



IQWiG-Berichte – Nr. 1182

Nahrungssupplementation bei akuter Pankreatitis

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

Evidenzbericht

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

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

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

Auftraggeber

Bundesministerium für Gesundheit

Datum des Auftrags

18.12.2020

Interne Auftragsnummer

V20-06D

Anschrift des Herausgebers

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Dieser Bericht wurde ohne die Beteiligung externer Sachverständiger erstellt.

Für die Inhalte des Berichts ist allein das IQWiG verantwortlich.

Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

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

Schlagwörter

Nahrungsergänzungsmittel, Pankreatitis, Systematische Übersicht

Keywords

Dietary Supplements, Pancreatitis, Systematic Review

Inhaltsverzeichnis

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

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

Tabellenverzeichnis

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

Abbildungsverzeichnis

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

Abkürzungsverzeichnis

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

1 Hintergrund

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

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

2 Fragestellung

Folgende Fragestellung wird untersucht:

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

3 Projektverlauf

3.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts

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

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

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

3.2 Methodische Änderungen im Projektverlauf

Es ergab sich folgende methodische Veränderung im Vergleich zur Projektskizze:

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

4 Methoden

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

4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien

4.1.1 Population

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

4.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention

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

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

Als Vergleichsintervention galt ein Placebo oder keine spezielle Ernährungsintervention.

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

4.1.3 Endpunkte

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

Tabelle 1: Endpunkte für vergleichende Interventionsstudien und ihre Bewertung

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

4.1.4 Studientypen

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

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

4.1.5 Setting

Eingeschlossen wurden Studien, die im Krankenhaus durchgeführt worden sind.

4.1.6 Studiendauer

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

4.1.7 Publikationssprache

Die Publikation musste in deutscher oder englischer Sprache verfasst sein.

4.1.8 Publikationszeitraum

Hinsichtlich des Publikationszeitraums bestand keine Einschränkung.

4.1.9 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss

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

Tabelle 2: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss

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

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

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

4.2 Informationsbeschaffung

4.2.1 Fokussierte Informationsbeschaffung von systematischen Übersichten

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

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

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

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

4.2.2 Fokussierte Informationsbeschaffung von Studien

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

Primäre Informationsquellen

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

Weitere Informationsquellen und Suchtechniken

- Anwendung weiterer Suchtechniken
 - Sichten von Referenzlisten identifizierter systematischer Übersichten

4.2.3 Selektion relevanter Studien

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

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

Selektion relevanter Studien bzw. Dokumente aus weiteren Informationsquellen

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

- Studienregister
- Referenzlisten identifizierter systematischer Übersichten

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

4.3 Informationsdarstellung und Synthese

4.3.1 Darstellung der Einzelstudien

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

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

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

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

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

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

4.3.2 Bewertung der Studienlimitationen (Verzerrungspotenzial)

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

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

4.3.3 Metaanalysen

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

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

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

4.3.4 Bewertung der Qualität der Evidenz

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

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

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

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

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

4.3.4.1 Abwertung der Qualität der Evidenz

A: Studienlimitationen

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

B: Inkonsistente (heterogene) Effekte

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

C: Indirektheit

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

D: Publikationsbias

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

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

E: Fehlende Genauigkeit der Effekte

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

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

4.3.4.2 Aufwertung der Qualität der Evidenz

A: Große Effekte

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

B: Dosis-Wirkungs-Beziehung

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

C: Confounding

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

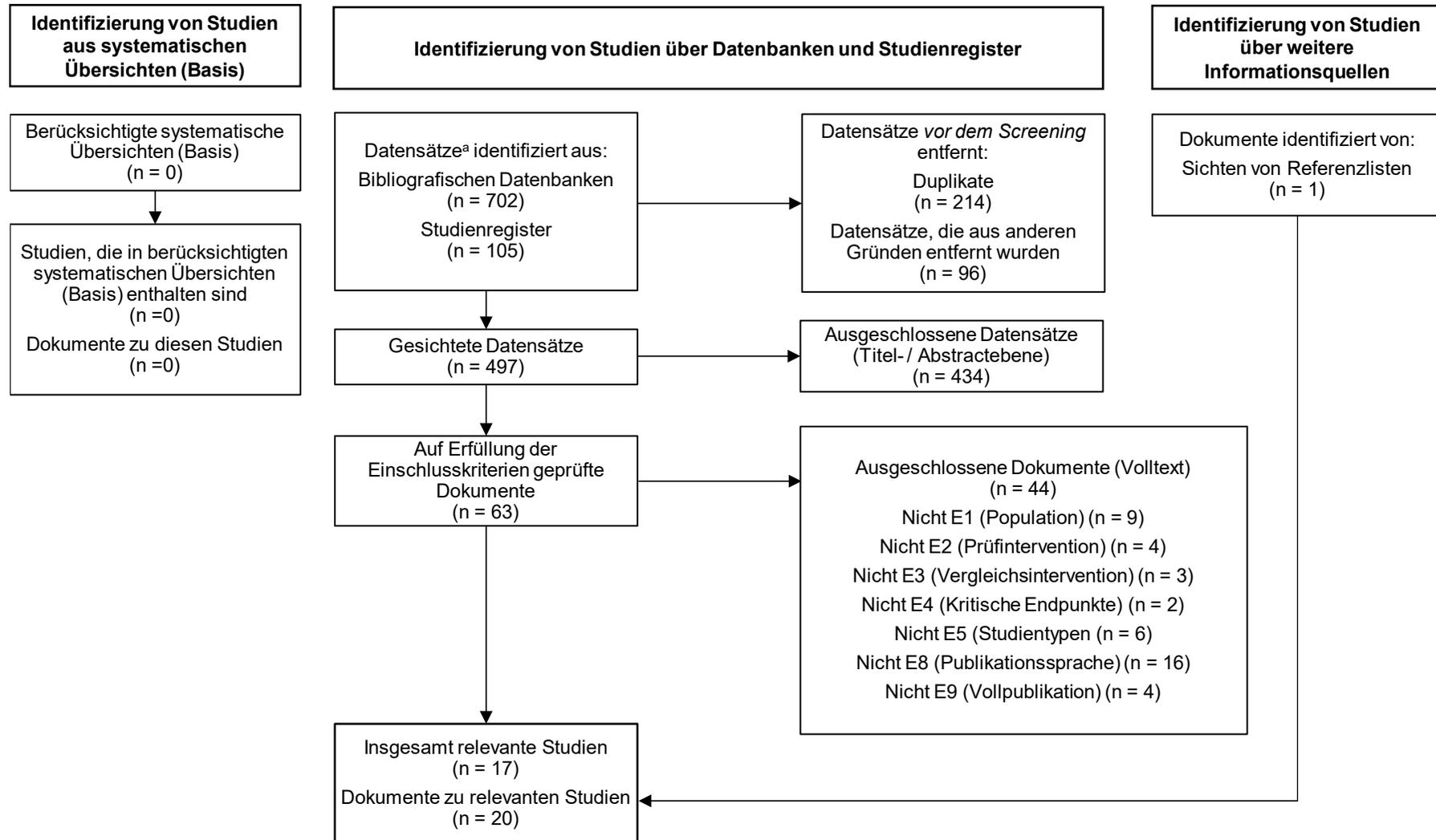
5 Ergebnisse

5.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung

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

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

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



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

Abbildung 1: Ergebnis der Informationsbeschaffung

Resultierender Studienpool

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

Tabelle 3: Studienpool der Evidenzdarstellung

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

5.2 Charakteristika der in die Evidenzdarstellung eingeschlossenen Studien

Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Studie	Intervention	Vergleich	Beide Gruppen
Rhabarber			
Wan 2014	Rhabarberpulver Zusammensetzung: k. A. Dosierung: <ul style="list-style-type: none"> ▪ 15 g 1-mal bis 2-mal täglich Applikationsform: <ul style="list-style-type: none"> ▪ enteral: nasojejunal (aufgelöst in 100 ml warmen Wasser) 	keine Intervention	Basisernährung: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Sondennahrung zu Beginn [1 kcal/ml] ▪ Wechsel zu Sondennahrung mit Ballaststoffen [1,5 kcal/ml] Zusammensetzung: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Fett: 35 % ▪ Protein: 20 % Dosierung: k. A. Energiemenge: <ul style="list-style-type: none"> ▪ am Tag 1 nach der Aufnahme: <ul style="list-style-type: none"> ▫ 25 kcal/kg ideales KG/Tag für Frauen ▫ 30 kcal/kg ideales KG/Tag für Männer Applikationsform: <ul style="list-style-type: none"> ▪ enteral Standardbehandlung: <ul style="list-style-type: none"> ▪ gastrointestinale Dekompression ▪ Somatostatin ▪ Protonenpumpenhemmer ▪ Insulin zur Kontrolle von Hyperglykämie ▪ Flüssigkeitszufuhr ▪ Ausgleich des Wasser- und Elektrolythaushaltes
IU: Internationale Einheit; k. A. keine Angabe; kcal: Kilokalorien; kJ: Kilojoule; KG: Körpergewicht			

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Tabelle 7: Charakterisierung der Studienpopulationen (mehrseitige Tabelle)

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

Tabelle 7: Charakterisierung der Studienpopulationen (mehrseitige Tabelle)

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

Tabelle 7: Charakterisierung der Studienpopulationen (mehrseitige Tabelle)

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

Tabelle 7: Charakterisierung der Studienpopulationen (mehrseitige Tabelle)

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

Tabelle 7: Charakterisierung der Studienpopulationen (mehrseitige Tabelle)

Vergleichskategorie Studie Charakteristika	Intervention	Vergleich
Olah 2002		
N	22	23
Alter [Jahre] MW (SD)	44,1 (11,1)	46,5 (13,6)
Geschlecht [w/m] %	27 / 73	26 / 74
APACHE II score MW (SD)	8,9(1,6) ^b	9,4(2,3) ^b
CRP [mg/l] MW (SD)	206,5 (119,5)	188,7 (108,3)
CT severity index Median [Min; Max]	k. A.	k. A.
Glasgow(Imrie)-Score MW (SD)	2,5 (1,3)	2,8 (1,5)
Ranson-Score	k. A.	k. A.
Studienabbrecher n (%)	k. A.	k. A.
Olah 2007		
N	33	29
Alter [Jahre] MW [Min; Max]	47,5 [19; 78]	46,0 [20; 81]
Geschlecht [w/m] %	18 / 82	14 / 86
APACHE II score MW (SD)	11.7±1.9	0.4±1.5
CRP [mg/l] MW (SD)	216,7 (98,6)	191,2 (115)
CT severity index Median [Min; Max]	k. A.	k. A.
Glasgow(Imrie)-Score innerhalb der ersten 48 h MW (SD)	2,9 (1,2)	3,1 (1,5)
Ranson-Score	k. A.	k. A.
Studienabbrecher	k. A.	k. A.
Wang 2013		
N	62	61
Alter [Jahre] MW (SE)	42,6 (13,8)	43,7 (13,7)
Geschlecht [w / m] %	48 / 52	48 / 52
APACHE II score MW (SE)	12,88 (3,19)	13,27 (2,86)
CRP	k. A.	k. A.
CT severity index MW (SE)	6,45 (1,82)	6,68 (2,18)
Glasgow(Imrie)-Score	k. A.	k. A.
Ranson-Score MW (SE)	5,08 (2,18)	4,98 (2,16)
Studienabbrecher	k. A.	k. A.

Tabelle 7: Charakterisierung der Studienpopulationen (mehrseitige Tabelle)

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

5.3 Übersicht der Endpunkte

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

Tabelle 8: Matrix der Endpunkte

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

5.4 Ergebnisse zu Endpunkten

5.4.1 Ergebnisse zum kritischen Endpunkt Mortalität

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

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

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

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

5.4.1.1 Metaanalysen

Glutamin vs. Kontrolle

Mortalität

Modell mit zufälligen Effekten - Knapp und Hartung

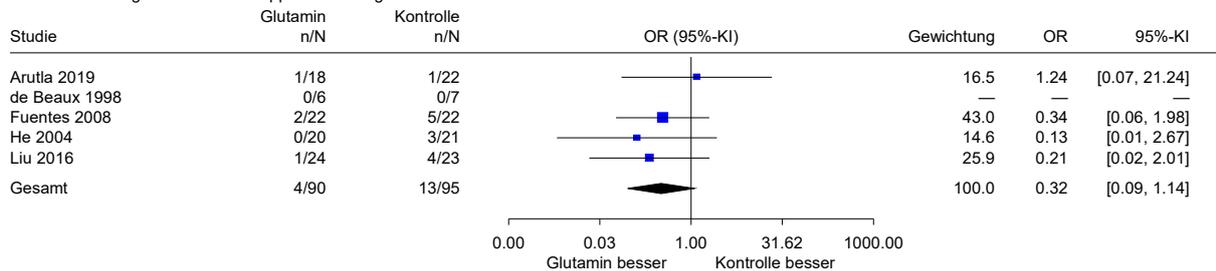


Abbildung 2: Metaanalyse, Mortalität, Glutamin vs. Kontrolle; Effektmaß: OR

Omega-3 vs. Kontrolle

Mortalität

Modell mit festem Effekt - Mantel-Haenszel

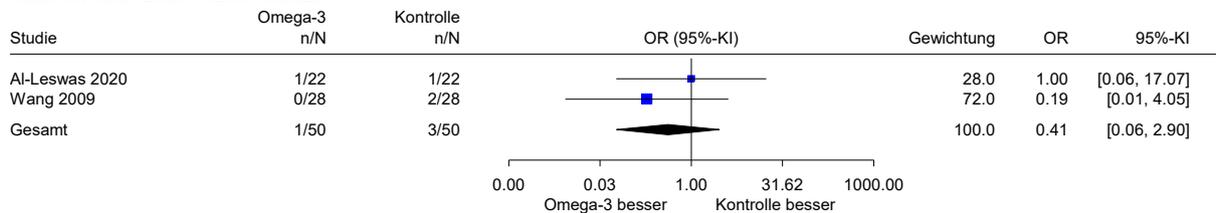


Abbildung 3: Metaanalyse, Mortalität, Omega-3-Fettsäuren vs. Kontrolle; Effektmaß: OR

Präbiotika vs. Kontrolle

Mortalität

Modell mit festem Effekt - Mantel-Haenszel

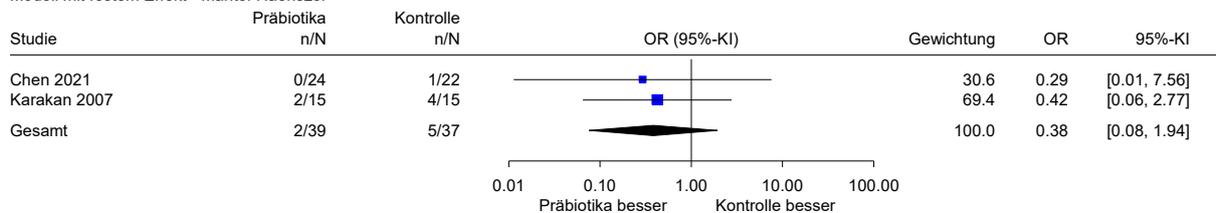
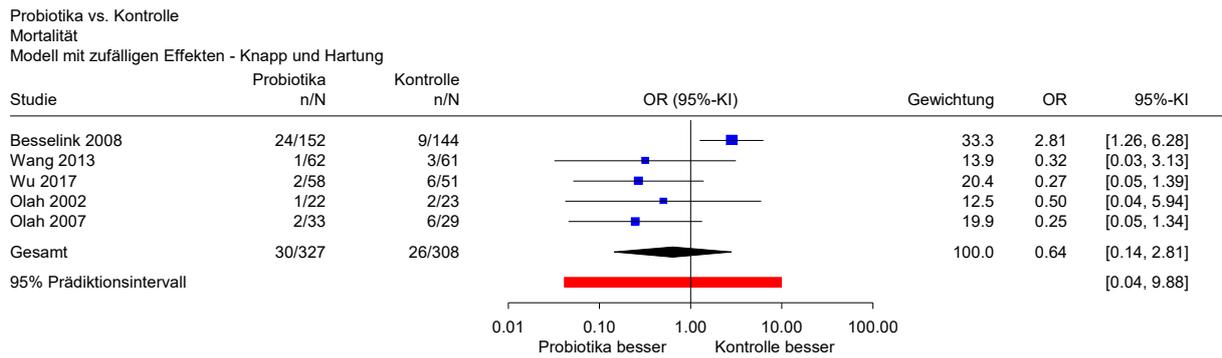


Abbildung 4: Metaanalyse, Mortalität, Präbiotika vs. Kontrolle; Effektmaß: OR



Heterogenität: $Q=12.60$, $df=4$, $p=0.013$, $I^2=68.2\%$
 Gesamteffekt: $Z\text{-Score}=-0.84$, $p=0.447$, $\text{Tau(Paule-Mandel)}=0.830$

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

5.4.2 Ergebnisse zum kritischen Endpunkt Komplikationen

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

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

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

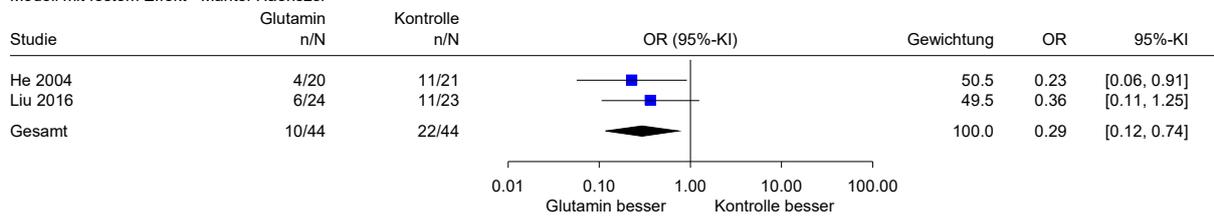
Faktoren der Qualität der Evidenz							Anzahl der Patienten und Patientinnen mit Ereignis / Anzahl der Patientinnen und Patienten		Basisrisiko ^a in %	Effekt		Qualität der Evidenz ^b
Studien-design; N	Studien-limitationen ^c	Inkon-sistenz	Indirekt-heit	Publika-tionsbias	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren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

5.4.2.1 Metaanalyse

Glutamin vs. Kontrolle

Komplikationen

Modell mit festem Effekt - Mantel-Haenszel



Heterogenität: $Q=0.25$, $df=1$, $p=0.620$, $I^2=0\%$

Gesamteffekt: $Z\text{-Score}=-2.60$, $p=0.009$

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

5.4.3 Ergebnisse zum kritischen Endpunkt Operationen

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

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

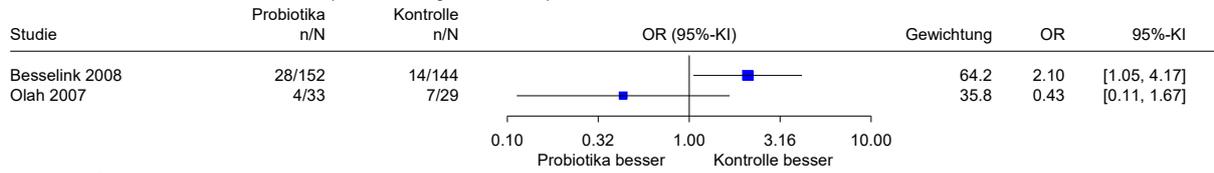
Tabelle 11: Evidenzprofil zum kritischen Endpunkt Operationen (mehreseitige Tabelle)

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

5.4.3.1 Metaanalyse

Probiotika vs. Kontrolle
 Operationen

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



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

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

5.4.4 Ergebnisse zum kritischen Endpunkt Infektionen

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

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

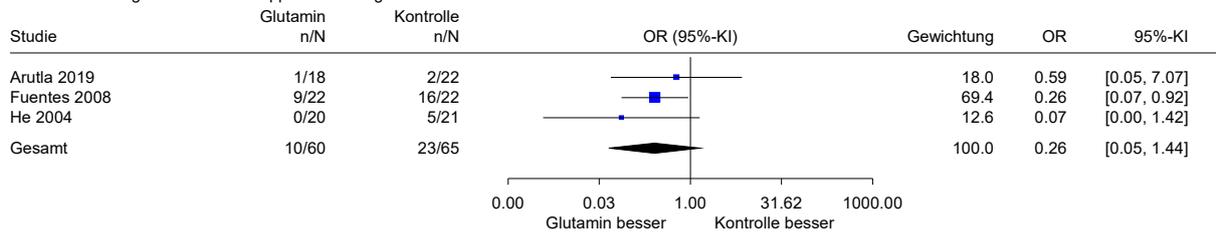
Tabelle 12: Evidenzprofil zum kritischen Endpunkt Infektionen (mehrsseitige Tabelle)

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

5.4.4.1 Metaanalyse

Glutamin vs. Kontrolle
 Infektionen

Modell mit zufälligen Effekten - Knapp und Hartung

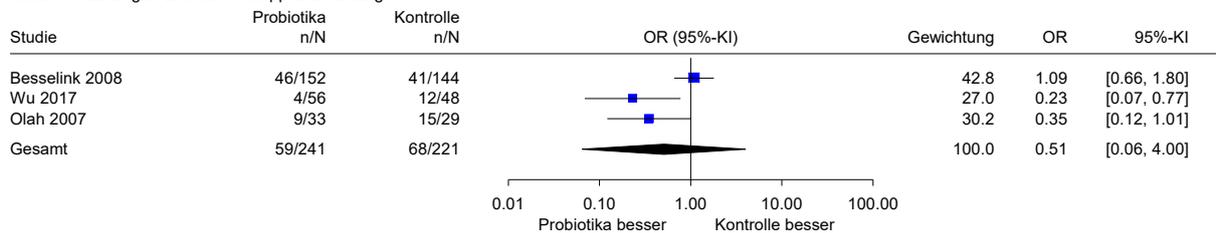


Heterogenität: $Q=1.14$, $df=2$, $p=0.564$, $I^2=0\%$
 Gesamteffekt: $Z\text{-Score}=-3.39$, $p=0.077$, $\text{Tau(Paule-Mandel)}=0$

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

Probiotika vs. Kontrolle
 Infektionen

Modell mit zufälligen Effekten - Knapp und Hartung



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

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

5.4.5 Ergebnisse zum wichtigen Endpunkt Dauer des Krankenhausaufenthaltes

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

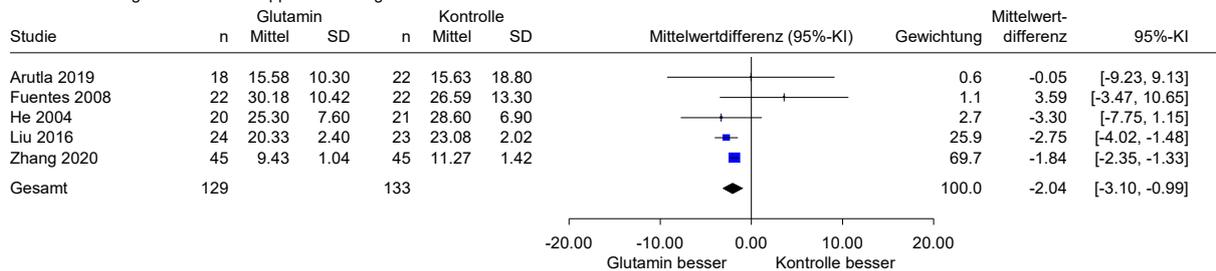
Faktoren der Qualität der Evidenz							Anzahl der Patientinnen und Patienten I; C	Effekt		Qualität der Evidenz ^b
Studien-design, N	Studien-limitationen ^c	Inkonsistenz	Indirektheit	Publikationsbias	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren		Mittelwertdifferenz [95 %-KI] ^a	Hedges' g [95 %-KI] ^a	
<i>Interpretation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

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

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

5.4.5.1 Metaanalysen

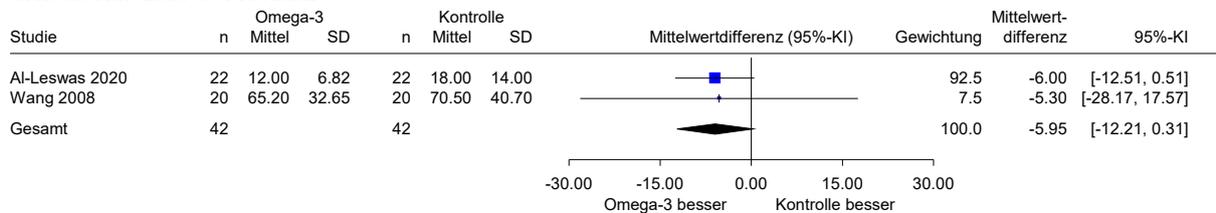
Glutamin vs. Kontrolle
 Dauer des Krankenhausaufenthaltes
 Modell mit zufälligen Effekten - Knapp und Hartung



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

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

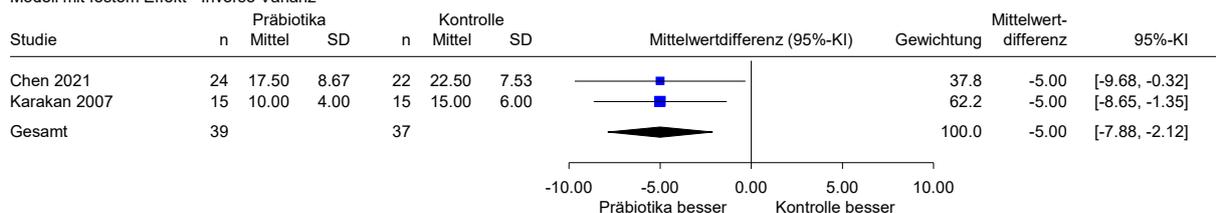
Omega-3 vs. Kontrolle
 Dauer des Krankenhausaufenthaltes
 Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz



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

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

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



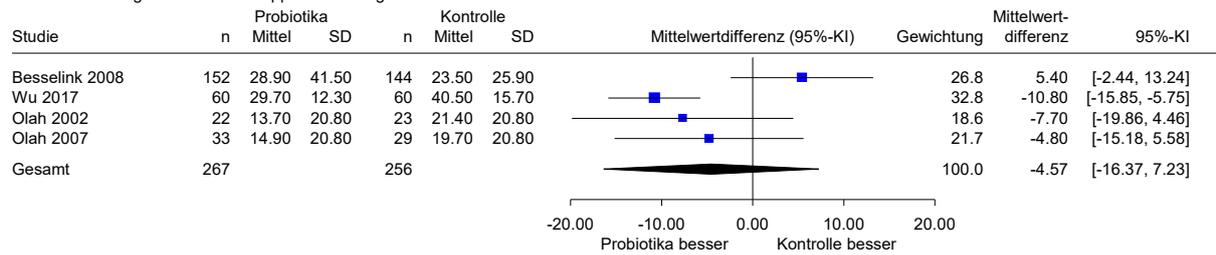
Heterogenität: $Q=0.00$, $df=1$, $p=1.000$, $I^2=0\%$
 Gesamteffekt: $Z\text{-Score}=-3.40$, $p<0.001$

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

Probiotika vs. Kontrolle

Dauer des Krankenhausaufenthaltes

Modell mit zufälligen Effekten - Knapp und Hartung

Heterogenität: $Q=11.73$, $df=3$, $p=0.008$, $I^2=74.4\%$ Gesamteffekt: Z-Score=-1.23, $p=0.305$, Tau(Paule-Mandel)=5.938

SD geschätzt bei Olah 2002 und Olah 2007

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

6 Einordnung des Arbeitsergebnisses

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

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

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

7 Literatur

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

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

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

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

8 Studienlisten

8.1 Liste der identifizierten systematischen Übersichten

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

8.2 Liste der ausgeschlossenen Publikationen mit Ausschlussgründen

Nicht E1

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

Nicht E2

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

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

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

Nicht E3

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

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

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

Nicht E4

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

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

Nicht E5

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

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

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

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

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

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

Nicht E8

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Nicht E9

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

Anhang A Bewertung der Studienlimitationen

Tabelle 14: Studienlimitationen zum Endpunkt Mortalität

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

Tabelle 15: Studienlimitationen zum Endpunkt Komplikationen

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

Tabelle 16: Studienlimitationen zum Endpunkt Operationen

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

Tabelle 17: Studienlimitationen zum Endpunkt Infektionen

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

Tabelle 18: Studienlimitationen zum Endpunkt Dauer des Krankenhausaufenthaltes

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

Anhang B Suchstrategien

B.1 Bibliografische Datenbanken

Suche nach systematischen Übersichten

1. MEDLINE

Suchoberfläche: PubMed

Es wurde folgender Filter übernommen:

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

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

2. Health Technology Assessment Database

Suchoberfläche: INAHTA

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

Suche nach Primärstudien

1. MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

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

Es wurde folgender Filter übernommen:

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

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

Suchoberfläche: Ovid

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

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

2. The Cochrane Library

Suchoberfläche: Wiley

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

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

B.2 Studienregister

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: U.S. National Institutes of Health

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

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

2. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

Anbieter: World Health Organization

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

Suchstrategie
pancreatitis with Results only