



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

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

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

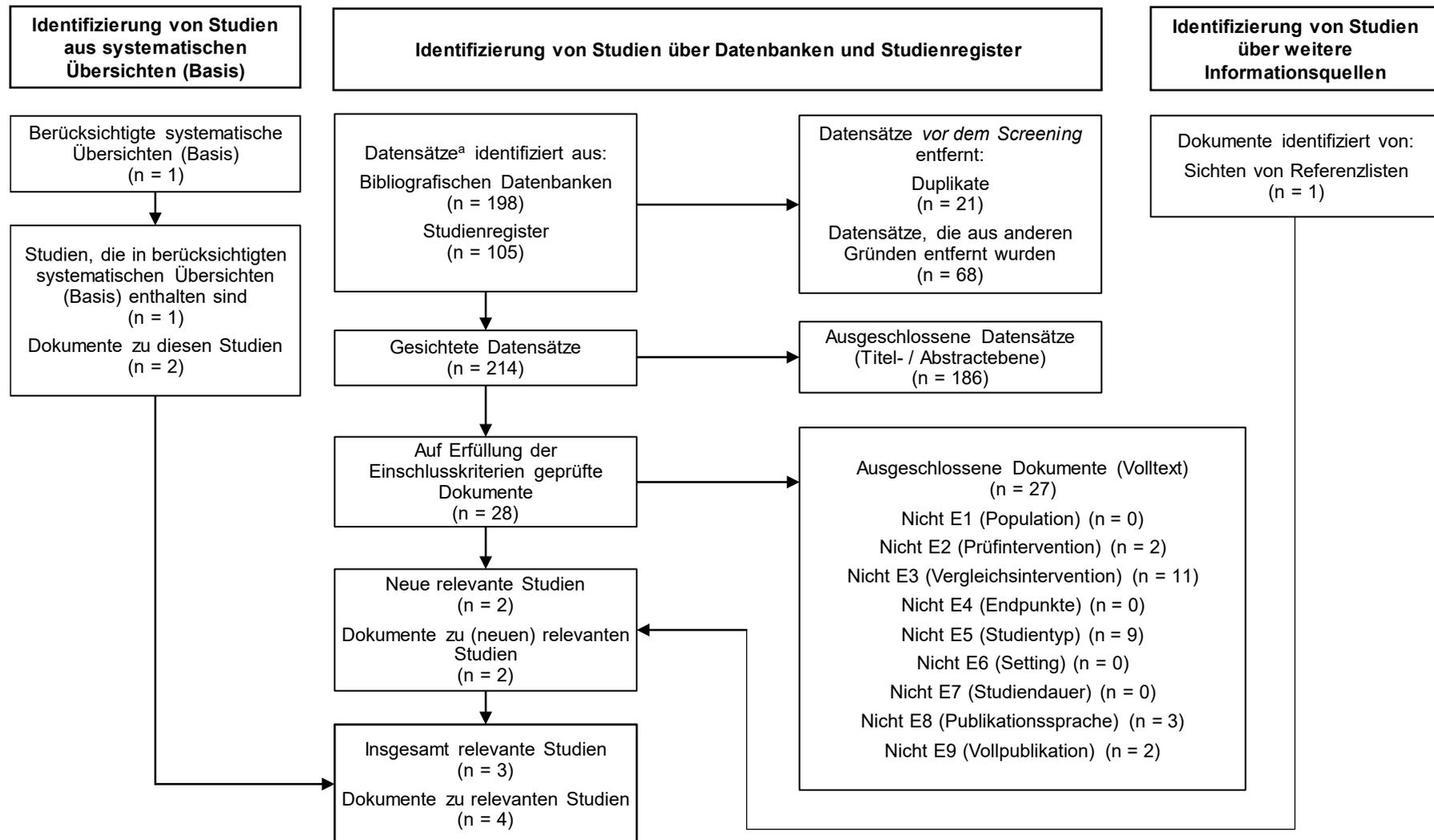
Dokument	Vollpublikation
NICE 2020	ja [16]

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
<p>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</p>						

Tabelle 6: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (mehrseitige 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 Prüfinterventions- 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 Blutkulturergeb- nissen, keine Antibiotika- prophylaxe 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> Antibiotikaprophylaxe 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 Prüfinterventions- 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 (mehrseitige 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. 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 Prüfinterventions- 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	Publikations-bias	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: Prüfinterventionsgruppe; 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	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.												
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 Prüflnterventions- 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: Prüflnterventionsgruppe; 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: Prüflinterventionsgruppe; 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 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	Publikations-bias	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	schwer-wiegend ^f	nicht zutreffend	keine	unentdeckt	schwer-wiegend ^g	keine	25/101	27/104	26	0,94 [0,50; 1,76]	-1 [-13; 11]	niedrig
Nekrotisierende Pankreatitis												
RCT; 1	schwer-wiegend ^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: Prüflnterventionsgruppe; 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 Prüflnterventions- 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: Prüflnterventionsgruppe; 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: Prüflinterventionsgruppe; 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 Prüflinterventions- 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	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</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 Prüflinterventions- 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)