 18 ▪ Ausprägung / Symptome <ul style="list-style-type: none"> ▫ akute Pankreatitis oder akute Exazerbation der CP beim Screening oder innerhalb der letzten 2 Wochen vor dem Screening ▪ Begleiterkrankungen <ul style="list-style-type: none"> ▫ Pankreaskarzinom ▫ Dysmotilitätsstörung ▫ Erkrankungen, die den Fettverlust im Stuhl erhöhen ▫ andere Ursachen für EPI als CP und partielle / totale Pankreasresektion ▪ Krankheitsvorgeschichte <ul style="list-style-type: none"> ▫ signifikante Darmresektion ▫ fibrosierende Kolonopathie, Leberzirrhose oder portale Hypertonie ▪ Verhalten <ul style="list-style-type: none"> ▫ fehlende Bereitschaft zum Verzicht mind. 7 Tage vor Studienbeginn und während des Studienverlaufs: <ul style="list-style-type: none"> - Produkte, die die fäkale Fettausscheidung beeinträchtigen könnten - Alkoholkonsum ▪ weitere Medikation <ul style="list-style-type: none"> ▫ innerhalb der letzten 7 Tage vor dem Screening <ul style="list-style-type: none"> - H₂-Rezeptorantagonisten - gastrointestinale Anticholinergika und Spasmolytika ▫ innerhalb der letzten 30 Tage vor dem Screening <ul style="list-style-type: none"> - Einnahme von Testmedikamenten

Tabelle 5: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den Studien (mehreseitige Tabelle)

Studie	Diagnosestellung der Grunderkrankung	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
Forest Laboratories 2009 (Fortsetzung)			<ul style="list-style-type: none"> ▪ Laborbefund <ul style="list-style-type: none"> ▫ Aspartat-Aminotransferase oder Alanin-Aminotransferase Werte größer als das 3-Fache der oberen Grenze der Normalwerte oder Harnsäurewerte von mehr als dem 1,5-Fachen der oberen Grenze der Normalwerte
Safdi 2006	<ul style="list-style-type: none"> ▪ k. A. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alter <ul style="list-style-type: none"> ▫ ≥ 18 Jahre ▪ Erkrankung <ul style="list-style-type: none"> ▫ dokumentierte CP ▫ 12-monatige Vorgeschichte von EPI mit Enzymsupplementationsbedarf ▫ vorangegangene Supplementierung über mindestens 6 Monate mit zufriedenstellender Symptomkontrolle ▫ Stuhlfettausscheidung ≥ 10 g pro Tag ▫ und / oder CFA < 80 % 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ausprägung / Symptome <ul style="list-style-type: none"> ▫ Ileus ▫ akutes Abdomen ▫ akute Pankreatitis (innerhalb von 60 Tagen vor der Aufnahme in die Studie) ▪ Begleiterkrankungen <ul style="list-style-type: none"> ▫ Mukoviszidose
Solvay Pharmaceuticals 2009	<ul style="list-style-type: none"> ▪ k. A. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alter <ul style="list-style-type: none"> ▫ ≥ 18 Jahre ▪ Erkrankung <ul style="list-style-type: none"> ▫ nachgewiesene CP ▫ nachgewiesene EPI <ul style="list-style-type: none"> - direkter oder indirekter Pankreasfunktionstest (außer Fettausscheidung im Stuhl) oder klinische Anzeichen einer schweren Steatorrhoe, die sich nach Verabreichung einer Pankreas-Supplementierung auflöst - Gesamt-Stuhlfett > 40 g über 4 Tage 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ausprägung / Symptome <ul style="list-style-type: none"> ▫ Ileus ▫ akutes Abdomen ▫ ≥ 4 Pseudozysten des Pankreas ▪ Begleiterkrankungen <ul style="list-style-type: none"> ▫ bösartiger Tumor mit Beteiligung des Verdauungstrakts in den letzten 5 Jahren ▫ Infektion mit HIV ▪ Verhalten <ul style="list-style-type: none"> ▫ Alkoholmissbrauch ▫ Drogenmissbrauch

Tabelle 5: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den Studien (mehreseitige Tabelle)

Studie	Diagnosestellung der Grunderkrankung	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
Thorat 2012	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Bestätigung der CP-Diagnose durch: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Anzeichen von Verkalkungen oder einem erweiterten Pankreasgang in ERCP, Ultraschall, Röntgenbild, CT und / oder Histologie 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alter <ul style="list-style-type: none"> ▫ ≥ 18 Jahre ▪ Erkrankung <ul style="list-style-type: none"> ▫ EPI (CFA ≤ 80 % in der Run-in-Phase) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ausprägung / Symptome <ul style="list-style-type: none"> ▫ Ileus ▫ akutes Abdomen ▪ Begleiterkrankungen <ul style="list-style-type: none"> ▫ bösartiger Tumor mit Beteiligung des Verdauungstraktes in den letzten 5 Jahren ▫ andere endokrine Erkrankungen als Diabetes mellitus ▪ Krankheitsvorgeschichte <ul style="list-style-type: none"> ▫ größere chirurgische Eingriffe außer Gallenblasenentfernung oder Blinddarmoperation ▪ weitere Medikation <ul style="list-style-type: none"> ▫ Einnahme von Prüfpräparaten aus anderen Forschungsprojekten innerhalb von 30 Tagen vor Studienbeginn ▪ Verhalten <ul style="list-style-type: none"> ▫ Alkoholmissbrauch ▫ Drogenmissbrauch
van Hoozen 1997	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Diagnose von CP durch: <ul style="list-style-type: none"> ▫ abnormale ERCP und CT des Pankreas ▫ und kompatible Anamnese ▫ und chirurgische und histopathologische Befunde 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ernährungszustand <ul style="list-style-type: none"> ▫ signifikante Fett-Malabsorption 3 Wochen nach elektiver Operation zur Schmerzlinderung 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Begleiterkrankungen <ul style="list-style-type: none"> ▫ aktive Krebserkrankung ▫ chronische Leber- oder Nierenerkrankung ▪ Krankheitsvorgeschichte <ul style="list-style-type: none"> ▫ Darmresektion ▪ Verhalten <ul style="list-style-type: none"> ▫ Alkoholmissbrauch ▫ Drogenmissbrauch

Tabelle 5: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den Studien (mehreseitige Tabelle)

Studie	Diagnosestellung der Grunderkrankung	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
Enzymsubstitution – Cross-over-Design			
Malesci 1995	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Diagnose von CP durch: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Veränderungen des Pankreasgangs in ERCP ▫ und / oder Pankreasverkalkungen ▫ und / oder Anomalien im Ultraschall ▫ und / oder EPI beim Sekretin-Cerulein-Test 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Erkrankung <ul style="list-style-type: none"> ▫ rezidivierende Schmerzen in Zusammenhang mit CP 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ausprägung / Symptome <ul style="list-style-type: none"> ▫ Pseudozysten des Pankreas ▫ Veränderungen des Pankreasgangs, die typisch für eine „fortgeschrittene Pankreatitis“ sind ▫ Steatorrhoe (Fettausscheidung > 20 g /Tag) ▪ Begleiterkrankungen <ul style="list-style-type: none"> ▫ peptisches Ulkus ▫ Cholelithiasis ▪ Krankheitsvorgeschichte <ul style="list-style-type: none"> ▫ frühere Pankreasoperation
Mössner 1992	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Diagnose von CP durch: <ul style="list-style-type: none"> ▫ ERCP, Röntgen, CT oder Ultraschall - Verkalkungen - Ganganomalien - Organvergrößerung 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alter <ul style="list-style-type: none"> ▫ 20 bis 60 Jahre ▪ Erkrankung <ul style="list-style-type: none"> ▫ akute oder chronische Abdominalschmerzen, die höchstwahrscheinlich auf CP zurückzuführen sind ▫ Aktivität der Erkrankung nicht so schwer, dass eine Behandlung durch parenterale Ernährung oder Intensivpflege erforderlich ist ▫ Fett im Stuhl < 30 g/Tag ▫ Vorliegen einer CP > 50 Monate 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ausprägung / Symptome <ul style="list-style-type: none"> ▫ Komplikationen der CP, z. B. Pseudozysten ▫ unvollständig ausgeheilte akute Pankreatitis ▪ Begleiterkrankungen <ul style="list-style-type: none"> ▫ Pankreasdivisum ▫ Nierenanomalien im Ultraschall ▪ Krankheitsvorgeschichte <ul style="list-style-type: none"> ▫ Magenresektionen oder Vagotomie ▫ Pankreasresektionen einschließlich Whipple-Operation ▪ Laborbefunde <ul style="list-style-type: none"> ▫ Bilirubin > 1,5 mg/dl ▫ Cholesterol > 500 mg/dl ▫ Triglyzeride > 1000 mg/dl
BMI: Body-Mass-Index; CFA: Fettabsorptionskoeffizient (coefficient of fat absorption); CP: chronische Pankreatitis; CT: Computertomografie; EPI: exokrine Pankreasinsuffizienz; ERCP: endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikografie; FE-1: fäkale Elastase 1; HIV: humanes Immundefizienzvirus; k. A.: keine Angaben; MCT: mittelkettige Triglyceride; MRCP: Magnetresonananz-Cholangiopankreatikografie			

Tabelle 6: Charakterisierung der Studienpopulationen (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
MCT		
Singh 2008		
N ^a	31	29
Alter [Jahre] MW (SD)	28 (10)	32 (10)
Geschlecht [w / m] %	16 ^b / 84 ^b	17 ^b / 83 ^b
BMI [kg/m ²] MW (SD)	16,7 (1,6)	17,2 (1,7)
Dauer der Erkrankung [Jahre] MW (SD)	4,4 (3,3)	3,3 (2,7)
Studien- / Therapieabbrucher n (%)	k. A.	k. A.
Enzymsubstitution – paralleles Design		
Forest Laboratories 2009		
N ^a	30	20
Alter [Jahre] MW (SD)	50,9 (9,9)	50,6 (7,6)
Geschlecht [w / m] %	27 / 73	5 / 95
Studienabbrucher n (%)	1 (3 ^b)	0 (0)
Safdi 2006		
N ^a	13	14
Alter [Jahre] MW (SD)	51,9 (9,7 ^b)	51,0 (11,2 ^b)
Geschlecht [w / m] %	77 / 23	57 / 43
Studien- / Therapieabbrucher n (%)	0 (0)	0 (0)
Solvay Pharmaceuticals 2009		
N ^a	25	29
Alter [Jahre] MW (SD)	51,7 (9,7)	50,4 (7,8)
Geschlecht [w / m] %	25 / 75	32 / 68
Studienabbrucher n (%)	1 (4 ^b)	1 (3 ^b)
Thorat 2012		
N ^a	34	28
Alter [Jahre] MW (SD)	42,6 (11,1)	43,2 (10,4)
Geschlecht [w / m] %	18 / 82	32 / 68
BMI [kg/m ²] MW (SD)	19,1 (3,1)	18,4 (2,5)
Studienabbrucher n (%)	0 (0)	1 (4 ^b)
van Hoozen 1997		
N ^a	5	6
Alter [Jahre] min-max		33–62
Geschlecht [w / m] %		27 ^b / 73 ^b
Verhältnis von Körpergewicht zu Idealgewicht ^c [%] MW (SD)		84,9 (18,2 ^b)
Studien- / Therapieabbrucher n (%)	0 (0)	0 (0)

Tabelle 6: Charakterisierung der Studienpopulationen (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
Enzymsubstitution – Cross-over-Design		
Malesci 1995		
N ^a		26
Alter [Jahre] MW (SD)		50,2 (11,5)
Geschlecht [w / m] %		19 ^b / 81 ^b
Dauer der Erkrankung [Jahre] MW (SD)		6,8 (1,1)
Studienabbrecher n (%)		4 (15 ^b)
Mössner 1992		
N ^a		47
Alter [Jahre] MW (SD)		k. A.
Geschlecht [w / m] %		13 ^b / 87 ^b
Studien- / Therapieabbrecher n (%)		4 (9 ^b)
a: Teilweise lagen nur Angaben für randomisierte Patientinnen und Patienten abzüglich der Studienabbrecher vor. Es fehlten maximal 10 % der Werte.		
b: eigene Berechnung		
c: Das Idealgewicht bezieht sich auf die jeweilige Körpergröße der Person.		
BMI: Body-Mass-Index; k. A.: keine Angabe; m: männlich; max: Maximum; MCT: mittelkettige Triglyceride; min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich		

5.3 Übersicht der Endpunkte

Aus 8 Studien konnten Daten zu kritischen Endpunkten extrahiert werden. Die Tabelle 7 zeigt die Übersicht der verfügbaren Daten zu Endpunkten aus den eingeschlossenen Studien.

Das Ergebnis zum Endpunkt Schmerzen aus van Hoozen 1997 war nicht verwertbar, da lediglich angegeben wurde, dass der Unterschied zwischen den Gruppen nicht statistisch signifikant war.

Das Ergebnis zum Endpunkt Ernährungszustand (Veränderung des Körpergewichts) aus Thorat 2012 wurde aufgrund der geringen Interventionsdauer von 7 Tagen nicht berücksichtigt.

Das Ergebnis zum Endpunkt Krankheitskomplikationen aus Forest Laboratories 2009 war nicht verwertbar, da eine Gesamtzahl unerwünschter Ereignisse, jedoch keine Gesamtzahl behandlungsbedingter unerwünschter Ereignisse berichtet wurde.

Das Ergebnis zum Endpunkt Lebensqualität aus Solvay Pharmaceuticals 2009 war nicht verwertbar, da lediglich angegeben wurde, dass der Unterschied zwischen den Gruppen nicht statistisch signifikant war.

Tabelle 7: Matrix der Endpunkte

Studie	Kritische Endpunkte			
	Krankheitskomplikationen	Ernährungszustand	Schmerzen	Lebensqualität
MCT				
Singh 2008	–	●	●	–
Enzymsubstitution – paralleles Design				
Forest Laboratories 2009	○	–	●	–
O’Keefe 2001	–	–	○	–
Safdi 2006	●	–	●	–
Solvay Pharmaceuticals 2009	●	x	●	○
Thorat 2012	●	○	●	x ^a
van Hoozen 1997	–	●	○	–
Enzymsubstitution – Cross-over-Design				
Isaksson 1983	–	○	○	–
Malesci 1995	–	–	●	–
Mössner 1992	–	–	●	–
Slaff 1984	–	–	○	–
<p>●: Daten wurden berichtet und waren verwertbar. ○: Daten wurden berichtet, aber waren nicht für den Evidenzbericht verwertbar (siehe Abschnitt 5.2 bzw. Text oberhalb der Tabelle). x: Daten wurden trotz geplanter Erhebung nicht berichtet. –: Es wurden keine Daten berichtet (keine weiteren Angaben) / Der Endpunkt wurde nicht erhoben. a. geplante Erhebung beschrieben in Studienregistereintrag NCT00705978 MCT: mittelkettige Triglyceride</p>				

5.4 Ergebnisse zu Endpunkten

5.4.1 Ergebnisse zum kritischen Endpunkt Krankheitskomplikationen

Tabelle 8: Evidenzprofil für den Endpunkt Krankheitskomplikationen – Enzymsubstitution – binäre Auswertungen

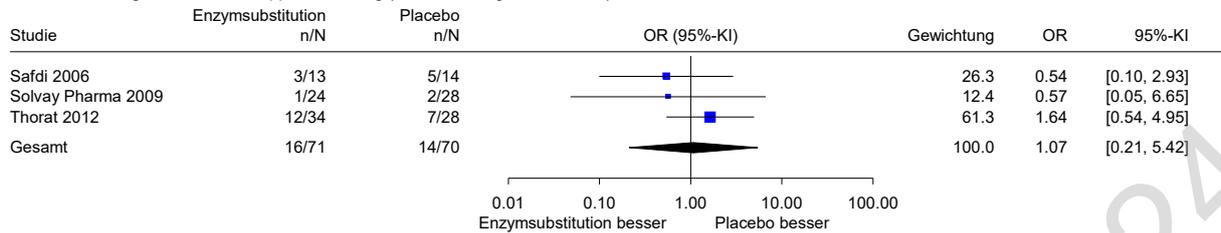
Faktoren der Qualität der Evidenz							Anzahl der Patienten und Patientinnen mit Ereignis / Anzahl der Patientinnen und Patienten		Basisrisiko in % ^a	Effekt		Qualität der Evidenz ^b
Studien-design, N	Studien-limitationen ^c	Inkonsistenz	Indirektheit	Publikations-bias	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren	I	C		Odds Ratio [95 %-KI] ^d	RD in %-Punkten [95 %-KI] ^e	
Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse (TEAE)												
Interpretation des Effektschätzers: Ein negativer absoluter Effektschätzer bzw. ein Odds Ratio kleiner als 1 bedeuten einen Vorteil für die Interventionsgruppe.												
RCT, 3 [22,24,25]	schwerwiegend ^f	keine	keine	unentdeckt	sehr schwerwiegend ^g	keine	16/71	14/70	25	1,07 [0,21; 5,42]	1 [-18; 39]	sehr niedrig
a. medianes Basisrisiko der Vergleichsgruppen der eingeschlossenen Studien b. Unter Qualität der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Qualität der Evidenz verstanden. c. Die Bewertung der Studienlimitationen pro Studie pro Endpunkt ist Anhang A zu entnehmen. d. Metaanalyse mit zufälligen Effekten; eigene Berechnung e. eigene Berechnung von Effekt und KI basierend auf dem relativen Gesamtschätzer und dem Basisrisiko f. Die Erzeugung der Randomisierungssequenz ist in 2 der 3 Studien unklar. Die Verdeckung der Behandlungszuteilung und die Verblindung der Endpunkterhebung sind in allen 3 Studien unklar. Die Qualität der Evidenz wurde um 1 Kategorie abgewertet. g. Das 95 %-KI des relativen Effekts überdeckt sowohl eine Halbierung als auch eine Verdopplung des Effekts. Somit können weder große Effekte zugunsten der Prüfintervention noch große Effekte zuungunsten der Prüfintervention ausgeschlossen werden. Die Qualität der Evidenz wurde um 2 Kategorien abgewertet. C: Vergleichsgruppe; I: Prüfinterventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studien; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RD: absolute Risikodifferenz												

5.4.1.1 Metaanalyse

Enzymsubstitution vs. Placebo

Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse (TEAE)

Modell mit zufälligen Effekten - Knapp und Hartung (zur Darstellung der Gewichte)



Heterogenität: $Q=1.45$, $df=2$, $p=0.484$, $I^2=0\%$

Gesamteffekt: $Z\text{-Score}=0.18$, $p=0.871$, $\text{Tau(Paule-Mandel)}=0$

Abbildung 2: Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse (TEAE) – Enzymsubstitution vs. Placebo (Metaanalyse)

5.4.2 Ergebnisse zum kritischen Endpunkt Ernährungszustand

Tabelle 9: Evidenzprofil für den Endpunkt Ernährungszustand – MCT – stetige Auswertungen (mehrseitige Tabelle)

Faktoren der Qualität der Evidenz							Anzahl der Patientinnen und Patienten I; C	Effekt		Qualität der Evidenz ^a
Studien-design, N	Studien-limitationen ^b	Inkonsistenz	Indirektheit	Publikations-bias	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren		Mittelwert-differenz [95 %-KI] ^c	Hedges' g [95 %-KI] ^c	
Body-Mass-Index (BMI) [kg/m²]										
Interpretation des Effektschätzers: Ein positiver Effektschätzer bedeutet einen Vorteil für die Interventionsgruppe.										
RCT, 1 [19]	schwer-wiegend ^d	nicht zutreffend	schwer-wiegend ^e	unentdeckt	sehr schwerwiegend ^f	keine	24; 25	0,10 [-0,88; 1,08]	0,06 [-0,50; 0,62]	sehr niedrig
Körpergewicht [kg]										
Interpretation des Effektschätzers: Ein positiver Effektschätzer bedeutet einen Vorteil für die Interventionsgruppe.										
RCT, 1 [19]	schwer-wiegend ^d	nicht zutreffend	schwer-wiegend ^e	unentdeckt	schwerwiegend ^g	keine	24; 25	0,80 [-3,20; 4,80]	0,11 [-0,45; 0,67]	niedrig
Trizeps-Hautfaldendicke (TSF) [mm]										
Interpretation des Effektschätzers: Ein positiver Effektschätzer bedeutet einen Vorteil für die Interventionsgruppe.										
RCT, 1 [19]	schwer-wiegend ^d	nicht zutreffend	schwer-wiegend ^e	unentdeckt	schwerwiegend ^g	keine	24; 25	0,90 [-1,85; 3,65]	0,19 [-0,38; 0,75]	niedrig
Oberarmumfang (MUAC) [cm]										
Interpretation des Effektschätzers: Ein positiver Effektschätzer bedeutet einen Vorteil für die Interventionsgruppe.										
RCT, 1 [19]	schwer-wiegend ^d	nicht zutreffend	schwer-wiegend ^e	unentdeckt	sehr schwerwiegend ^f	keine	24; 25	0,00 [-1,30; 1,30]	0,00 [-0,56; 0,56]	sehr niedrig
Creatinine Height Index (CHI)										
Interpretation des Effektschätzers: Ein positiver Effektschätzer bedeutet einen Vorteil für die Interventionsgruppe.										
RCT, 1 [19]	schwer-wiegend ^d	nicht zutreffend	schwer-wiegend ^e	unentdeckt	schwerwiegend ^g	keine	24; 24	2,20 [-10,38; 14,78]	0,10 [-0,47; 0,67]	niedrig

Tabelle 9: Evidenzprofil für den Endpunkt Ernährungszustand – MCT – stetige Auswertungen (mehrseitige Tabelle)

Faktoren der Qualität der Evidenz							Anzahl der Patientinnen und Patienten I; C	Effekt		Qualität der Evidenz ^a
Studien-design, N	Studien-limitationen ^b	Inkonsistenz	Indirektheit	Publikations-bias	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren		Mittelwert-differenz [95 %-KI] ^c	Hedges' g [95 %-KI] ^c	
<p>a. Unter Qualität der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Qualität der Evidenz verstanden.</p> <p>b. Die Bewertung der Studienlimitationen pro Studie pro Endpunkt ist Anhang A zu entnehmen.</p> <p>c. Effekt und KI: eigene Berechnung aus Werten zu Studienende</p> <p>d. Es ist unklar, ob die Behandlungszuteilung verdeckt erfolgte. Die Patientinnen und Patienten sowie die behandelnden Personen waren gegenüber der Behandlung nicht verblindet. Zudem liegt ein hoher Anteil an Patientinnen und Patienten (> 10 %), die nicht in der Auswertung berücksichtigt wurden, vor. Die Qualität der Evidenz wurde um 1 Kategorie abgewertet.</p> <p>e. Die Vergleichsintervention war eine Ernährungsberatung. Ein Effekt der Vergleichsintervention, der über einen Placeboeffekt hinausgeht, kann nicht ausgeschlossen werden. Die Qualität der Evidenz wurde nicht weiter abgewertet (siehe Abwertung bei Studienlimitationen und fehlende Genauigkeit).</p> <p>f. Das 95 %-KI von Hedges' g überdeckt sowohl -0,5 als auch 0,5. Die Qualität der Evidenz wurde um 2 Kategorien abgewertet.</p> <p>g. Das 95 %-KI von Hedges' g überdeckt sowohl den Nulleffekt als auch einen großen Effekt. Die Qualität der Evidenz wurde um 1 Kategorie abgewertet.</p> <p>C: Vergleichsgruppe; I: Prüfinterventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; MCT: mittelkettige Triglyceride; N: Anzahl der Studien; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>										

Tabelle 10: Evidenzprofil für den Endpunkt Ernährungszustand – Enzymsubstitution – binäre Auswertungen

Faktoren der Qualität der Evidenz							Anzahl der Patienten und Patientinnen mit Ereignis / Anzahl der Patientinnen und Patienten		Basisrisiko in % ^a	Effekt		Qualität der Evidenz ^b
Studien-design, N	Studien-limitationen ^c	Inkonsistenz	Indirektheit	Publikations-bias	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren	I	C		Odds Ratio ^d [95 %-KI]	RD in %-Punkten ^e [95 %-KI]	
Körpergewichtszunahme [kg]^f												
Interpretation des Effektschätzers: Ein positiver absoluter Effektschätzer bzw. ein Odds Ratio größer als 1 bedeuten einen Vorteil für die Interventionsgruppe.												
RCT, 1 [26]	sehr schwerwiegend ^g	nicht zutreffend	keine	unentdeckt	schwerwiegend ^h	keine	4/5	0/6	0	39,00 [1,28; 1190,84]	80 [22; 96]	sehr niedrig
<p>a. Basisrisiko der Vergleichsgruppe der eingeschlossenen Studie.</p> <p>b. Unter Qualität der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Qualität der Evidenz verstanden.</p> <p>c. Die Bewertung der Studienlimitationen pro Studie pro Endpunkt ist Anhang A zu entnehmen.</p> <p>d. eigene Berechnung von Effekt und KI (asymptotisch)</p> <p>e. eigene Berechnung von Effekt und KI nach der Wilson-Score-Methode (asymptotisch)</p> <p>f. Ausgewertet als Responderanalyse. Die Körpergewichtszunahme am Ende der Studie betrug bei 4 Patientinnen und Patienten 3,6 bis 5,5 kg. Die restlichen Patientinnen und Patienten erreichten keine Gewichtszunahme.</p> <p>g. Die Erzeugung der Randomisierungssequenz, die Verdeckung der Behandlungszuteilung und die Verblindung der Endpunkterhebung sind unklar. Die Responderanalyse war nicht prädefiniert und weist dadurch ein hohes Verzerrungspotenzial auf. Die Qualität der Evidenz wurde um 2 Kategorien abgewertet.</p> <p>h. Sehr geringe Studiengröße. Die Qualität der Evidenz wurde um 1 Kategorie abgewertet.</p> <p>C: Vergleichsgruppe; I: Prüflinterventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studien; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RD: absolute Risikodifferenz</p>												

5.4.3 Ergebnisse zum kritischen Endpunkt Schmerzen

Tabelle 11: Evidenzprofil für den Endpunkt Schmerzen – Enzymsubstitution – binäre Auswertungen (mehreseitige Tabelle)

Faktoren der Qualität der Evidenz							Anzahl der Patienten und Patientinnen mit Ereignis / Anzahl der Patientinnen und Patienten		Basisrisiko in % ^a	Effekt		Qualität der Evidenz ^b
Studien-design, N	Studien-limitationen ^c	Inkonsistenz	Indirektheit	Publikationsbias	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren	I	C		Odds Ratio [95 %-KI]	RD in %-Punkten [95 %-KI]	
Abdominalschmerzen (aus unerwünschten Ereignissen extrahiert)												
Interpretation des Effektschätzers: Ein negativer absoluter Effektschätzer bzw. ein Odds Ratio kleiner als 1 bedeuten einen Vorteil für die Interventionsgruppe.												
RCT, 3 [20,22,25]	schwerwiegend ^d	keine	keine	unentdeckt	sehr schwerwiegend ^e	keine	4/77	1/62	0	1,78 [0,04; 72,02] ^f	4 [-13; 20] ^f	sehr niedrig
Abdominalschmerzen^g												
Interpretation des Effektschätzers: Ein negativer absoluter Effektschätzer bzw. ein Odds Ratio kleiner als 1 bedeuten einen Vorteil für die Interventionsgruppe.												
RCT, 1 [24]	schwerwiegend ^h	nicht zutreffend	keine	unentdeckt	schwerwiegend ⁱ	keine	11/23	20/28	71	0,37 [0,12; 1,17] ^j	-24 [-46; 3] ^k	niedrig
Abdominalschmerzen – lang anhaltende (> 12 Stunden) Schmerzattacken^l												
Interpretation des Effektschätzers: Ein negativer absoluter Effektschätzer bzw. ein Odds Ratio kleiner als 1 bedeuten einen Vorteil für die Interventionsgruppe.												
RCT (Cross-over-Design), 1 [28]	schwerwiegend ^m	nicht zutreffend	keine	unentdeckt	sehr schwerwiegend ⁿ	keine	14/22	11/22	50	1,75 [0,52; 5,84] ^{j, o}	14 [-15; 39] ^{k, o}	sehr niedrig

Tabelle 11: Evidenzprofil für den Endpunkt Schmerzen – Enzymsubstitution – binäre Auswertungen (mehrseitige Tabelle)

Faktoren der Qualität der Evidenz							Anzahl der Patienten und Patientinnen mit Ereignis / Anzahl der Patientinnen und Patienten		Basisrisiko in % ^a	Effekt		Qualität der Evidenz ^b
Studien-design, N	Studien-limitationen ^c	Inkonsistenz	Indirektheit	Publikations-bias	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren	I	C		Odds Ratio [95 %-KI]	RD in %-Punkten [95 %-KI]	
<p>a. medianes Basisrisiko der Vergleichsgruppen der eingeschlossenen Studien</p> <p>b. Unter Qualität der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Qualität der Evidenz verstanden.</p> <p>c. Die Bewertung der Studienlimitationen pro Studie pro Endpunkt ist Anhang A zu entnehmen.</p> <p>d. Bei allen 3 Studien ist die Verdeckung der Behandlungszuteilung unklar. Bei Forest Laboratories 2009 und Safdi 2006 sind zudem die Erzeugung der Randomisierungssequenz und die Verblindung der Endpunkterhebung unklar. Die Qualität der Evidenz wurde um 1 Kategorie abgewertet.</p> <p>e. Das 95 %-KI des relativen Effekts überdeckt sowohl eine Halbierung als auch eine Verdopplung des Effekts. Somit können weder große Effekte zugunsten der Prüfindervention noch große Effekte zuungunsten der Prüfindervention ausgeschlossen werden. Die Qualität der Evidenz wurde um 2 Kategorien abgewertet.</p> <p>f. Metaanalyse mit zufälligen Effekten; eigene Berechnung</p> <p>g. Die vorhandenen Daten (4 Kategorien: keine / milde / moderate / starke Schmerzen) wurden in eigener Berechnung dichotomisiert in Vorliegen mind. milder Schmerzen (ja/nein).</p> <p>h. Die Erzeugung der Randomisierungssequenz, die Verdeckung der Behandlungszuteilung und die Verblindung der Endpunkterhebung sind unklar. Die ergebnisunabhängige Berichterstattung ist nicht adäquat, da der Endpunkt erst nach Studienabschluss in das Studienregister eingetragen wurde. Die Qualität der Evidenz wurde um 1 Kategorie abgewertet.</p> <p>i. Das 95 %-KI des relativen Effekts überdeckt sowohl eine Halbierung des Effekts als auch den Nulleffekt. Die Qualität der Evidenz wurde um 1 Kategorie abgewertet.</p> <p>j. eigene Berechnung von Effekt und KI (asymptotisch)</p> <p>k. eigene Berechnung von Effekt und KI nach der Wilson-Score-Methode (asymptotisch)</p> <p>l. Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 lang anhaltenden (> 12 Stunden) Schmerzattacke</p> <p>m. Es ist unklar, ob die Randomisierung und die Verdeckung der Behandlungszuteilung adäquat erfolgten. Zudem ist keine adäquate ITT-Analyse vorhanden: In den Analysen blieben 16 % der Patientinnen und Patienten unberücksichtigt. Die Qualität der Evidenz wurde um 1 Kategorie abgewertet.</p> <p>n. Das 95 %-KI des relativen Effekts überdeckt sowohl eine Verdopplung des Effekts als auch den Nulleffekt. Zudem konnte das Cross-over-Design in der Auswertung nicht adäquat berücksichtigt werden, sodass das KI möglicherweise zu breit ist. Die Qualität der Evidenz wurde um 2 Kategorien abgewertet.</p> <p>o. Die Angaben in der Publikation waren nicht ausreichend, um die Abhängigkeit der Daten, die aus dem Cross-over-Design resultiert, adäquat zu berücksichtigen. Die Ergebnisse wurden wie bei einer Studie mit Parallelgruppen-Design ausgewertet, was zu einem zu breiten KI führen kann.</p> <p>C: Vergleichsgruppe; I: Prüfindventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studien; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RD: absolute Risikodifferenz</p>												

Tabelle 12: Evidenzprofil für den Endpunkt Schmerzen – Enzymsubstitution – stetige Auswertungen

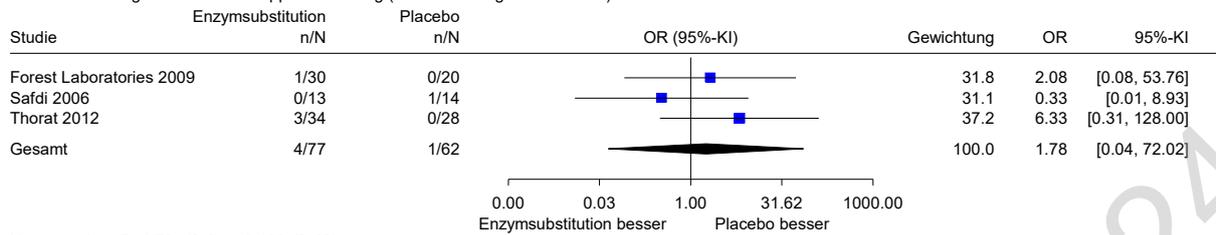
Faktoren der Qualität der Evidenz							Anzahl der Patientinnen und Patienten I; C	Effekt		Qualität der Evidenz ^a
Studien-design, N	Studien-limitationen ^b	Inkonsistenz	Indirektheit	Publikations-bias	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren		Mittelwert-differenz [95 %-KI]	Hedges' g [95 %-KI]	
Abdominalschmerzintensität [0 = keine Schmerzen – 3 = starke Schmerzen]										
Interpretation des Effektschätzers: Ein negativer Effektschätzer bedeutet einen Vorteil für die Interventionsgruppe.										
RCT (Cross-over-Design); 1 [29]	schwerwiegend ^c	nicht zutreffend	keine	unentdeckt	sehr schwerwiegend ^d	keine	21; 22	-0,05 [-0,60; 0,50] ^e	-0,06 [-0,65; 0,54] ^e	sehr niedrig
<p>a. Unter Qualität der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Qualität der Evidenz verstanden.</p> <p>b. Die Bewertung der Studienlimitationen pro Studie pro Endpunkt ist Anhang A zu entnehmen.</p> <p>c. Es ist unklar, ob die Randomisierung und die Verdeckung der Behandlungszuteilung adäquat erfolgten. Zudem lagen keine verwertbaren Ergebnisse der gesamten Cross-over-Studie vor, sodass auf die Ergebnisse der ersten Periode zurückgegriffen wurde, was ebenfalls mit einem erhöhten Verzerrungspotenzial behaftet ist. Die Qualität der Evidenz wurde um 1 Kategorie abgewertet.</p> <p>d. Das 95 %-KI von Hedges' g überdeckt sowohl -0,5 als auch 0,5. Die Qualität der Evidenz wurde um 2 Kategorien abgewertet.</p> <p>e. Eigene Berechnung basierend auf Ergebnissen zum Ende der 1. Periode der Studie. Für die gesamte Dauer der Cross-over-Studie liegt lediglich die Angabe vor, dass ein gepaarter Test nicht statistisch signifikant ($p > 0,05$) war.</p> <p>C: Vergleichsgruppe; I: Prüfinterventionsgruppe; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studien; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VAS: visuelle Analogskala</p>										

5.4.3.1 Metaanalyse

Enzymsubstitution vs. Placebo

Abdominalschmerzen (aus unerwünschten Ereignissen extrahiert)

Modell mit zufälligen Effekten - Knapp und Hartung (zur Darstellung der Gewichte)



Heterogenität: $Q=1.70$, $df=2$, $p=0.428$, $I^2=0\%$

Gesamteffekt: $Z\text{-Score}=0.67$, $p=0.570$, $\text{Tau(Paule-Mandel)}=0$

Abbildung 3: Abdominalschmerzen (aus unerwünschten Ereignissen extrahiert) – Enzymsubstitution vs. Placebo (Metaanalyse)

6 Einordnung des Arbeitsergebnisses

Es konnten insgesamt 8 RCTs mit verwertbaren Ergebnissen zu 2 gezielten Ernährungsinterventionen identifiziert werden: 7 RCTs zur Enzymsubstitution und 1 RCT zur Gabe von MCT-angereicherter Trinknahrung.

Alle Studien zur Enzymsubstitution sowie zur Gabe von MCT-angereicherter Trinknahrung schlossen trotz mehrjähriger Erhebungszeiträume und überwiegend multizentrischer Studiendesigns auffällig wenige Patientinnen und Patienten insgesamt (< 65) und – mit Ausnahme von Safdi 2006 – überwiegend Männer (Anteil: 68 bis 95 %) ein. Die Studien von Mössner 1992 und Safdi 2006 wurden aufgrund langsamer Rekrutierung beendet, bevor die ursprünglich geplante Fallzahl erreicht wurde. Gründe für die geringen Stichprobengrößen könnten neben der geringen Prävalenz der Erkrankung (91,9 pro 100 000 [32]) auch in den eng gesteckten Ein- und Ausschlusskriterien der Studien liegen. Unter anderem ist fraglich, ob das Ausschlusskriterium des Alkoholmissbrauchs, das in 5 Studien (Singh 2008, Forest Laboratories 2009, Solvay Pharmaceuticals 2009, Thorat 2012, van Hoozen 1997) vorlag, die Übertragbarkeit der Ergebnisse in die Praxis womöglich einschränkt. Gleiches gilt für den expliziten Ausschluss von Patientinnen und Patienten mit Steatorrhoe (Singh 2008, Malesci 1995). Während Singh 2008 den Ausschluss dieses Personenkreises damit begründet, dass eine Schmerzreduktion in erster Linie auf die Behebung der Steatorrhoe durch die in beiden Gruppen verabreichten Pankreasenzyme und nicht auf die Prüf- oder Vergleichsintervention zurückzuführen wäre, wird in Malesci 1995 keine Begründung angegeben.

Das Vertrauen in alle Ergebnisse zur Enzymsubstitution sowie zur Gabe von MCT-angereicherter Trinknahrung ist aufgrund der (sehr) schwerwiegenden Studienlimitationen, der (sehr) schwerwiegenden fehlenden Genauigkeit sowie des Fehlens einer Nachbeobachtung in allen Studien stark eingeschränkt. Für die Studie von Singh 2008 ist zusätzlich anzumerken, dass die Effekte einer Ernährungsberatung womöglich über den Placeboeffekt hinausgehen und somit nicht ausgeschlossen werden kann, dass Effekte der Prüfintervention verdeckt wurden, die im Vergleich zu Placebo identifiziert worden wären. Zudem wurden Pankreasenzyme als Sockeltherapie in beiden Studiengruppen substituiert. Eine Verzerrung, die auf der Kombination der Sockeltherapie mit den Bestandteilen der MCT-angereicherten Trinknahrung beruht, kann nicht gänzlich ausgeschlossen werden.

Bezüglich der Ergebnisse zur Enzymsubstitution gilt es zu beachten, dass sich die in den Interventionen täglich zugeführte Menge an Lipase, Amylase und Protease zwischen allen Studien unterscheidet und folglich einen Einfluss auf die Ergebnisse ergeben kann. Allerdings sind die Zusammensetzung und die Dosierung in allen Interventionen mit Ausnahme der Studie von van Hoozen 1997 so gestaltet, dass eine Mindestmenge von 40 000 USP Lipase pro Mahlzeit und / oder 120 000 USP Lipase pro Tag zugeführt wird.

Da 2 der Studien (Singh 2008, Thorat 2012) in Indien und 2 multizentrische Studien (Forest Laboratories 2009, Solvay Pharmaceuticals 2009) zum Teil in Osteuropa durchgeführt wurden,

ist die Übertragbarkeit der Ergebnisse dieser Studien auf den deutschen Versorgungskontext fraglich.

Hinsichtlich der Aktualität der Studienlage ist zu beachten, dass alle eingeschlossenen Studien vor dem Jahr 2013 und 3 der 7 Studien zur Enzymsubstitution vor mehr als 20 Jahren publiziert wurden.

Konsultationssfassung 2024

7 Literatur

1. Bundestag. Gesetz für eine bessere Versorgung durch Digitalisierung und Innovation (Digitale-Versorgung-Gesetz – DVG). Bundesgesetzblatt Teil 1 2019; (49): 2562-2584.
2. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Klinische Ernährung in der Gastroenterologie (Teil 2) – Pankreas; angemeldetes Leitlinienvorhaben [online]. 2019 [Zugriff: 19.02.2021]. URL: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/anmeldung/1/II/073-025.html>.
3. Schünemann H, Brożek J, Guyatt G et al. GRADE handbook [online]. 2013 [Zugriff: 19.02.2021]. URL: <https://gdt.gradepro.org/app/handbook/handbook.html>.
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 6.0 [online]. 2020 [Zugriff: 28.01.2021]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-6-0.pdf.
5. ICH Expert Working Group. ICH harmonised tripartite guideline: structure and content of clinical study reports; E3 [online]. 1995 [Zugriff: 19.02.2021]. URL: https://database.ich.org/sites/default/files/E3_Guideline.pdf.
6. Moher D, Hopewell S, Schulz KF et al. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c869. <https://dx.doi.org/10.1136/bmj.c869>.
7. Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N et al. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *Am J Public Health* 2004; 94(3): 361-366. <https://dx.doi.org/10.2105/ajph.94.3.361>.
8. Guyatt GH, Oxman AD, Santesso N et al. GRADE guidelines: 12. Preparing summary of findings tables—binary outcomes. *J Clin Epidemiol* 2013; 66(2): 158-172. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2012.01.012>.
9. Sutton AJ, Abrams KR, Jones DR et al. *Methods for meta-analysis in medical research*. Chichester: Wiley; 2000.
10. Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; (10 Suppl 1): 25-27.
11. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R et al. GRADE guidelines: 7. Rating the quality of evidence—inconsistency. *J Clin Epidemiol* 2011; 64(12): 1294-1302. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2011.03.017>.
12. Balshem H, Helfand M, Schunemann HJ et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol* 2011; 64(4): 401-406. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2010.07.015>.

13. Meerpohl JJ, Langer G, Perleth M et al. GRADE-Leitlinien: 3. Bewertung der Qualität der Evidenz (Vertrauen in die Effektschätzer). *Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen* 2012; 106(6): 449-456. <https://dx.doi.org/10.1016/j.zefq.2012.06.013>.
14. Guyatt GH, Oxman AD, Vist G et al. GRADE guidelines: 4. Rating the quality of evidence—study limitations (risk of bias). *J Clin Epidemiol* 2011; 64(4): 407-415. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2010.07.017>.
15. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R et al. GRADE guidelines: 8. Rating the quality of evidence—indirectness. *J Clin Epidemiol* 2011; 64(12): 1303-1310. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2011.04.014>.
16. Guyatt GH, Oxman AD, Montori V et al. GRADE guidelines: 5. Rating the quality of evidence—publication bias. *J Clin Epidemiol* 2011; 64(12): 1277-1282. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2011.01.011>.
17. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R et al. GRADE guidelines 6. Rating the quality of evidenced—imprecision. *J Clin Epidemiol* 2011; 64(12): 1283-1293. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2011.01.012>.
18. Guyatt GH, Oxman AD, Sultan S et al. GRADE guidelines: 9. Rating up the quality of evidence. *J Clin Epidemiol* 2011; 64(12): 1311-1316. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2011.06.004>.
19. Singh S, Midha S, Singh N et al. Dietary counseling versus dietary supplements for malnutrition in chronic pancreatitis: a randomized controlled trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6(3): 353-359. <https://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2007.12.040>.
20. Forest Laboratories. Safety and Efficacy Study of Viokase 16 for the Correction of Steatorrhea [online]. 2017 [Zugriff: 21.04.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00559364>.
21. O'Keefe SJ, Cariem AK, Levy M. The exacerbation of pancreatic endocrine dysfunction by potent pancreatic exocrine supplements in patients with chronic pancreatitis. *Journal of Clinical Gastroenterology* 2001; 32(4): 319-323. <https://dx.doi.org/10.1097/00004836-200104000-00008>.
22. Safdi M, Bekal PK, Martin S et al. The effects of oral pancreatic enzymes (Creon 10 capsule) on steatorrhea: a multicenter, placebo-controlled, parallel group trial in subjects with chronic pancreatitis. *Pancreas* 2006; 33(2): 156-162. <https://dx.doi.org/10.1097/01.mpa.0000226884.32957.5e>.
23. Solvay Pharmaceuticals. A Study to Investigate the Effect of Pancrelipase Delayed Release Capsules on Maldigestion in Patients with Exocrine Pancreatic Insufficiency Due to Chronic Pancreatitis and Pancreatectomy [online]. [Zugriff: 11.06.2021]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2007-004004-12/BG>.

24. Solvay Pharmaceuticals. A Study to Investigate the Effect of Delayed Release Pancrelipase on Maldigestion in Patients With Exocrine Pancreatic Insufficiency Due to Chronic Pancreatitis and Pancreatectomy [online]. 2011 [Zugriff: 21.04.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00414908>.
25. Thorat V, Reddy N, Bhatia S et al. Randomised clinical trial: the efficacy and safety of pancreatin enteric-coated minimicrospheres (Creon 40000 MMS) in patients with pancreatic exocrine insufficiency due to chronic pancreatitis--a double-blind, placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 36(5): 426-436. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2036.2012.05202.x>.
26. Van Hoozen CM, Peeke PG, Taubeneck M et al. Efficacy of enzyme supplementation after surgery for chronic pancreatitis. *Pancreas* 1997; 14(2): 174-180. <https://dx.doi.org/10.1097/00006676-199703000-00010>.
27. Isaksson G, Ihse I. Pain reduction by an oral pancreatic enzyme preparation in chronic pancreatitis. *Dig Dis Sci* 1983; 28(2): 97-102. <https://dx.doi.org/10.1007/bf01315137>.
28. Malesci A, Gaia E, Fioretta A et al. No effect of long-term treatment with pancreatic extract on recurrent abdominal pain in patients with chronic pancreatitis. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 1995; 30(4): 392-398. <https://dx.doi.org/10.3109/00365529509093296>.
29. Mössner J, Secknus R, Meyer J et al. Treatment of pain with pancreatic extracts in chronic pancreatitis: results of a prospective placebo-controlled multicenter trial. *Digestion* 1992; 53(1-2): 54-66. <https://dx.doi.org/10.1159/000200971>.
30. Slaff J, Jacobson D, Tillman CR et al. Protease-specific suppression of pancreatic exocrine secretion. *Gastroenterology* 1984; 87(1): 44-52.
31. RxList. VIOKASE [online]. 2008 [Zugriff: 20.07.2021]. URL: <https://www.rxlist.com/viokase-drug.htm#description>.
32. Sellers ZM, MacIsaac D, Yu H et al. Nationwide Trends in Acute and Chronic Pancreatitis Among Privately Insured Children and Non-Elderly Adults in the United States, 2007-2014. *Gastroenterology* 2018; 155(2): 469-478.e1. <https://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2018.04.013>.
33. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *J Med Libr Assoc* 2006; 94(4): 451-455.
34. Lefebvre C, Glanville J, Briscoe S et al. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions; Version 6; Technical Supplement to Chapter 4: Searching for and selecting studies* [online]. 2019 [Zugriff: 19.02.2021]. URL: <https://training.cochrane.org/handbook/version-6/chapter-4-tech-suppl>.

35. Waffenschmidt S, Navarro-Ruan T, Hobson N et al. Development and validation of study filters for identifying controlled non-randomized studies in PubMed and Ovid MEDLINE. Res Synth Methods 2020; 11(5): 617-626. <https://dx.doi.org/10.1002/jrsm.1425>.

Konsultationssfassung 2024

8 Studienlisten

8.1 Liste der identifizierten systematischen Übersichten

1. De la Iglesia-García D, Huang W, Szatmary P et al. Efficacy of pancreatic enzyme replacement therapy in chronic pancreatitis: systematic review and meta-analysis. *Gut* 2017; 66(8): 1354-1355. <https://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2016-312529>.
2. Gan C, Chen YH, Liu L et al. Efficacy and safety of pancreatic enzyme replacement therapy on exocrine pancreatic insufficiency: a meta-analysis. *Oncotarget* 2017; 8(55): 94920-94931. <https://dx.doi.org/10.18632/oncotarget.21659>.
3. Wiese M, Gärtner S, Doller J et al. Nutritional management of chronic pancreatitis: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Gastroenterol Hepatol* 2021; 36(3): 588-600. <https://dx.doi.org/10.1111/jgh.15230>.
4. Yaghoobi M, McNabb-Baltar J, Bijarchi R et al. Pancreatic Enzyme Supplements Are Not Effective for Relieving Abdominal Pain in Patients with Chronic Pancreatitis: Meta-Analysis and Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2016; 2016: 8541839. <https://dx.doi.org/10.1155/2016/8541839>.

8.2 Liste der ausgeschlossenen Publikationen mit Ausschlussgründen

Nicht E1

1. Borowitz D, Goss CH, Limauro S et al. Study of a novel pancreatic enzyme replacement therapy in pancreatic insufficient subjects with cystic fibrosis. *Journal of Pediatrics* 2006; 149(5): 658-662. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2006.07.030>.
2. Borowitz D, Stevens C, Brettman LR et al. International phase III trial of liprotamase efficacy and safety in pancreatic-insufficient cystic fibrosis patients. *Journal of Cystic Fibrosis* 2011; 10(6): 443-452. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jcf.2011.07.001>.
3. Borowitz D, Stevens C, Brettman LR et al. Liprotamase long-term safety and support of nutritional status in pancreatic-insufficient cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 54(2): 248-257. <https://dx.doi.org/10.1097/MPG.0b013e31823315d1>.
4. Heubi JE, Schaeffer D, Ahrens RC et al. Safety and Efficacy of a Novel Microbial Lipase in Patients with Exocrine Pancreatic Insufficiency due to Cystic Fibrosis: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Journal of Pediatrics* 2016; 176: 156-161.e1. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.05.049>.
5. Kim H, Yoon YS, Han Y et al. Effects of Pancreatic Enzyme Replacement Therapy on Body Weight and Nutritional Assessments After Pancreatoduodenectomy in a Randomized Trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020; 18(4): 926-934.e4. <https://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2019.08.061>.
6. Konstan MW, Accurso FJ, Nasr SZ et al. Efficacy and safety of a unique enteric-coated bicarbonate-buffered pancreatic enzyme replacement therapy in children and adults with cystic fibrosis. *Clin Investig (Lond)* 2013; 3(8): 723-729. <https://dx.doi.org/10.4155/cli.13.62>.

7. Konstan MW, Liou TG, Strausbaugh SD et al. Efficacy and Safety of a New Formulation of Pancrelipase (Ultrase MT20) in the Treatment of Malabsorption in Exocrine Pancreatic Insufficiency in Cystic Fibrosis. *Gastroenterol Res Pract* 2010; 2010: 898193. <https://dx.doi.org/10.1155/2010/898193>.
8. Konstan MW, Stern RC, Trout JR et al. Ultrase MT12 and Ultrase MT20 in the treatment of exocrine pancreatic insufficiency in cystic fibrosis: safety and efficacy. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20(11-12): 1365-1371. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2036.2004.02261.x>.
9. Kuo P, Stevens JE, Russo A et al. Gastric emptying, incretin hormone secretion, and postprandial glycemia in cystic fibrosis--effects of pancreatic enzyme supplementation. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(5): E851-855. <https://dx.doi.org/10.1210/jc.2010-2460>.
10. Seiler CM, Izbicki J, Varga-Szabo L et al. Randomised clinical trial: a 1-week, double-blind, placebo-controlled study of pancreatin 25 000 Ph. Eur. minimicrospheres (Creon 25000 MMS) for pancreatic exocrine insufficiency after pancreatic surgery, with a 1-year open-label extension. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 37(7): 691-702. <https://dx.doi.org/10.1111/apt.12236>.
11. Stern RC, Eisenberg JD, Wagener JS et al. A comparison of the efficacy and tolerance of pancrelipase and placebo in the treatment of steatorrhea in cystic fibrosis patients with clinical exocrine pancreatic insufficiency. *American Journal of Gastroenterology* 2000; 95(8): 1932-1938. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1572-0241.2000.02244.x>.
12. Trapnell BC, Maguiness K, Graff GR et al. Efficacy and safety of Creon 24,000 in subjects with exocrine pancreatic insufficiency due to cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis* 2009; 8(6): 370-377. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jcf.2009.08.008>.
13. Trapnell BC, Strausbaugh SD, Woo MS et al. Efficacy and safety of PANCREAZE R for treatment of exocrine pancreatic insufficiency due to cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis* 2011; 10(5): 350-356. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jcf.2011.04.005>.
14. Whitcomb DC, Lehman GA, Vasileva G et al. Pancrelipase delayed-release capsules (CREON) for exocrine pancreatic insufficiency due to chronic pancreatitis or pancreatic surgery: A double-blind randomized trial. *American Journal of Gastroenterology* 2010; 105(10): 2276-2286. <https://dx.doi.org/10.1038/ajg.2010.201>.

Nicht E2

1. Bang UC, Brandt L, Benfield T et al. Changes in 1,25-dihydroxyvitamin D and 25-hydroxyvitamin D are associated with maturation of regulatory T lymphocytes in patients with chronic pancreatitis: a randomized controlled trial. *Pancreas* 2012; 41(8): 1213-1218. <https://dx.doi.org/10.1097/MPA.0b013e31824da377>.
2. Bang UC, Matzen P, Benfield T et al. Oral cholecalciferol versus ultraviolet radiation B: effect on vitamin D metabolites in patients with chronic pancreatitis and fat malabsorption - a randomized clinical trial. *Pancreatol* 2011; 11(4): 376-382. <https://dx.doi.org/10.1159/000330224>.

3. Bhardwaj P, Garg PK, Maulik SK et al. A randomized controlled trial of antioxidant supplementation for pain relief in patients with chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 2009; 136(1): 149-159.e142. <https://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2008.09.028>.
4. Castineira-Alvarino M, Lindkvist B, Luaces-Regueira M et al. The role of high fat diet in the development of complications of chronic pancreatitis. *Clinical Nutrition* 2013; 32(5): 830-836. <https://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2013.02.002>.
5. Dhingra R, Singh N, Sachdev V et al. Effect of antioxidant supplementation on surrogate markers of fibrosis in chronic pancreatitis: a randomized, placebo-controlled trial. *Pancreas* 2013; 42(4): 589-595. <https://dx.doi.org/10.1097/MPA.0b013e31826dc2d7>.
6. Durgaprasad S, Pai CG, Vasanthkumar et al. A pilot study of the antioxidant effect of curcumin in tropical pancreatitis. *Indian Journal of Medical Research* 2005; 122(4): 315-318.
7. Halgreen H, Pedersen NT, Worning H. Symptomatic effect of pancreatic enzyme therapy in patients with chronic pancreatitis. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 1986; 21(1): 104-108. <https://dx.doi.org/10.3109/00365528609034631>.
8. Kirk GR, White JS, McKie L et al. Combined antioxidant therapy reduces pain and improves quality of life in chronic pancreatitis. *Journal of Gastrointestinal Surgery* 2006; 10(4): 499-503. <https://dx.doi.org/10.1016/j.gassur.2005.08.035>.
9. Long WB, Weiss JB. Rapid gastric emptying of fatty meals in pancreatic insufficiency. *Gastroenterology* 1974; 67(5): 920-925.
10. Nagy K, Lobo B, Courtet-Compondu MC et al. Vitamin E and vitamin E acetate absorption from self-assembly systems under pancreas insufficiency conditions. *Chimia* 2014; 68(3): 129-134. <https://dx.doi.org/10.2533/chimia.2014.129>.
11. Shah N, Siriwardena AK. Cytokine profiles in patients receiving antioxidant therapy within the ANTICIPATE trial. *World Journal of Gastroenterology* 2013; 19(25): 4001-4006. <https://dx.doi.org/10.3748/wjg.v19.i25.4001>.
12. Singh N, Ahuja V, Sachdev V et al. Antioxidants for Pancreatic Functions in Chronic Pancreatitis: A Double-blind Randomized Placebo-controlled Pilot Study. *J Clin Gastroenterol* 2020; 54(3): 284-293. <https://dx.doi.org/10.1097/mcg.0000000000001178>.
13. Siriwardena AK, Mason JM, Sheen AJ et al. Antioxidant therapy does not reduce pain in patients with chronic pancreatitis: the ANTICIPATE study. *Gastroenterology* 2012; 143(3): 655-663.e651. <https://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2012.05.046>.
14. Uden S, Schofield D, Miller PF et al. Antioxidant therapy for recurrent pancreatitis: biochemical profiles in a placebo-controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 1992; 6(2): 229-240. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2036.1992.tb00266.x>.
15. Willson SA, Gosink BB, vanSonnenberg E. Unchanged size of a dilated common bile duct after a fatty meal: results and significance. *Radiology* 1986; 160(1): 29-31. <https://dx.doi.org/10.1148/radiology.160.1.3520653>.

Nicht E3

1. Dutta SK, Tilley DK. The pH-sensitive enteric-coated pancreatic enzyme preparations: an evaluation of therapeutic efficacy in adult patients with pancreatic insufficiency. *Journal of Clinical Gastroenterology* 1983; 5(1): 51-54. <https://dx.doi.org/10.1097/00004836-198302000-00011>.
2. Gubergrits N, Malecka-Panas E, Lehman GA et al. A 6-month, open-label clinical trial of pancrelipase delayed-release capsules (Creon) in patients with exocrine pancreatic insufficiency due to chronic pancreatitis or pancreatic surgery. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33(10): 1152-1161. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2036.2011.04631.x>.
3. Hasik J, Hryniewiecki L, Grala T. Die klinische und metabolische Beurteilung der chronisch Pankreatitiskranken nach besonderer Peptiddiat. *Deutsche Zeitschrift für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten* 1986; 46(6): 318-322.
4. Herzfeld U, Kaess H. Störungen der Vitamin B12-Resorption bei exokriner Pankreasinsuffizienz. *Medizinische Welt* 1973; 24(2): 48-50.
5. Kataoka K, Sakagami J, Hirota M et al. Effects of oral ingestion of the elemental diet in patients with painful chronic pancreatitis in the real-life setting in Japan. *Pancreas* 2014; 43(3): 451-457. <https://dx.doi.org/10.1097/mpa.0000000000000038>.
6. Neoptolemos JP, Ghaneh P, Andren-Sandberg A et al. Treatment of pancreatic exocrine insufficiency after pancreatic resection. Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study of high vs standard dose pancreatin. *International Journal of Pancreatology* 1999; 25(3): 171-180.
7. Owira PM, Winter TA. Colonic energy salvage in chronic pancreatic exocrine insufficiency. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2008; 32(1): 63-71. <https://dx.doi.org/10.1177/014860710803200163>.
8. Quilliot D, Forbes A, Dubois F et al. Carotenoid deficiency in chronic pancreatitis: the effect of an increase in tomato consumption. *European Journal of Clinical Nutrition* 2011; 65(2): 262-268. <https://dx.doi.org/10.1038/ejcn.2010.232>.
9. Ramesh H, Reddy N, Bhatia S et al. A 51-week, open-label clinical trial in India to assess the efficacy and safety of pancreatin 40000 enteric-coated minimicrospheres in patients with pancreatic exocrine insufficiency due to chronic pancreatitis. *Pancreatology* 2013; 13(2): 133-139. <https://dx.doi.org/10.1016/j.pan.2013.01.009>.
10. Shea JC, Bishop MD, Parker EM et al. An enteral therapy containing medium-chain triglycerides and hydrolyzed peptides reduces postprandial pain associated with chronic pancreatitis. *Pancreatology* 2003; 3(1): 36-40. <https://dx.doi.org/10.1159/000069144>.

Nicht E4

1. Caliari S, Benini L, Sembenini C et al. Medium-chain triglyceride absorption in patients with pancreatic insufficiency. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 1996; 31(1): 90-94. <https://dx.doi.org/10.3109/00365529609031633>.

2. Ebert R, Creutzfeldt W. Reversal of impaired GIP and insulin secretion in patients with pancreatogenic steatorrhea following enzyme substitution. *Diabetologia* 1980; 19(3): 198-204. <https://dx.doi.org/10.1007/BF00275269>
3. Knop FK, Vilsboll T, Lund A et al. The impact of pancreatic enzyme supplementation on postprandial responses of glucagon-like Peptide-2 in patients with chronic pancreatitis and pancreatic exocrine insufficiency. *JOP* 2010; 11(5): 489-491.
4. Lieb JG 2nd, Patel D, Karnik N et al. Study of the gastrointestinal bioavailability of a pancreatic extract product (Zenpep) in chronic pancreatitis patients with exocrine pancreatic insufficiency. *Pancreatology* 2020; 20(6): 1092-1102. <https://dx.doi.org/10.1016/j.pan.2020.07.007>.
5. Lu CL, Chen CY, Luo JC et al. Impaired gastric myoelectricity in patients with chronic pancreatitis: role of maldigestion. *World Journal of Gastroenterology* 2005; 11(3): 372-376. <https://dx.doi.org/10.3748/wjg.v11.i3.372>.
6. Paris JC. A multicentre double-blind placebo-controlled study of the effect of a pancreatic enzyme formulation (Panzytrat (R) 25 000) on impaired lipid digestion in adults with chronic pancreatitis. *Drug invest* 1993; 5(4): 229-237.

Nicht E5

1. Armbrecht U, Svanvik J, Stockbrugger. Enzyme substitution in chronic pancreatitis: effects on clinical and functional parameters and on the hydrogen (H₂) breath test. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1986; 126: 55-59. <https://dx.doi.org/10.3109/00365528609091894>.
2. Erchinger F, Ovre AKN, Aarseth MM et al. Fecal fat and energy loss in pancreas exocrine insufficiency: the role of pancreas enzyme replacement therapy. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 2018; 53(9): 1132-1138. <https://dx.doi.org/10.1080/00365521.2018.1499801>.
3. Knop FK, Vilsboll T, Larsen S et al. Increased postprandial responses of GLP-1 and GIP in patients with chronic pancreatitis and steatorrhea following pancreatic enzyme substitution. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007; 292(1): E324-330. <https://dx.doi.org/10.1152/ajpendo.00059.2006>.
4. Muth HW. Zur internen Behandlung der Pankreatitis. *Medizinische Klinik* 1965; 60(53): 2146-2147.

Nicht E6

1. Delchier JC, Vidon N, Saint-Marc Girardin MF et al. Fate of orally ingested enzymes in pancreatic insufficiency: comparison of two pancreatic enzyme preparations. *Aliment Pharmacol Ther* 1991; 5(4): 365-378. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2036.1991.tb00040.x>.
2. Glasbrenner B, Malfertheiner P, Kerner W et al. Einfluss von Pankreatin auf den Diabetes mellitus bei chronischer Pankreatitis. *Zeitschrift für Gastroenterologie* 1990; 28(6): 275-279.

3. Nasrallah SM, Martin DM. Comparative effects of Criticare HN and Vivonex HN in the treatment of malnutrition due to pancreatic insufficiency. *American Journal of Clinical Nutrition* 1984; 39(2): 251-254. <https://dx.doi.org/10.1093/ajcn/39.2.251>.

4. Opekun AR, Jr., Sutton FM, Jr., Graham DY. Lack of dose-response with Pancrease MT for the treatment of exocrine pancreatic insufficiency in adults. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11(5): 981-986. <https://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2036.1997.00245.x>.

5. Whitcomb DC, Bodhani A, Beckmann K et al. Efficacy and Safety of Pancrelipase/Pancreatin in Patients With Exocrine Pancreatic Insufficiency and a Medical History of Diabetes Mellitus. *Pancreas* 2016; 45(5): 679-686. <https://dx.doi.org/10.1097/mpa.0000000000000514>.

Nicht E8

1. Butorova LI, Vasil'ev AP, Kozlov IM et al. [Chronic pancreatitis: comparative assessment of effectiveness of dose-dependent therapy and prophylaxis of recurrence by polyenzyme drugs]. *Eksp Klin Gastroenterol* 2007; (6): 96-102.

2. Jarosz M, Orzeszko M, Rychlik E et al. Antioxidants in the treatment of chronic pancreatitis. *Gastroenterologia polska* 2010; 17(1): 41-46.

3. Moreau J, Bouisson M, Saint-Marc-Girardin MF et al. [Comparison of fungal lipase and pancreatic lipase in exocrine pancreatic insufficiency in man. Study of their in vitro properties and intraduodenal bioavailability]. *Gastroenterologie Clinique et Biologique* 1988; 12(11): 787-792.

4. Oleneva VA, Gordeeva VA, Voitko NE et al. [Effects of diet therapy on the course of chronic pancreatitis: ambulatory follow-up data]. *Voprosy Pitaniia* 1987; (5): 25-29.

5. Park DH. A Randomized Controlled Trial of Antioxidant Supplementation for Pain Relief in Patients with Chronic Pancreatitis. *Korean journal of gastroenterology* 2009; 53(5): 331-332. <https://dx.doi.org/10.4166/kjg.2009.53.5.331>.

6. Skuia NA, Rubens Iu P. [Role of a balanced diet and fiber in the therapy and prevention of chronic pancreatitis]. *Voprosy Pitaniia* 1988; (1): 67-71.

Nicht E9

1. Domínguez Muñoz JE, Iglesias García J, Iglesias Rey M et al. A prospective, randomized, three-arm crossover study on the effect of administration schedule of oral pancreatic enzymes on their therapeutic efficacy in exocrine pancreatic insufficiency. *Gastroenterologia y hepatologia* 2005; 287(3): 146.

2. Malesci A, Gaia E, Bocchia P et al. Effect of pancreatic extract therapy on abdominal pain in chronic pancreatitis: a 4-month double blind crossover study. *Italian journal of gastroenterology* 1990; 22: 380.

3. Malesci A, Gaia E, Bocchia P et al. Effect of pancreatic extracts on pain in chronic pancreatitis: a controlled, randomized, double-blind, cross-over study. *Digestion* 1990; 46(3): 158.
4. Mössner J. Is there a place for pancreatic enzymes in the treatment of pain in chronic pancreatitis? *Digestion* 1993; 54(Suppl 2): 35-39. <https://dx.doi.org/10.1159/000201101>.
5. Wooldridge JL, Heubi JE, Lee C. The efficacy of EUR-1008 (Zenpep), a novel pancreatic enzyme product, in the absence of concurrent agents affecting gastric pH in patients with exocrine pancreatic insufficiency. *Pediatric pulmonology* 2009; 44(Suppl 32): 411.

Konsultationssfassung 2024

Anhang A Bewertung der Studienlimitationen

Tabelle 13: Studienlimitationen zum Endpunkt Schmerzen – MCT

Studie	Randomisierung	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung	Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnis-unabhängige Berichterstattung	Sonstiges
Singh 2008	adäquat	unklar	nicht adäquat	unklar	unklar	adäquat

ITT: Intention to treat; MCT: mittelkettige Triglyceride

Tabelle 14: Studienlimitationen zum Endpunkt Schmerzen – Enzymsubstitution

Studie	Randomisierung	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung	Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnis-unabhängige Berichterstattung	Sonstiges
Forest Laboratories 2009	unklar	unklar	unklar	adäquat	adäquat	adäquat
Malesci 1995	unklar	unklar	adäquat	nicht adäquat	unklar	adäquat
Mössner 1992	unklar	unklar	adäquat	adäquat	unklar	adäquat
Safdi 2006	unklar	unklar	unklar	adäquat	unklar	adäquat
Solvay Pharmaceuticals 2009	unklar	unklar	unklar	adäquat	nicht adäquat	adäquat
Thorat 2012	adäquat	unklar	adäquat	adäquat	unklar	adäquat

ITT: Intention to treat

Tabelle 15: Studienlimitationen zum Endpunkt Ernährungszustand – Body-Mass-Index – MCT

Studie	Randomisierung	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung	Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnis-unabhängige Berichterstattung	Sonstiges
Singh 2008	adäquat	unklar	nicht adäquat	nicht adäquat	unklar	adäquat

ITT: Intention to treat; MCT: mittelkettige Triglyceride

Tabelle 16: Studienlimitationen zum Endpunkt Ernährungszustand – Körpergewicht – MCT

Studie	Randomisierung	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung	Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnis-unabhängige Berichterstattung	Sonstiges
Singh 2008	adäquat	unklar	nicht adäquat	nicht adäquat	unklar	adäquat

ITT: Intention to treat; MCT: mittelkettige Triglyceride

Tabelle 17: Studienlimitationen zum Endpunkt Ernährungszustand – Körpergewicht – Enzymsubstitution

Studie	Randomisierung	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung	Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnis-unabhängige Berichterstattung	Sonstiges
van Hoozen 1997	unklar	unklar	unklar	adäquat	unklar	adäquat
ITT: Intention to treat						

Tabelle 18: Studienlimitationen zum Endpunkt Ernährungszustand – Oberarmumfang (MUAC) – MCT

Studie	Randomisierung	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung	Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnis-unabhängige Berichterstattung	Sonstiges
Singh 2008	adäquat	unklar	nicht adäquat	nicht adäquat	unklar	adäquat
ITT: Intention to treat; MCT: mittelkettige Triglyceride						

Tabelle 19: Studienlimitationen zum Endpunkt Ernährungszustand – Trizeps-Hautfaltendicke (TSF) – MCT

Studie	Randomisierung	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung	Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnis-unabhängige Berichterstattung	Sonstiges
Singh 2008	adäquat	unklar	nicht adäquat	nicht adäquat	unklar	adäquat
ITT: Intention to treat; MCT: mittelkettige Triglyceride						

Tabelle 20: Studienlimitationen zum Endpunkt Ernährungszustand – Creatinine Height Index (CHI) – MCT

Studie	Randomisierung	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung	Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnis-unabhängige Berichterstattung	Sonstiges
Singh 2008	adäquat	unklar	nicht adäquat	nicht adäquat	unklar	adäquat
ITT: Intention to treat; MCT: mittelkettige Triglyceride						

Tabelle 21: Studienlimitationen zum Endpunkt Krankheitskomplikationen – Enzymsubstitution

Studie	Randomisierung	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung	Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnis-unabhängige Berichterstattung	Sonstiges
Safdi 2006	unklar	unklar	unklar	adäquat	unklar	adäquat
Solvay Pharmaceuticals 2009	unklar	unklar	unklar	adäquat	nicht adäquat	adäquat
Thorat 2012	adäquat	unklar	unklar	adäquat	unklar	adäquat
ITT: Intention to treat						

Anhang B Suchstrategien

B.1 Bibliografische Datenbanken

Suche nach systematischen Übersichten

1. PubMed

Suchoberfläche: NLM

Es wurde folgender Filter übernommen:

- Systematische Übersicht: adaptierte Version von Wong [33] – High specificity strategy

#	Searches
1	chronic pancreatitis
2	pancreatic insufficiency
3	nutrition OR enzymes
4	"The Cochrane database of systematic reviews"[Journal] OR search[tiab] OR MEDLINE[tiab] OR systematic review[tiab] OR "meta-analysis"[pt:noexp]
5	(#1 OR #2) AND #3 AND #4
6	(#5 AND 2016:2021[DP])
7	#6 AND (english[LA] OR german[LA])

2. Health Technology Assessment Database

Suchoberfläche: INAHTA

#	Searches
1	chronic pancreatitis
2	pancreatic insufficiency
3	#2 OR #1
4	nutrition OR enzymes
5	#4 AND #3
6	(nutrition OR enzymes) AND ((pancreatic insufficiency) OR (chronic pancreatitis))
7	((nutrition OR enzymes) AND ((pancreatic insufficiency) OR (chronic pancreatitis))) FROM 2016 TO 2021

Suche nach Primärstudien: RCT

1. MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) 1946 to April 01, 2021

Es wurde folgender Filter übernommen:

- RCT: Lefebvre [34] – Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2008 revision)

#	Searches
1	Pancreatitis/
2	exp Pancreatitis Chronic/
3	Exocrine Pancreatic Insufficiency/
4	(chronic adj1 pancreatitis*).ab,ti.
5	(pancreatic adj1 exocrin* adj1 insufficienc*).ab,ti.
6	or/1-5
7	exp Nutritional Support/
8	exp Pancreatic Extracts/
9	exp Dietary Supplements/
10	exp Dietary Fats/
11	exp Enzyme Therapy/
12	exp Dietary Fiber/
13	Glutamine/
14	Antioxidants/
15	(nutrition* or feed* or immunonutrition*).ti,ab.
16	((pancreatic* or duodenal*) adj (enzyme* or extract*)).ti,ab.
17	(glutamine* or probiotic* or omega-3* or synbiotite* or prebiotic* or pancreatin*).ti,ab.
18	((antioxidant* or vitamin*) adj3 (supplement* or therapy* or treatment*)).ab,ti.
19	or/7-18
20	6 and 19
21	Randomized Controlled Trial.pt.
22	Controlled Clinical Trial.pt.
23	(randomized or placebo or randomly).ab.
24	Clinical Trials as Topic/
25	trial.ti.
26	or/21-25
27	exp Animals/ not Humans/
28	26 not 27
29	and/20,28
30	29 not (comment or editorial).pt.

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print and In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations April 01, 2021

#	Searches
1	(chronic and pancreatitis*).ab,ti.
2	(pancreatic and exocrin* and insufficienc*).ab,ti.
3	or/1-2
4	(nutrition* or feed* or immunonutrition*).ti,ab.
5	((pancreatic* or duodenal*) and (enzyme* or extract*)).ti,ab.
6	(glutamine* or probiotic* or omega-3* or synbiotite* or prebiotic* or pancreatin*).ti,ab.
7	((antioxidant* or vitamin*) and (supplement* or therapy* or treatment*)).ab,ti.
8	or/4-7
9	3 and 8
10	(clinical trial* or random* or placebo).ti,ab.
11	trial.ti.
12	or/10-11
13	and/9,12
14	13 not (comment or editorial).pt.

2. The Cochrane Library*Suchoberfläche: Wiley*

- Cochrane Central Register of Controlled Trials Issue 3 of 12, March 2021

#	Searches
#1	[mh ^"Pancreatitis"]
#2	Pancreatitis Chronic
#3	[mh ^"Exocrine Pancreatic Insufficiency"]
#4	(chronic NEAR/1 pancreatitis*):ti,ab
#5	(pancreatic NEAR/1 exocrin* NEAR/1 insufficienc*):ti,ab
#6	#1 or #2 or #3 or #4 or #5
#7	[mh "Nutritional Support"]
#8	[mh "Pancreatic Extracts"]
#9	[mh "Dietary Supplements"]
#10	[mh "Dietary Fats"]
#11	[mh "Enzyme Therapy"]
#12	[mh "Dietary Fiber"]
#13	[mh ^"Glutamine"]
#14	[mh ^"Antioxidants"]
#15	(nutrition* or feed* or immunonutrition*):ti,ab

#	Searches
#16	((pancreatic* or duodenal*) NEXT (enzyme* or extract*)):ti,ab
#17	(glutamine* or probiotic* or omega-3* or synbiotite* or prebiotic* or pancreatin*):ti,ab
#18	((antioxidant* or vitamin*) NEAR/3 (supplement* or therapy* or treatment*)):ti,ab
#19	#7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18
#20	#6 and #19
#21	#20 not (*clinicaltrial*gov* or *who*trialssearch* or *clinicaltrialsregister*eu* or *anzctr*org*au* or *trialregister*nl* or *irct*ir* or *isrctn* or *controlled*trials*com* or *drks*de*):so
#22	#21 in Trials

Suche nach Primärstudien: nicht randomisierte vergleichende Studien

1. MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) 1946 to April 09, 2021

Es wurde folgender Filter übernommen:

- Vergleichende non RCTs: Waffenschmidt [35] – Search filter with best specificity for controlled NRS (Ovid MEDLINE, adapted from PubMed)

#	Searches
1	Pancreatitis/
2	exp Pancreatitis Chronic/
3	Exocrine Pancreatic Insufficiency/
4	(chronic adj1 pancreatitis*).ab,ti.
5	(pancreatic adj1 exocrin* adj1 insufficienc*).ab,ti.
6	or/1-5
7	exp Nutritional Support/
8	exp Pancreatic Extracts/
9	exp Dietary Supplements/
10	exp Dietary Fats/
11	exp Enzyme Therapy/
12	exp Dietary Fiber/
13	Glutamine/
14	Antioxidants/
15	(nutrition* or feed* or immunonutrition*).ti,ab.
16	((pancreatic* or duodenal*) adj (enzyme* or extract*)):ti,ab.
17	(glutamine* or probiotic* or omega-3* or synbiotite* or prebiotic* or pancreatin*).ti,ab.
18	((antioxidant* or vitamin*) adj3 (supplement* or therapy* or treatment*)):ab,ti.
19	or/7-18
20	6 and 19

#	Searches
21	exp epidemiologic studies/ or exp clinical trial/ or comparative study/
22	((control and study) or program).mp.
23	or/21-22
24	(animals/ not humans/) or comment/ or editorial/ or exp review/ or meta analysis/ or consensus/ or exp guideline/
25	hi.fs. or case report.mp.
26	or/24-25
27	23 not 26
28	and/20,27
29	28 not (comment or editorial).pt.
30	remove duplicates from 29

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print and In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations April 09, 2021

#	Searches
1	(chronic and pancreatitis*).ab,ti.
2	(pancreatic and exocrin* and insufficienc*).ab,ti.
3	or/1-2
4	(nutrition* or feed* or immunonutrition*).ti,ab.
5	((pancreatic* or duodenal*) and (enzyme* or extract*)).ti,ab.
6	(glutamine* or probiotic* or omega-3* or synbiotic* or prebiotic* or pancreatin*).ti,ab.
7	((antioxidant* or vitamin*) and (supplement* or therapy* or treatment*)).ab,ti.
8	or/4-7
9	3 and 8
10	exp cohort studies/ or exp epidemiologic studies/ or exp clinical trial/ or exp evaluation studies as topic/ or exp statistics as topic/
11	((control and (group* or study)) or (time and factors) or program or survey* or ci or cohort or comparative stud* or evaluation studies or follow-up*).mp.
12	or/10-11
13	(animals/ not humans/) or comment/ or editorial/ or exp review/ or meta analysis/ or consensus/ or exp guideline/
14	hi.fs. or case report.mp.
15	or/13-14
16	12 not 15
17	and/9,16
18	17 not (comment or editorial).pt.

B.2 Studienregister

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: U.S. National Institutes of Health

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

Suchstrategie
AREA[ResultsFirstSubmitDate] NOT MISSING AND AREA[ConditionSearch] pancreatitis

2. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

Anbieter: World Health Organization

- URL: <http://apps.who.int/trialsearch>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

Suchstrategie
pancreatitis with Results only