



IQWiG-Berichte – Nr. 1172

# **Ernährungsinterventionen bei chronischer Pankreatitis**

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

**Evidenzbericht**

Auftrag: V20-06E  
Version: 1.0  
Stand: 11.08.2021

# Impressum

## **Herausgeber**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## **Thema**

Ernährungsinterventionen bei chronischer Pankreatitis – Evidenzbericht zur S3-Leitlinie  
Klinische Ernährung in der Gastroenterologie – Pankreas

## **Auftraggeber**

Bundesministerium für Gesundheit

## **Datum des Auftrags**

18.12.2020

## **Interne Auftragsnummer**

V20-06E

## **Anschrift des Herausgebers**

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

Dieser Bericht wurde ohne die Beteiligung externer Sachverständiger erstellt.

Für die Inhalte des Berichts ist allein das IQWiG verantwortlich.

### **Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG**

- Kevin Rudolf
- Elke Hausner
- Corinna Kiefer
- Marc Krause
- Claudia Mischke
- Ulrike Paschen
- Sarah Thys

### **Schlagwörter**

Ernährungstherapie, Nahrungsergänzungsmittel, Pankreatitis – chronische, Systematische Übersicht

### **Keywords**

Nutrition Therapy, Dietary Supplements, Pancreatitis – Chronic, Systematic Review

# Inhaltsverzeichnis

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

<b>5</b>	<b>Ergebnisse.....</b>	<b>13</b>
5.1	Ergebnisse der Informationsbeschaffung.....	13
5.2	Charakteristika der in die Evidenzdarstellung eingeschlossenen Studien.....	15
5.3	Übersicht der Endpunkte.....	29
5.4	Ergebnisse zu Endpunkten.....	31
5.4.1	Ergebnisse zum kritischen Endpunkt Krankheitskomplikationen.....	31
5.4.1.1	Metaanalyse.....	32
5.4.2	Ergebnisse zum kritischen Endpunkt Ernährungszustand.....	33
5.4.3	Ergebnisse zum kritischen Endpunkt Schmerzen.....	36
5.4.3.1	Metaanalyse.....	39
<b>6</b>	<b>Einordnung des Arbeitsergebnisses.....</b>	<b>40</b>
<b>7</b>	<b>Literatur.....</b>	<b>42</b>
<b>8</b>	<b>Studienlisten.....</b>	<b>46</b>
8.1	Liste der identifizierten systematischen Übersichten.....	46
8.2	Liste der ausgeschlossenen Publikationen mit Ausschlussgründen.....	46
<b>Anhang A Bewertung der Studienlimitationen.....</b>		<b>53</b>
<b>Anhang B Suchstrategien.....</b>		<b>56</b>
B.1	Bibliografische Datenbanken.....	56
B.2	Studienregister.....	61

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss.....	6
Tabelle 2: Studienpool der Evidenzdarstellung .....	15
Tabelle 3: Charakteristika der in die Evidenzdarstellung eingeschlossenen Studien .....	18
Tabelle 4: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien.....	19
Tabelle 5: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den Studien.....	23
Tabelle 6: Charakterisierung der Studienpopulationen.....	28
Tabelle 7: Matrix der Endpunkte .....	30
Tabelle 8: Evidenzprofil für den Endpunkt Krankheitskomplikationen – Enzymsubstitution – binäre Auswertungen .....	31
Tabelle 9: Evidenzprofil für den Endpunkt Ernährungszustand – MCT – stetige Auswertungen .....	33
Tabelle 10: Evidenzprofil für den Endpunkt Ernährungszustand – Enzymsubstitution – binäre Auswertungen .....	35
Tabelle 11: Evidenzprofil für den Endpunkt Schmerzen – Enzymsubstitution – binäre Auswertungen .....	36
Tabelle 12: Evidenzprofil für den Endpunkt Schmerzen – Enzymsubstitution – stetige Auswertungen .....	38
Tabelle 13: Studienlimitationen zum Endpunkt Schmerzen – MCT .....	53
Tabelle 14: Studienlimitationen zum Endpunkt Schmerzen – Enzymsubstitution .....	53
Tabelle 15: Studienlimitationen zum Endpunkt Ernährungszustand – Body-Mass-Index – MCT.....	53
Tabelle 16: Studienlimitationen zum Endpunkt Ernährungszustand – Körpergewicht – MCT.....	53
Tabelle 17: Studienlimitationen zum Endpunkt Ernährungszustand – Körpergewicht – Enzymsubstitution .....	54
Tabelle 18: Studienlimitationen zum Endpunkt Ernährungszustand – Oberarmumfang (MUAC) – MCT .....	54
Tabelle 19: Studienlimitationen zum Endpunkt Ernährungszustand – Trizeps- Hautfaldendicke (TSF) – MCT .....	54
Tabelle 20: Studienlimitationen zum Endpunkt Ernährungszustand – Creatinine Height Index (CHI) – MCT .....	54
Tabelle 21: Studienlimitationen zum Endpunkt Krankheitskomplikationen – Enzymsubstitution .....	55

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Ergebnis der Informationsbeschaffung .....	14
Abbildung 2: Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse (TEAE) – Enzymsubstitution vs. Placebo (Metaanalyse) .....	32
Abbildung 3: Abdominalschmerzen (aus unerwünschten Ereignissen extrahiert) – Enzymsubstitution vs. Placebo (Metaanalyse) .....	39

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BMI	Body-Mass-Index
DGEM	Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin e. V.
DVG	Digitale-Versorgung-Gesetz
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (Bewertung von Empfehlungen, Entwicklung und Auswertung)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MCT	Medium chain triglycerides (mittelkettige Triglyceride)
PICO	Population Intervention Comparison Outcome (Akronym für Studienteilnehmer, Interventionsgruppe, Vergleichsgruppe, Endpunkt)
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)



## 1 Hintergrund

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

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

## 2 Fragestellung

Folgende Fragestellung wird untersucht:

- Darstellung der Evidenz bezüglich der Effekte gezielter Ernährungsinterventionen wie z. B. ballaststoffarme Ernährung, fettreduzierte Ernährung, Supplementation von mittelkettigen Triglyceriden (MCT) oder Enzymsubstitution im Vergleich zu keiner gezielten Ernährungsintervention bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit chronischer Pankreatitis.

### **3 Projektverlauf**

#### **3.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts**

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

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

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

#### **3.2 Methodische Änderungen im Projektverlauf**

Abschnitt 4.1.2: Aufgrund keiner relevanten Studien für die Prüfintervention „MCT“ im Vergleich zu keiner gezielten Ernährungsintervention oder Placebo wurde auch eine Studie mit einer Ernährungsberatung als Vergleichsintervention eingeschlossen.

Abschnitt 4.1.4: Aufgrund der geringen Anzahl relevanter Studien für die Prüfinerventionen „MCT“, „ballaststoffarme Ernährung“ und „fettreduzierte Ernährung“ wurden im Screeningprozess auch retrospektive vergleichende Kohortenstudien berücksichtigt.

Abschnitt 4.1.5: Aufgrund der geringen Anzahl relevanter Studien wurden auch Studien eingeschlossen, die die Rekrutierung und Endpunkterhebung im klinischen Setting durchführten, solange die Behandlung im ambulanten Setting stattfand. Dagegen wurden wie geplant keine Studien eingeschlossen, die in einem rein klinischen Setting stattfanden.

Abschnitt 4.1.6: Aufgrund der geringen Anzahl relevanter Studien wurden auch solche ohne eine Nachbeobachtungszeit von mindestens 3 Monaten eingeschlossen.

## **4 Methoden**

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

### **4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien**

#### **4.1.1 Population**

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

#### **4.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention**

Die zu prüfenden Interventionen stellten die Behandlung mit gezielten Ernährungsinterventionen dar. Dazu gehörten insbesondere folgende Interventionen:

- ballaststoffarme Ernährung
- fettreduzierte Ernährung
- Supplementation von MCT
- Enzymsubstitution

Als Vergleichsintervention galt keine gezielte Ernährungsintervention oder Placebo. Als Vergleichsintervention bei der Supplementation von MCT galt auch eine Ernährungsberatung.

#### **4.1.3 Endpunkte**

Die Darstellung der Evidenzgrundlage für die Anwendung gezielter Ernährungsinterventionen erfolgte anhand von Endpunkten, die durch die Leitliniengruppe festgelegt und hinsichtlich ihrer Bedeutung für Patientinnen und Patienten mit chronischer Pankreatitis der Kategorie „kritisch für die Entscheidung“ zugeordnet worden waren:

- Krankheitskomplikationen
- Ernährungszustand
- Schmerzen
- Lebensqualität

#### **4.1.4 Studientypen**

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

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

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

1. RCTs,
2. quasirandomisierte kontrollierte Studien,
3. prospektive vergleichende Kohortenstudien.

Falls weder RCTs noch quasirandomisierte kontrollierte Studien oder prospektiv vergleichende Kohortenstudien in ausreichender Zahl und / oder Qualität vorlagen, wurden die folgenden Studientypen schrittweise eingeschlossen:

4. retrospektive vergleichende Kohortenstudien mit zeitlich paralleler Kontrollgruppe,
5. retrospektive vergleichende Kohortenstudien mit nicht zeitlich paralleler Kontrollgruppe.

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

#### **4.1.5 Setting**

Eingeschlossen wurden Studien, die im ambulanten Setting durchgeführt wurden. Es wurden auch Studien eingeschlossen, die die Rekrutierung und Endpunkterhebung im klinischen Setting durchführten, solange die Behandlung im ambulanten Setting stattfand.

#### **4.1.6 Studiendauer**

Hinsichtlich der Studiendauer bestanden keine Einschränkungen.

#### **4.1.7 Publikationssprache**

Die Publikation musste in deutscher oder englischer Sprache verfasst sein.

#### **4.1.8 Publikationszeitraum**

Hinsichtlich des Publikationszeitraums bestand keine Einschränkung.

#### **4.1.9 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss**

In der folgenden Tabelle 1 sind die Kriterien aufgelistet, die Studien erfüllen sollten, um in die Evidenzdarstellung eingeschlossen zu werden.

Tabelle 1: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss

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

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

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

## 4.2 Informationsbeschaffung

### 4.2.1 Fokussierte Informationsbeschaffung von systematischen Übersichten

Parallel zur Erstellung der Projektskizze erfolgte eine Recherche nach systematischen Übersichten in der Datenbank MEDLINE (umfasst auch die Cochrane Database of Systematic Reviews), HTA Database sowie auf den Websites des National Institute for Health and Care Excellence (NICE) und der Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ). Die Suchen wurden auf das Publikationsdatum ab 2016 eingeschränkt. Die Suche fand am 19.03.2021 statt. Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Anhang B.

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

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

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

#### **4.2.2 Fokussierte Informationsbeschaffung von Studien**

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

##### **Primäre Informationsquellen**

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

##### **Weitere Informationsquellen und Suchtechniken**

- Anwendung weiterer Suchtechniken
  - Sichten von Referenzlisten identifizierter systematischer Übersichten

#### **4.2.3 Selektion relevanter Studien**

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

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

Personen unabhängig voneinander. Diskrepanzen wurden durch Diskussion zwischen beiden aufgelöst.

### **Selektion relevanter Studien bzw. Dokumente aus weiteren Informationsquellen**

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

- Studienregister
- Referenzlisten identifizierter systematischer Übersichten

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

## **4.3 Informationsdarstellung und Synthese**

### **4.3.1 Darstellung der Einzelstudien**

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

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

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

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

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



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

#### **4.3.2 Bewertung der Studienlimitationen (Verzerrungspotenzial)**

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

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

#### **4.3.3 Metaanalysen**

Die geschätzten Effekte und Konfidenzintervalle aus den Studien wurden mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt. Anschließend wurde die Heterogenität des Studienpools anhand des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität [9] untersucht. Ergab der Heterogenitätstest ein statistisch nicht signifikantes Ergebnis ( $p \geq 0,05$ ), wurde davon ausgegangen, dass die Schätzung eines gemeinsamen (gepoolten) Effekts sinnvoll ist. Im Fall von mindestens 5 Studien erfolgte die Metaanalyse mithilfe des Modells mit zufälligen Effekten nach der Methode von Knapp und Hartung unter Verwendung des Heterogenitätsschätzers nach Paule und Mandel [10]. Als Ergebnis wurde der gemeinsame Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt. Weil die Heterogenität im Fall weniger Studien nicht verlässlich geschätzt werden kann, wurden bei 4 oder weniger Studien gegebenenfalls Modelle mit festem Effekt verwendet. Waren in einer Metaanalyse nur 2 Studien enthalten, so wurde aus pragmatischen Gründen regelhaft ein Modell mit festem Effekt gewählt, wenn keine deutlichen Gründe dagegensprachen. Bei 3 und 4 Studien erfolgte vorzugsweise eine Metaanalyse nach der Methode von Knapp und Hartung, sofern das Konfidenzintervall informativ war und kein Widerspruch zu einer qualitativen Zusammenfassung bestand. Andernfalls wurde ein Modell mit festem Effekt verwendet, wenn keine deutlichen Gründe dagegensprachen. War ein Modell mit festem Effekt nicht vertretbar, blieb es bei der Schätzung nach Knapp und Hartung.

Ergab der Heterogenitätstest ein statistisch signifikantes Ergebnis ( $p < 0,05$ ), wurde untersucht, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise verursachen. Dazu zählten methodische und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren. Konnte die Heterogenität durch diese Faktoren erklärt werden, wurde das Poolen der Effekte ggf. auf Subgruppen beschränkt [11]. Konnte die Heterogenität nicht erklärt werden, so wurde, sofern möglich, ebenfalls ein gemeinsamer (gepoolter) Effekt berechnet. Dabei ist zu beachten, dass ein gepoolter Effekt bei bedeutsamer Heterogenität möglicherweise nicht sinnvoll interpretierbar ist. Von der Berechnung eines gepoolten Effekts wurde abgesehen, falls sich die Konfidenzintervalle der

eingehenden Studien nur gering oder gar nicht überlappten und gleichzeitig die Effektschätzungen der Studien in unterschiedliche Richtungen wiesen.

#### 4.3.4 Bewertung der Qualität der Evidenz

Alle für den Evidenzbericht relevanten Ergebnisse wurden hinsichtlich der Beeinflussung durch Studienlimitationen, des Risikos von Publikationsbias, der Genauigkeit und Konsistenz der Effekte, der Übertragbarkeit und ggf. der Aspekte zur Aufwertung der Qualität der Evidenz überprüft. Für jeden für die Entscheidung kritischen Endpunkt wurde eine endpunktbezogene studienübergreifende Aussage zur Qualität der Evidenz in 4 Abstufungen bezüglich der jeweiligen Aussagesicherheit getroffen und diese in eine der Stufen hohe, moderate, niedrige und sehr niedrige Qualität der Evidenz entsprechend der GRADE-Guideline eingeteilt [12,13]:

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

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

Ergebnissen aus RCTs wird im 1. Bewertungsschritt eine hohe, Ergebnissen aus Beobachtungsstudien eine geringe Qualität der Evidenz attestiert [12]. Von dieser rein designbedingten Einschätzung ausgehend, wurde bei Studienlimitationen, einem Risiko von Publikationsbias, fehlender Genauigkeit der Effekte, inkonsistenten Effekten oder eingeschränkter Übertragbarkeit die Qualität der Evidenz abgewertet und bei (sehr) großen Effekten, einer Dosis-Wirkungs-Beziehung oder, wenn die Berücksichtigung aller potenziellen Confounder zu einer Effekterhöhung / Verstärkung des beobachteten Ergebnisses führen würde, aufgewertet. Unterstützend für diese Bewertungsschritte sollten Sensitivitätsanalysen durchgeführt werden. Alle Ab- und Aufwertungen der Qualität der Evidenz wurden durch Fußnoten gekennzeichnet.

##### 4.3.4.1 Abwertung der Qualität der Evidenz

###### A: Studienlimitationen

Die Qualität der Evidenz wurde aufgrund von schwerwiegenden oder sehr schwerwiegenden Studienlimitationen um 1 oder 2 Stufen abgewertet, wenn starke Limitierungen in einem oder mehreren der in Abschnitt 4.3.2 genannten Kriterien das Vertrauen in die Effektschätzung beeinträchtigten. Die endpunktbezogene studienübergreifende Bewertung der Studienlimitationen erfolgte unter Berücksichtigung des Einflusses der einzelnen Studien auf die

Effektschätzung für jeden Endpunkt. Gründe für eine Abwertung wurden transparent beschrieben [14].

### **B: Inkonsistente (heterogene) Effekte**

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

### **C: Indirektheit**

Die Qualität der Evidenz wurde bei starken oder sehr starken Einschränkungen der Übertragbarkeit um 1 oder 2 Stufen abgewertet. Eine eingeschränkte Übertragbarkeit konnte auf Abweichungen zwischen dem PICO und den Einschlusskriterien der Studien basieren [15].

### **D: Publikationsbias**

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

Kriterien für die Annahme eines Publikationsbias umfassten eine Evidenzgrundlage, welche vorrangig auf kleinen Studien und wenigen Ereignissen beruhte, einen beobachteten Zusammenhang zwischen Größe der Effektschätzung und Studiengröße (oder Genauigkeit der Effekte) zeigte, Studienabbrüche auf der Grundlage von hohen Effektschätzungen aufwies oder Auffälligkeiten in der gesichteten Datenlage erkennen ließ [16].

### **E: Fehlende Genauigkeit der Effekte**

Die Qualität der Evidenz wurde wegen geringer oder sehr geringer Genauigkeit der Effekte um 1 oder 2 Stufen abgewertet. Maßgeblich hierfür war neben der Lage und Breite des 95 %-Konfidenzintervalls auch die Wahl des Metaanalysemodells (zufällige Effekte oder fester Effekt) (siehe Abschnitt 4.3.3). Außerdem konnten sehr kleine Fallzahlen zu einer Abwertung wegen fehlender Genauigkeit führen [17]. Bei ausreichender Patientenzahl wurde regelhaft nicht abgewertet, wenn der Nulleffekt nicht vom Konfidenzintervall des gepoolten Effekts überlappt wird.

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

#### **4.3.4.2 Aufwertung der Qualität der Evidenz**

##### **A: Große Effekte**

Die Qualität der Evidenz sollte in methodisch guten, nicht randomisierten Interventionsstudien bei großen bzw. sehr großen Effekten um 1 oder 2 Stufen aufgewertet werden. Eine Aufwertung um 1 Stufe war bei großen Effekten möglich, wenn beispielsweise das relative Risiko zwischen 2 und 5 bzw. zwischen 0,2 und 0,5 lag, ohne dass plausible Confounder diesen Effekt verringern konnten. Eine Aufwertung um 1 weitere Stufe konnte bei sehr großen Effekten erfolgen, wenn beispielsweise das relative Risiko über 5 bzw. unter 0,2 lag, keine relevanten Verzerrungsrisiken vorlagen und die Effekte präzise (mit hinreichend schmalen Konfidenzintervallen) geschätzt werden konnten [18].

##### **B: Dosis-Wirkungs-Beziehung**

Die Qualität der Evidenz sollte bei einer Dosis-Wirkungs-Beziehung aufgewertet werden [18].

##### **C: Confounding**

Die Qualität der Evidenz sollte bei einer möglichen Verstärkung des beobachteten Ergebnisses bei Berücksichtigung aller potenziellen Confounder oder Verzerrungsquellen aufgewertet werden [18].

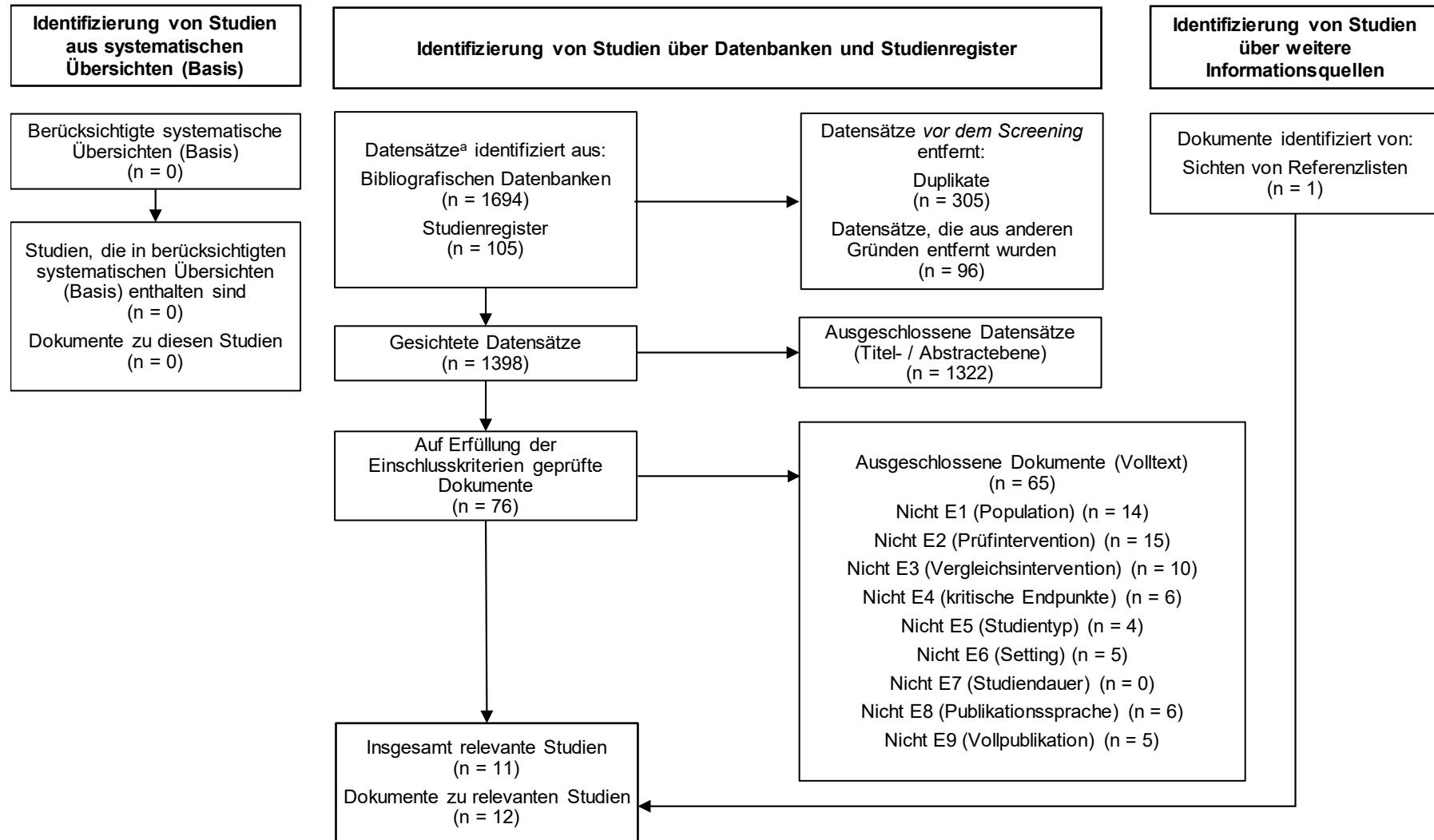
## **5 Ergebnisse**

### **5.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung**

Von den 4 identifizierten systematischen Übersichten (siehe Abschnitt 8.1) wurde keine systematische Übersicht als ausreichend aktuell und hochwertig bewertet und zum Zweck der Identifizierung von Studien berücksichtigt.

Abbildung 1 zeigt das Ergebnis der Informationsbeschaffung inklusive Studienselektion gemäß den Kriterien für den Studieneinschluss. Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken (letzte Suche am 12.04.2021) und für die Suche in Studienregistern (letzte Suche am 15.04.2021) sind in Anhang B dargestellt.

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



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

Abbildung 1: Ergebnis der Informationsbeschaffung

## Resultierender Studienpool

Durch die verschiedenen Rechenschritte konnten insgesamt 11 relevante Studien identifiziert werden (siehe auch Tabelle 2). Für die Prüfindervention „MCT“ wurde 1 RCT, jedoch keine relevanten Non-RCTs identifiziert. Für die Prüfinderventionen „ballaststoffarme Ernährung“ und „fettreduzierte Ernährung“ wurden weder relevante RCTs noch relevante Non-RCTs identifiziert.

Tabelle 2: Studienpool der Evidenzdarstellung

Studie	Verfügbare Dokumente	
	Vollpublikation (in Fachzeitschriften)	Ergebnisbericht aus Studienregistern
<b>MCT</b>		
Singh 2008	ja [19]	nein
<b>Enzymsubstitution – paralleles Design</b>		
Forest Laboratories 2009 <sup>a</sup>	nein	ja [20]
O’Keefe 2001 <sup>b</sup>	ja [21]	nein
Safdi 2006	ja [22]	nein
Solvay Pharmaceuticals 2009 <sup>a</sup>	nein	ja [23,24]
Thorat 2012	ja [25]	nein
van Hoozen 1997	ja [26]	nein
<b>Enzymsubstitution – Cross-over-Design</b>		
Isaksson 1983 <sup>b</sup>	ja [27]	nein
Malesci 1995	ja [28]	nein
Mössner 1992	ja [29]	nein
Slaff 1984 <sup>b</sup>	ja [30]	nein
a. Autorenschaft und Publikationsdatum aufgrund fehlender Vollpublikation unklar, daher Sponsor und Studienabschlussdatum für die Studienbezeichnung genutzt		
b. in der Evidenzdarstellung nicht berücksichtigt aufgrund nicht verwertbarer Endpunktdaten		

## 5.2 Charakteristika der in die Evidenzdarstellung eingeschlossenen Studien

3 der 11 eingeschlossenen Studien wurden bei der Evidenzdarstellung nicht berücksichtigt, da sie keine verwertbaren Ergebnisse lieferten (siehe auch Tabelle 7):

In O’Keefe 2001 wurde für den Endpunkt Schmerzen ausschließlich darauf hingewiesen, dass die Enzymsubstitution keinen signifikanten Effekt auf die Schmerzintensität hatte. Für den Endpunkt Krankheitskomplikationen wurde in dieser Studie keine Gesamtzahl der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse berichtet.

In Isaksson 1983 wurden für den Endpunkt Schmerzen keine Ergebnisse eines Gruppenvergleichs zwischen Intervention und Placebo dargestellt. Stattdessen wird darauf hingewiesen, dass unterschiedliche Ergebnisse für „good responders“ und „poor responders“ vorliegen; die Kriterien für die Einordnung in eine der beiden Gruppen sind jedoch unklar. Die

Ergebnisse für den Endpunkt Ernährungszustand (Veränderung des Körpergewichts) wurden aufgrund der geringen Interventionsdauer von 1 Woche nicht berücksichtigt. Für den Endpunkt Krankheitskomplikationen wurde wiederum keine Gesamtzahl behandlungsbedingter unerwünschter Ereignisse berichtet.

In Slaff 1984 wurden für den Endpunkt Schmerzen keine Ergebnisse eines prädefinierten Gruppenvergleichs zwischen Intervention und Placebo dargestellt. Stattdessen wurde lediglich eine selektive post hoc-Subgruppenanalyse für Patientinnen und Patienten mit milder bis moderater chronischer Pankreatitis, die einen Schmerznachlass im Studienzeitraum erfahren haben, abgebildet.

Eine weitere Darstellung dieser Studien erfolgt ausschließlich in der Matrix der Endpunkte (siehe Tabelle 7).

### **Studiendesign und Studienpopulationen**

In diesem Abschnitt werden die 8 eingeschlossenen Studien mit verwertbaren Daten einschließlich der wesentlichen Ein- und Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten (Tabelle 5) sowie die Studienpopulationen (Tabelle 6) charakterisiert.

#### ***Studiencharakteristika***

Eine Übersicht der Charakteristika der Studien ist in Tabelle 3 dargestellt.

Die eingesetzten Pankreasenzympräparate variierten zwischen allen Studien hinsichtlich der Dosierung und des Gehalts an Lipase, Amylase und Protease, sodass sich die jeweils zugeführte Enzymmenge pro Tag in den Studien unterscheidet (siehe Tabelle 4).

In allen 7 Studien mit einer Enzymsubstitution als Prüfintervention fand eine Run-in-Phase statt. Die Run-in-Phasen dauerten in 6 der 7 Studien 5 bis 14 Tage, bei van Hoozen 1997 hingegen 28 Tage. Bei Mössner 1992 durften in der Run-in-Phase 9 Tage vor Beginn der Studie keine Pankreasenzyme mehr eingenommen werden. Bei Malesci 1995 durften mindestens 1 Woche vor Studienbeginn keine Pankreasenzyme und Anticholinergika eingenommen werden. Ebenso musste bei Malesci 1995 und Safdi 2006 die Einnahme von Medikamenten mit Einfluss auf die Magensäuresekretion mindestens 1 (Malesci 1995) bzw. 2 (Safdi 2006) Wochen vor Studienbeginn ausgesetzt werden. Dagegen wurden diese Medikamente bei Forest Laboratories 2009 und van Hoozen 1997 explizit als Begleittherapie und bei Thorat 2012 bei individuellem Bedarf als Begleittherapie eingesetzt. Bei Thorat 2012 wurde in Woche 1 der 2-wöchigen Run-in-Phase die Einnahme von Pankreasenzymen ausgesetzt, die jedoch in Woche 2 bis zum Beginn der Interventionsphase fortgeführt werden durfte. Bei van Hoozen 1997 erhielten die Patientinnen und Patienten beider Gruppen in der Run-in-Phase 4 Wochen lang Pankreasenzyme. In den beiden Studienregistereinträgen wird ebenfalls von einer 5-tägigen Placebo-Run-in-Phase (Solvay Pharmaceuticals 2009) bzw. von einer 6- bis 7-tägigen Wash-out-Phase (Forest Laboratories 2009) berichtet, jedoch ohne explizit anzugeben, welche Medikamente in diesen Phasen eingenommen bzw. ausgesetzt werden sollten.



In den beiden Cross-over-Studien (Malesci 1995, Mössner 1992) wurde keine Wash-out-Phase zwischen dem Wechsel von einer Behandlung zur anderen durchgeführt.

Die in Singh 2008 als Vergleich genutzte Ernährungsberatung beinhaltete Informationen zu einer ausgewogenen Ernährung unter Berücksichtigung aller Lebensmittelgruppen (Standardernährung).

Tabelle 3: Charakteristika der in die Evidenzdarstellung eingeschlossenen Studien

Studie	Studien- design	Patientenzahl (randomisiert) N	Intervention	Vergleich	Ort und Zeitraum der Durchführung	Interventions- dauer; Dauer der Nachbeobachtung
<b>MCT</b>						
Singh 2008	RCT	I: 31 C: 29	MCT-angereicherte Trinknahrung <sup>a</sup>	Ernährungs- beratung <sup>a</sup>	Indien; 2000 bis 2003	3 Monate; keine
<b>Enzymsubstitution – paralleles Design</b>						
Forest Laboratories 2009	RCT <sup>b</sup>	I:30 C:20	Pankreasenzyme	Placebo	USA, Kanada, Polen, Slowakei; 2007 bis 2009	6 bis 7 Tage; keine
Safdi 2006	RCT <sup>b</sup>	I:13 C:14	Pankreasenzyme	Placebo	USA <sup>c</sup> ; k. A.	14 Tage; keine
Solvay Pharmaceuticals 2009	RCT <sup>b</sup>	I:25 C:29	Pankreasenzyme	Placebo	Bulgarien, Polen, Russland, Serbien, Ukraine, USA; 2007 bis 2008	7 Tage; keine
Thorat 2012	RCT <sup>b</sup>	I:34 C:28	Pankreasenzyme	Placebo	Indien; 2008 bis 2010	7 Tage; keine
van Hoozen 1997	RCT	I:5 C:6	Pankreasenzyme	Placebo	USA <sup>c</sup> ; 1991 bis 1993	28 Tage; keine
<b>Enzymsubstitution – Cross-over-Design</b>						
Malesci 1995	RCT	26 <sup>d</sup>	Pankreasenzyme	Placebo	Italien <sup>c</sup> ; k. A.	4 Monate; keine
Mössner 1992	RCT <sup>b</sup>	47 <sup>d</sup>	Pankreasenzyme	Placebo	Deutschland <sup>c</sup> ; 2 Jahre	14 Tage; keine

a. Die Patientinnen und Patienten in beiden Gruppen erhielten zusätzlich Pankreasenzyme.

b. multizentrische RCT

c. keine Angaben zum Ort der Durchführung, jedoch Autorengruppe in dem jeweiligen Land verortet

d. Die Studie wurde im Cross-over-Design durchgeführt. Die Stichprobe wurde in Gruppen aufgeteilt, welche sowohl Prüfintervention als auch Vergleichsintervention in unterschiedlicher Reihenfolge erhielten.

C: Vergleichsgruppe; I: Prüfinterventionsgruppe; k. A.: keine Angaben; MCT: mittelkettige Triglyceride; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Tabelle 4: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich	Beide Gruppen
<b>MCT</b>			
Singh 2008	Bestimmung des Energiedefizits und darauf basierende Gabe einer MCT-angereicherten Trinknahrung  Zusammensetzung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ pro 250 ml Portion (250 kcal) <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ 33 % Fett (davon 25 % als MCT)</li> <li>▫ 51 % Kohlenhydrate</li> <li>▫ 16 % Proteine</li> </ul> </li> </ul>	Bestimmung des Energiedefizits und darauf basierende Ernährungsberatung  Inhalte: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Erhöhung der Nahrungszufuhr durch kleine, regelmäßige Portionen selbst zubereiteter Speisen bestehend aus allen Lebensmittelgruppen</li> <li>▪ keine Empfehlung eines bestimmten Öls</li> <li>▪ Diätplan für die benötigte Kalorienmenge</li> <li>▪ empfohlene Zusammensetzung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ 25–30 % Fett</li> <li>▫ 60 % Kohlenhydrate</li> <li>▫ 10–15 % Proteine</li> </ul> </li> </ul>	Pankreasenzyme  Zusammensetzung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ pro magensaftresistente Mikrokapsel <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Lipase: 8000 USP</li> <li>▫ Amylase: 30 000 USP</li> <li>▫ Protease: 30 000 USP</li> </ul> </li> </ul> Dosierung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 3x täglich 4 Kapseln</li> </ul>
<b>Enzymsubstitution – paralleles Design</b>			
Forest Laboratories 2009	Pankreasenzyme  Zusammensetzung: k. A. <sup>a</sup>	Placebo	Dosierung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 22 Kapseln pro Tag <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ 6 Kapseln pro Mahlzeit</li> <li>▫ je 2 Kapseln zu 2 von 3 Snacks</li> </ul> </li> </ul> weitere Medikation: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Fortsetzung von Protonenpumpen-Inhibitoren gemäß individueller Dosierung vor der Studie oder Omeprazol 20 mg 1 x täglich</li> </ul>

Tabelle 4: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich	Beide Gruppen
Safdi 2006	<p>Pankreasenzyme</p> <p>Zusammensetzung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ pro magensaftresistente Mini-Mikroretardkapsel <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Lipase: 10 000 USP</li> <li>▫ Amylase: 33 200 USP</li> <li>▫ Protease: 37 500 USP</li> </ul> </li> </ul>	Placebo	<p>Dosierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 4 Kapseln pro Mahlzeit</li> <li>▪ 2 Kapseln pro Snack</li> </ul> <p>weitere Medikation:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Aussetzen vorheriger Medikation (mind. 2 Wochen vor Studienbeginn), die die Magensäuresekretion, die Magenentleerungszeit oder die Gallensekretion beeinflusst, oder Mittel, die die Stuhlfrequenz verändert</li> </ul> <p>Ernährung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Einnahme von jeweils mindestens 100 g Fett an 6 „high-fat diet days“</li> </ul>
Solvay Pharmaceuticals 2009	<p>Pankreasenzyme</p> <p>Zusammensetzung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ pro Retardkapsel <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Pankreasenzyme 12 000 units<sup>b</sup></li> </ul> </li> </ul>	Placebo	<p>Dosierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 6 Kapseln pro Mahlzeit (3 pro Tag)</li> <li>▪ 3 Kapseln pro Snack (2 pro Tag)</li> </ul> <p>weitere Medikation: k. A.</p>

Tabelle 4: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich	Beide Gruppen
Thorat 2012	<p>Pankreasenzyme</p> <p>Zusammensetzung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ pro magensaftresistente Mini-Mikrokapsel <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Lipase: 40 000 PhEur U</li> <li>▫ Amylase: k. A.</li> <li>▫ Protease: k. A.</li> </ul> </li> </ul>	Placebo	<p>Dosierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 2 Kapseln pro Mahlzeit (3 pro Tag)</li> <li>▪ 1 Kapsel pro Snack (2 bis 3 pro Tag)</li> </ul> <p>weitere Medikation:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Bei Bedarf: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ H<sub>2</sub>-Rezeptorantagonisten</li> <li>▫ Antazida</li> <li>▫ Sucralfat</li> <li>▫ Protonenpumpen-inhibitoren</li> <li>▫ Prostaglandine</li> <li>▫ Anticholinergika</li> <li>▫ Somatostatin</li> <li>▫ Medikamente, die auf die Magenentleerung wirken</li> <li>▫ Medikamente, die die Gallensekretion beeinträchtigen</li> <li>▫ Medikamente, die die Studie oder das Studienmedikament nicht beeinträchtigen</li> </ul> </li> </ul>
van Hoozen 1997	<p>Pankreasenzyme</p> <p>Zusammensetzung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ pro magensaftresistente Mikrokapsel und Mini-Mikrokapsel <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Lipase: 8000 USP</li> <li>▫ Amylase: 30 000 USP</li> <li>▫ Protease: 13 000 USP</li> </ul> </li> </ul>	Placebo	<p>Dosierung in Abhängigkeit der täglichen Stuhlfettausscheidung zu Studienbeginn:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 30 g: 4 Kapseln pro Tag</li> <li>▪ 40 g: 7 Kapseln pro Tag</li> <li>▪ 50 g: 8 Kapseln pro Tag</li> <li>▪ 60 g: 11 Kapseln pro Tag</li> <li>▪ 70 g: 12 Kapseln pro Tag</li> </ul> <p>weitere Medikation:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ H<sub>2</sub>-Rezeptorantagonisten</li> <li>▪ Multivitaminpräparat (Zenate; bei Vitamindefizit)</li> </ul>

Tabelle 4: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich	Beide Gruppen
<b>Enzymsubstitution – Cross-over-Design</b>			
Malesci 1995	Pankreasenzyme  Zusammensetzung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ pro magensaftresistente Mikrokapsel</li> <li>▫ Lipase: 13 000 USP</li> <li>▫ Amylase: 43 570 USP</li> <li>▫ Protease: 34 375 USP</li> </ul>	Placebo	Dosierung: 4 x täglich (zu den Mahlzeiten und vor dem Zubettgehen) 4 Kapseln  weitere Medikation: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Aussetzen vorheriger Medikation (mind. 1 Woche vor Studienbeginn):</li> <li>▫ Pankreasenzyme</li> <li>▫ H<sub>2</sub>-Rezeptorantagonisten</li> <li>▫ Antazida</li> <li>▫ Anticholinergika</li> </ul>
Mössner 1992	Pankreasenzyme  Zusammensetzung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ pro magensaftresistente Mikrokapsel</li> <li>▫ Lipase: 20 000 PhEur U</li> <li>▫ Amylase: 18 000 PhEur U</li> <li>▫ Protease: 1000 PhEur U</li> </ul>	Placebo	Dosierung: 5x täglich 2 Kapseln  weitere Medikation: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Aussetzen vorheriger Einnahme von Pankreasenzymen (mind. 9 Tage vor Studienbeginn)</li> </ul>
a. Die Enzymmenge wird im Studienregistereintrag nicht angegeben. Laut RxList [31] ergibt sich folgende Zusammensetzung: Lipase: 16 000 USP, Amylase: 60 000 USP, Protease: 60 000 USP. b. Die Enzymmenge wird im zweiten Studienregistereintrag [24] mit 24 000 units angegeben. Zudem ist unklar, auf welche Einheiten (USP oder PhEur U) sich die Angaben beziehen. k. A.: keine Angaben; kcal: Kilokalorien; MCT: mittelkettige Triglyceride; PhEur U: European Pharmacopoeia units; USP: United States Pharmacopoeia units			

Tabelle 5: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den Studien (mehreseitige Tabelle)

Studie	Diagnosestellung der Grunderkrankung	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
<b>MCT</b>			
Singh 2008	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Diagnose CP vermutet bei:               <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ rezidivierenden oder chronischen Abdominalschmerzen</li> <li>▫ und / oder Vorhandensein von Diabetes mellitus</li> <li>▫ und / oder Steatorrhoe</li> </ul> </li> <li>▪ Diagnose bestätigt durch:               <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Nachweis von Pankreas-kalk</li> <li>▫ und / oder duktalem Veränderungen in Form von Unregelmäßigkeiten, Erweiterung</li> <li>▫ und / oder Strikturen des Pankreasganges in bildgebenden Untersuchungen (Ultraschall, CT und / oder ERCP / MRCP)</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ernährungszustand               <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ BMI &lt; 18,5 kg/m<sup>2</sup></li> <li>▫ oder krankheitsbedingter signifikanter Gewichtsverlust (&gt; 10 % des üblichen Körpergewichts innerhalb der letzten 6 Monate)</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ausprägung / Symptome               <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ klinisch sichtbare Steatorrhoe in Form von großen, unförmigen, öligen Stühlen</li> <li>▫ akute Exazerbation der Pankreatitis</li> <li>▫ Pseudozyste (&gt; 6 cm)</li> </ul> </li> <li>▪ Begleiterkrankungen               <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Pankreaskarzinom</li> <li>▫ Gallenwegsobstruktion (krankhafte Leberfunktions-testergebnisse und erweiterter Gallengang im Ultraschall)</li> <li>▫ unkontrollierter Diabetes mellitus</li> <li>▫ andere Begleiterkrankungen wie chronische Lebererkrankung</li> </ul> </li> <li>▪ Therapie               <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ laufende endoskopische oder chirurgische Therapie</li> </ul> </li> <li>▪ Verhalten               <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Alkoholkonsum &gt; 40 g/Tag</li> <li>▫ Opioidanalgetika-Abhängigkeit</li> </ul> </li> </ul>

Tabelle 5: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den Studien (mehreseitige Tabelle)

Studie	Diagnosestellung der Grunderkrankung	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
<b>Enzymsubstitution – paralleles Design</b>			
Forest Laboratories 2009	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ mindestens eine der folgenden Bedingungen:               <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ abnormaler Sekretintest</li> <li>▫ diffuse Verkalkung des Pankreas im Röntgenbild</li> <li>▫ abnorme ERCP oder endoskopischer Ultraschall</li> <li>▫ abnorme CT                   <ul style="list-style-type: none"> <li>- erweiterter Pankreasgang</li> <li>- Atrophie oder Verkalkung des Pankreas</li> </ul> </li> <li>▫ Serum-Trypsinkonzentration &lt; 20 ng/ml</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Alter               <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ 18–80 Jahre</li> </ul> </li> <li>▪ Erkrankung               <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ medizinischer Zustand, der mit EPI einhergeht, wie z. B. chronische Pankreatitis oder Teil- oder Totalresektion des Pankreas                   <ul style="list-style-type: none"> <li>- alkoholinduzierte CP, sofern keine klinischen Symptome eines kürzlichen Alkoholkonsums und keine Alkoholentzugssymptome vorliegen</li> </ul> </li> <li>▫ EPI (CFA % &lt; 80 % nach der Wash-out-Phase)</li> </ul> </li> <li>▪ Laborbefund               <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ fäkale Elastase (FE-1) ≤ 100 µg/g Stuhl zum Zeitpunkt des Screenings</li> </ul> </li> <li>▪ Verhalten               <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Fähigkeit, eine fettreiche Diät einzuhalten</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ernährungszustand               <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ BMI &lt; 18</li> </ul> </li> <li>▪ Ausprägung / Symptome               <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ akute Pankreatitis oder akute Exazerbation der CP beim Screening oder innerhalb der letzten 2 Wochen vor dem Screening</li> </ul> </li> <li>▪ Begleiterkrankungen               <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Pankreaskarzinom</li> <li>▫ Dysmotilitätsstörung</li> <li>▫ Erkrankungen, die den Fettverlust im Stuhl erhöhen</li> <li>▫ andere Ursachen für EPI als CP und partielle / totale Pankreasresektion</li> </ul> </li> <li>▪ Krankheitsvorgeschichte               <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ signifikante Darmresektion</li> <li>▫ fibrosierende Kolonopathie, Leberzirrhose oder portale Hypertonie</li> </ul> </li> <li>▪ Verhalten               <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ fehlende Bereitschaft zum Verzicht mind. 7 Tage vor Studienbeginn und während des Studienverlaufs:                   <ul style="list-style-type: none"> <li>- Produkte, die die fäkale Fettausscheidung beeinträchtigen könnten</li> <li>- Alkoholkonsum</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>▪ weitere Medikation               <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ innerhalb der letzten 7 Tage vor dem Screening                   <ul style="list-style-type: none"> <li>- H<sub>2</sub>-Rezeptorantagonisten</li> <li>- gastrointestinale Anticholinergika und Spasmolytika</li> </ul> </li> <li>▫ innerhalb der letzten 30 Tage vor dem Screening                   <ul style="list-style-type: none"> <li>- Einnahme von Testmedikamenten</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>



Tabelle 5: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den Studien (mehreseitige Tabelle)

Studie	Diagnosestellung der Grunderkrankung	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
Forest Laboratories 2009 (Fortsetzung)			<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Laborbefund               <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Aspartat-Aminotransferase oder Alanin-Aminotransferase Werte größer als das 3-Fache der oberen Grenze der Normalwerte oder Harnsäurewerte von mehr als dem 1,5-Fachen der oberen Grenze der Normalwerte</li> </ul> </li> </ul>
Safdi 2006	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ k. A.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Alter               <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ <math>\geq 18</math> Jahre</li> </ul> </li> <li>▪ Erkrankung               <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ dokumentierte CP</li> <li>▫ 12-monatige Vorgeschichte von EPI mit Enzymsupplementationsbedarf</li> <li>▫ vorangegangene Supplementierung über mindestens 6 Monate mit zufriedenstellender Symptomkontrolle</li> <li>▫ Stuhlfettausscheidung <math>\geq 10</math> g pro Tag</li> <li>▫ und / oder CFA <math>&lt; 80</math> %</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ausprägung / Symptome               <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Ileus</li> <li>▫ akutes Abdomen</li> <li>▫ akute Pankreatitis (innerhalb von 60 Tagen vor der Aufnahme in die Studie)</li> </ul> </li> <li>▪ Begleiterkrankungen               <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Mukoviszidose</li> </ul> </li> </ul>
Solvay Pharmaceuticals 2009	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ k. A.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Alter               <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ <math>\geq 18</math> Jahre</li> </ul> </li> <li>▪ Erkrankung               <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ nachgewiesene CP</li> <li>▫ nachgewiesene EPI                   <ul style="list-style-type: none"> <li>- direkter oder indirekter Pankreasfunktionstest (außer Fettausscheidung im Stuhl) oder klinische Anzeichen einer schweren Steatorrhoe, die sich nach Verabreichung einer Pankreas-Supplementierung auflöst</li> <li>- Gesamt-Stuhlfett <math>&gt; 40</math> g über 4 Tage</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ausprägung / Symptome               <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Ileus</li> <li>▫ akutes Abdomen</li> <li>▫ <math>\geq 4</math> Pseudozysten des Pankreas</li> </ul> </li> <li>▪ Begleiterkrankungen               <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ bösartiger Tumor mit Beteiligung des Verdauungstrakts in den letzten 5 Jahren</li> <li>▫ Infektion mit HIV</li> </ul> </li> <li>▪ Verhalten               <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Alkoholmissbrauch</li> <li>▫ Drogenmissbrauch</li> </ul> </li> </ul>

Tabelle 5: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den Studien (mehreseitige Tabelle)

Studie	Diagnosestellung der Grunderkrankung	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
Thorat 2012	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Bestätigung der CP-Diagnose durch:               <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Anzeichen von Verkalkungen oder einem erweiterten Pankreasgang in ERCP, Ultraschall, Röntgenbild, CT und / oder Histologie</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Alter               <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ <math>\geq 18</math> Jahre</li> </ul> </li> <li>▪ Erkrankung               <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ EPI (CFA <math>\leq 80</math> % in der Run-in-Phase)</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ausprägung / Symptome               <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Ileus</li> <li>▫ akutes Abdomen</li> </ul> </li> <li>▪ Begleiterkrankungen               <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ bösartiger Tumor mit Beteiligung des Verdauungstraktes in den letzten 5 Jahren</li> <li>▫ andere endokrine Erkrankungen als Diabetes mellitus</li> </ul> </li> <li>▪ Krankheitsvorgeschichte               <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ größere chirurgische Eingriffe außer Gallenblasenentfernung oder Blinddarmoperation</li> </ul> </li> <li>▪ weitere Medikation               <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Einnahme von Prüfpräparaten aus anderen Forschungsprojekten innerhalb von 30 Tagen vor Studienbeginn</li> </ul> </li> <li>▪ Verhalten               <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Alkoholmissbrauch</li> <li>▫ Drogenmissbrauch</li> </ul> </li> </ul>
van Hoozen 1997	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Diagnose von CP durch:               <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ abnormale ERCP und CT des Pankreas</li> <li>▫ und kompatible Anamnese</li> <li>▫ und chirurgische und histopathologische Befunde</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ernährungszustand               <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ signifikante Fett-Malabsorption 3 Wochen nach elektiver Operation zur Schmerzlinderung</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Begleiterkrankungen               <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ aktive Krebserkrankung</li> <li>▫ chronische Leber- oder Nierenerkrankung</li> </ul> </li> <li>▪ Krankheitsvorgeschichte               <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Darmresektion</li> </ul> </li> <li>▪ Verhalten               <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Alkoholmissbrauch</li> <li>▫ Drogenmissbrauch</li> </ul> </li> </ul>

Tabelle 5: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den Studien (mehreseitige Tabelle)

Studie	Diagnosestellung der Grunderkrankung	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
<b>Enzymsubstitution – Cross-over-Design</b>			
Malesci 1995	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Diagnose von CP durch:               <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Veränderungen des Pankreasgangs in ERCP</li> <li>▫ und / oder Pankreasverkalkungen</li> <li>▫ und / oder Anomalien im Ultraschall</li> <li>▫ und / oder EPI beim Sekretin-Cerulein-Test</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Erkrankung               <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ rezidivierende Schmerzen in Zusammenhang mit CP</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ausprägung / Symptome               <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Pseudozysten des Pankreas</li> <li>▫ Veränderungen des Pankreasgangs, die typisch für eine „fortgeschrittene Pankreatitis“ sind</li> <li>▫ Steatorrhoe (Fettausscheidung &gt; 20 g /Tag)</li> </ul> </li> <li>▪ Begleiterkrankungen               <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ peptisches Ulkus</li> <li>▫ Cholelithiasis</li> </ul> </li> <li>▪ Krankheitsvorgeschichte               <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ frühere Pankreasoperation</li> </ul> </li> </ul>
Mössner 1992	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Diagnose von CP durch:               <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ ERCP, Röntgen, CT oder Ultraschall</li> <li>- Verkalkungen</li> <li>- Ganganomalien</li> <li>- Organvergrößerung</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Alter               <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ 20 bis 60 Jahre</li> </ul> </li> <li>▪ Erkrankung               <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ akute oder chronische Abdominalschmerzen, die höchstwahrscheinlich auf CP zurückzuführen sind</li> <li>▫ Aktivität der Erkrankung nicht so schwer, dass eine Behandlung durch parenterale Ernährung oder Intensivpflege erforderlich ist</li> <li>▫ Fett im Stuhl &lt; 30 g/Tag</li> <li>▫ Vorliegen einer CP &gt; 50 Monate</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ausprägung / Symptome               <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Komplikationen der CP, z. B. Pseudozysten</li> <li>▫ unvollständig ausgeheilte akute Pankreatitis</li> </ul> </li> <li>▪ Begleiterkrankungen               <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Pankreasdivisum</li> <li>▫ Nierenanomalien im Ultraschall</li> </ul> </li> <li>▪ Krankheitsvorgeschichte               <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Magenresektionen oder Vagotomie</li> <li>▫ Pankreasresektionen einschließlich Whipple-Operation</li> </ul> </li> <li>▪ Laborbefunde               <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Bilirubin &gt; 1,5 mg/dl</li> <li>▫ Cholesterol &gt; 500 mg/dl</li> <li>▫ Triglyzeride &gt; 1000 mg/dl</li> </ul> </li> </ul>
BMI: Body-Mass-Index; CFA: Fettabsorptionskoeffizient (coefficient of fat absorption); CP: chronische Pankreatitis; CT: Computertomografie; EPI: exokrine Pankreasinsuffizienz; ERCP: endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikografie; FE-1: fäkale Elastase 1; HIV: humanes Immundefizienzvirus; k. A.: keine Angaben; MCT: mittelkettige Triglyceride; MRCP: Magnetresonanz-Cholangiopankreatikografie			

Tabelle 6: Charakterisierung der Studienpopulationen (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
<b>MCT</b>		
<b>Singh 2008</b>		
N <sup>a</sup>	31	29
Alter [Jahre] MW (SD)	28 (10)	32 (10)
Geschlecht [w / m] %	16 <sup>b</sup> / 84 <sup>b</sup>	17 <sup>b</sup> / 83 <sup>b</sup>
BMI [kg/m <sup>2</sup> ] MW (SD)	16,7 (1,6)	17,2 (1,7)
Dauer der Erkrankung [Jahre] MW (SD)	4,4 (3,3)	3,3 (2,7)
Studien- / Therapieabbrucher n (%)	k. A.	k. A.
<b>Enzymsubstitution – paralleles Design</b>		
<b>Forest Laboratories 2009</b>		
N <sup>a</sup>	30	20
Alter [Jahre] MW (SD)	50,9 (9,9)	50,6 (7,6)
Geschlecht [w / m] %	27 / 73	5 / 95
Studienabbrucher n (%)	1 (3 <sup>b</sup> )	0 (0)
<b>Safdi 2006</b>		
N <sup>a</sup>	13	14
Alter [Jahre] MW (SD)	51,9 (9,7 <sup>b</sup> )	51,0 (11,2 <sup>b</sup> )
Geschlecht [w / m] %	77 / 23	57 / 43
Studien- / Therapieabbrucher n (%)	0 (0)	0 (0)
<b>Solvay Pharmaceuticals 2009</b>		
N <sup>a</sup>	25	29
Alter [Jahre] MW (SD)	51,7 (9,7)	50,4 (7,8)
Geschlecht [w / m] %	25 / 75	32 / 68
Studienabbrucher n (%)	1 (4 <sup>b</sup> )	1 (3 <sup>b</sup> )
<b>Thorat 2012</b>		
N <sup>a</sup>	34	28
Alter [Jahre] MW (SD)	42,6 (11,1)	43,2 (10,4)
Geschlecht [w / m] %	18 / 82	32 / 68
BMI [kg/m <sup>2</sup> ] MW (SD)	19,1 (3,1)	18,4 (2,5)
Studienabbrucher n (%)	0 (0)	1 (4 <sup>b</sup> )
<b>van Hoozen 1997</b>		
N <sup>a</sup>	5	6
Alter [Jahre] min-max	33–62	
Geschlecht [w / m] %	27 <sup>b</sup> / 73 <sup>b</sup>	
Verhältnis von Körpergewicht zu Idealgewicht <sup>c</sup> [%] MW (SD)	84,9 (18,2 <sup>b</sup> )	
Studien- / Therapieabbrucher n (%)	0 (0)	0 (0)

Tabelle 6: Charakterisierung der Studienpopulationen (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
<b>Enzymsubstitution – Cross-over-Design</b>		
<b>Malesci 1995</b>		
N <sup>a</sup>		26
Alter [Jahre] MW (SD)		50,2 (11,5)
Geschlecht [w / m] %		19 <sup>b</sup> / 81 <sup>b</sup>
Dauer der Erkrankung [Jahre] MW (SD)		6,8 (1,1)
Studienabbrecher n (%)		4 (15 <sup>b</sup> )
<b>Mössner 1992</b>		
N <sup>a</sup>		47
Alter [Jahre] MW (SD)		k. A.
Geschlecht [w / m] %		13 <sup>b</sup> / 87 <sup>b</sup>
Studien- / Therapieabbrecher n (%)		4 (9 <sup>b</sup> )
a: Teilweise lagen nur Angaben für randomisierte Patientinnen und Patienten abzüglich der Studienabbrecher vor. Es fehlten maximal 10 % der Werte.		
b: eigene Berechnung		
c: Das Idealgewicht bezieht sich auf die jeweilige Körpergröße der Person.		
BMI: Body-Mass-Index; k. A.: keine Angabe; m: männlich; max: Maximum; MCT: mittelkettige Triglyceride; min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich		

### 5.3 Übersicht der Endpunkte

Aus 8 Studien konnten Daten zu kritischen Endpunkten extrahiert werden. Die Tabelle 7 zeigt die Übersicht der verfügbaren Daten zu Endpunkten aus den eingeschlossenen Studien.

Das Ergebnis zum Endpunkt Schmerzen aus van Hoozen 1997 war nicht verwertbar, da lediglich angegeben wurde, dass der Unterschied zwischen den Gruppen nicht statistisch signifikant war.

Das Ergebnis zum Endpunkt Ernährungszustand (Veränderung des Körpergewichts) aus Thorat 2012 wurde aufgrund der geringen Interventionsdauer von 7 Tagen nicht berücksichtigt.

Das Ergebnis zum Endpunkt Krankheitskomplikationen aus Forest Laboratories 2009 war nicht verwertbar, da eine Gesamtzahl unerwünschter Ereignisse, jedoch keine Gesamtzahl behandlungsbedingter unerwünschter Ereignisse berichtet wurde.

Das Ergebnis zum Endpunkt Lebensqualität aus Solvay Pharmaceuticals 2009 war nicht verwertbar, da lediglich angegeben wurde, dass der Unterschied zwischen den Gruppen nicht statistisch signifikant war.

Tabelle 7: Matrix der Endpunkte

Studie	Kritische Endpunkte			
	Krankheitskomplikationen	Ernährungszustand	Schmerzen	Lebensqualität
<b>MCT</b>				
Singh 2008	–	●	●	–
<b>Enzymsubstitution – paralleles Design</b>				
Forest Laboratories 2009	○	–	●	–
O’Keefe 2001	–	–	○	–
Safdi 2006	●	–	●	–
Solvay Pharmaceuticals 2009	●	x	●	○
Thorat 2012	●	○	●	x <sup>a</sup>
van Hoozen 1997	–	●	○	–
<b>Enzymsubstitution – Cross-over-Design</b>				
Isaksson 1983	–	○	○	–
Malesci 1995	–	–	●	–
Mössner 1992	–	–	●	–
Slaff 1984	–	–	○	–
<p>●: Daten wurden berichtet und waren verwertbar.  ○: Daten wurden berichtet, aber waren nicht für den Evidenzbericht verwertbar (siehe Abschnitt 5.2 bzw. Text oberhalb der Tabelle).  x: Daten wurden trotz geplanter Erhebung nicht berichtet.  –: Es wurden keine Daten berichtet (keine weiteren Angaben) / Der Endpunkt wurde nicht erhoben.  a. geplante Erhebung beschrieben in Studienregistereintrag NCT00705978  MCT: mittelkettige Triglyceride</p>				

### 5.4 Ergebnisse zu Endpunkten

#### 5.4.1 Ergebnisse zum kritischen Endpunkt Krankheitskomplikationen

Tabelle 8: Evidenzprofil für den Endpunkt Krankheitskomplikationen – Enzymsubstitution – binäre Auswertungen

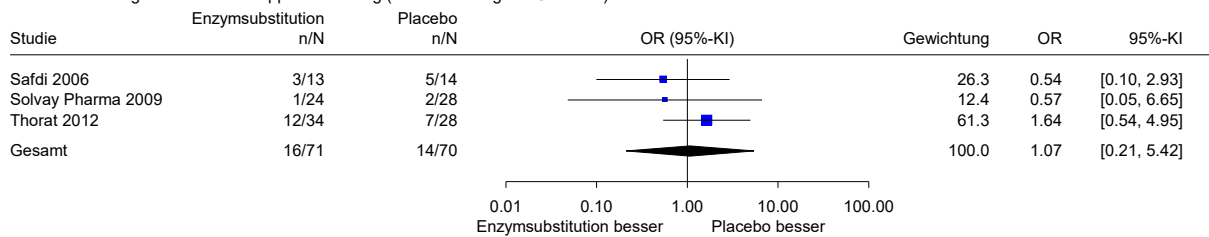
Faktoren der Qualität der Evidenz							Anzahl der Patienten und Patientinnen mit Ereignis / Anzahl der Patientinnen und Patienten		Basisrisiko in % <sup>a</sup>	Effekt		Qualität der Evidenz <sup>b</sup>
Studien-design, N	Studien-limitationen <sup>c</sup>	Inkonsistenz	Indirektheit	Publikations-bias	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren	I	C		Odds Ratio [95 %-KI] <sup>d</sup>	RD in %-Punkten [95 %-KI] <sup>e</sup>	
<b>Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse (TEAE)</b>												
Interpretation des Effektschätzers: Ein negativer absoluter Effektschätzer bzw. ein Odds Ratio kleiner als 1 bedeuten einen Vorteil für die Interventionsgruppe.												
RCT, 3 [22,24,25]	schwerwiegend <sup>f</sup>	keine	keine	unentdeckt	sehr schwerwiegend <sup>g</sup>	keine	16/71	14/70	25	1,07 [0,21; 5,42]	1 [-18; 39]	sehr niedrig
<p>a. medianes Basisrisiko der Vergleichsgruppen der eingeschlossenen Studien</p> <p>b. Unter Qualität der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Qualität der Evidenz verstanden.</p> <p>c. Die Bewertung der Studienlimitationen pro Studie pro Endpunkt ist Anhang A zu entnehmen.</p> <p>d. Metaanalyse mit zufälligen Effekten; eigene Berechnung</p> <p>e. eigene Berechnung von Effekt und KI basierend auf dem relativen Gesamtschätzer und dem Basisrisiko</p> <p>f. Die Erzeugung der Randomisierungssequenz ist in 2 der 3 Studien unklar. Die Verdeckung der Behandlungszuteilung und die Verblindung der Endpunkterhebung sind in allen 3 Studien unklar. Die Qualität der Evidenz wurde um 1 Kategorie abgewertet.</p> <p>g. Das 95 %-KI des relativen Effekts überdeckt sowohl eine Halbierung als auch eine Verdopplung des Effekts. Somit können weder große Effekte zugunsten der Prüfintervention noch große Effekte zuungunsten der Prüfintervention ausgeschlossen werden. Die Qualität der Evidenz wurde um 2 Kategorien abgewertet.</p> <p>C: Vergleichsgruppe; I: Prüfinterventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studien; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RD: absolute Risikodifferenz</p>												

### 5.4.1.1 Metaanalyse

Enzymsubstitution vs. Placebo

Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse (TEAE)

Modell mit zufälligen Effekten - Knapp und Hartung (zur Darstellung der Gewichte)



Heterogenität:  $Q=1.45$ ,  $df=2$ ,  $p=0.484$ ,  $I^2=0\%$

Gesamteffekt:  $Z\text{-Score}=0.18$ ,  $p=0.871$ ,  $\text{Tau(Paule-Mandel)}=0$

Abbildung 2: Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse (TEAE) – Enzymsubstitution vs. Placebo (Metaanalyse)



### 5.4.2 Ergebnisse zum kritischen Endpunkt Ernährungszustand

Tabelle 9: Evidenzprofil für den Endpunkt Ernährungszustand – MCT – stetige Auswertungen (mehreseitige Tabelle)

Faktoren der Qualität der Evidenz							Anzahl der Patientinnen und Patienten I; C	Effekt		Qualität der Evidenz <sup>a</sup>
Studien-design, N	Studien-limitationen <sup>b</sup>	Inkonsistenz	Indirektheit	Publikations-bias	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren		Mittelwert-differenz [95 %-KI] <sup>c</sup>	Hedges' g [95 %-KI] <sup>c</sup>	
<b>Body-Mass-Index (BMI) [kg/m<sup>2</sup>]</b>										
Interpretation des Effektschätzers: Ein positiver Effektschätzer bedeutet einen Vorteil für die Interventionsgruppe.										
RCT, 1 [19]	schwer-wiegend <sup>d</sup>	nicht zutreffend	schwer-wiegend <sup>e</sup>	unentdeckt	sehr schwerwiegend <sup>f</sup>	keine	24; 25	0,10 [-0,88; 1,08]	0,06 [-0,50; 0,62]	sehr niedrig
<b>Körpergewicht [kg]</b>										
Interpretation des Effektschätzers: Ein positiver Effektschätzer bedeutet einen Vorteil für die Interventionsgruppe.										
RCT, 1 [19]	schwer-wiegend <sup>d</sup>	nicht zutreffend	schwer-wiegend <sup>e</sup>	unentdeckt	schwerwiegend <sup>g</sup>	keine	24; 25	0,80 [-3,20; 4,80]	0,11 [-0,45; 0,67]	niedrig
<b>Trizeps-Hautfaldendicke (TSF) [mm]</b>										
Interpretation des Effektschätzers: Ein positiver Effektschätzer bedeutet einen Vorteil für die Interventionsgruppe.										
RCT, 1 [19]	schwer-wiegend <sup>d</sup>	nicht zutreffend	schwer-wiegend <sup>e</sup>	unentdeckt	schwerwiegend <sup>g</sup>	keine	24; 25	0,90 [-1,85; 3,65]	0,19 [-0,38; 0,75]	niedrig
<b>Oberarmumfang (MUAC) [cm]</b>										
Interpretation des Effektschätzers: Ein positiver Effektschätzer bedeutet einen Vorteil für die Interventionsgruppe.										
RCT, 1 [19]	schwer-wiegend <sup>d</sup>	nicht zutreffend	schwer-wiegend <sup>e</sup>	unentdeckt	sehr schwerwiegend <sup>f</sup>	keine	24; 25	0,00 [-1,30; 1,30]	0,00 [-0,56; 0,56]	sehr niedrig
<b>Creatinine Height Index (CHI)</b>										
Interpretation des Effektschätzers: Ein positiver Effektschätzer bedeutet einen Vorteil für die Interventionsgruppe.										
RCT, 1 [19]	schwer-wiegend <sup>d</sup>	nicht zutreffend	schwer-wiegend <sup>e</sup>	unentdeckt	schwerwiegend <sup>g</sup>	keine	24; 24	2,20 [-10,38; 14,78]	0,10 [-0,47; 0,67]	niedrig

Tabelle 9: Evidenzprofil für den Endpunkt Ernährungszustand – MCT – stetige Auswertungen (mehrseitige Tabelle)

Faktoren der Qualität der Evidenz							Anzahl der Patientinnen und Patienten I; C	Effekt		Qualität der Evidenz <sup>a</sup>
Studien-design, N	Studien-limitationen <sup>b</sup>	Inkonsistenz	Indirektheit	Publikations-bias	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren		Mittelwert-differenz [95 %-KI] <sup>c</sup>	Hedges' g [95 %-KI] <sup>c</sup>	
<p>a. Unter Qualität der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Qualität der Evidenz verstanden.</p> <p>b. Die Bewertung der Studienlimitationen pro Studie pro Endpunkt ist Anhang A zu entnehmen.</p> <p>c. Effekt und KI: eigene Berechnung aus Werten zu Studienende</p> <p>d. Es ist unklar, ob die Behandlungszuteilung verdeckt erfolgte. Die Patientinnen und Patienten sowie die behandelnden Personen waren gegenüber der Behandlung nicht verblindet. Zudem liegt ein hoher Anteil an Patientinnen und Patienten (&gt; 10 %), die nicht in der Auswertung berücksichtigt wurden, vor. Die Qualität der Evidenz wurde um 1 Kategorie abgewertet.</p> <p>e. Die Vergleichsintervention war eine Ernährungsberatung. Ein Effekt der Vergleichsintervention, der über einen Placeboeffekt hinausgeht, kann nicht ausgeschlossen werden. Die Qualität der Evidenz wurde nicht weiter abgewertet (siehe Abwertung bei Studienlimitationen und fehlende Genauigkeit).</p> <p>f. Das 95 %-KI von Hedges' g überdeckt sowohl -0,5 als auch 0,5. Die Qualität der Evidenz wurde um 2 Kategorien abgewertet.</p> <p>g. Das 95 %-KI von Hedges' g überdeckt sowohl den Nulleffekt als auch einen großen Effekt. Die Qualität der Evidenz wurde um 1 Kategorie abgewertet.</p> <p>C: Vergleichsgruppe; I: Prüfinterventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; MCT: mittelkettige Triglyceride; N: Anzahl der Studien; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>										

Tabelle 10: Evidenzprofil für den Endpunkt Ernährungszustand – Enzymsubstitution – binäre Auswertungen

Faktoren der Qualität der Evidenz							Anzahl der Patienten und Patientinnen mit Ereignis / Anzahl der Patientinnen und Patienten		Basisrisiko in % <sup>a</sup>	Effekt		Qualität der Evidenz <sup>b</sup>
Studien-design, N	Studien-limitationen <sup>c</sup>	Inkonsistenz	Indirektheit	Publikations-bias	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren	I	C		Odds Ratio <sup>d</sup> [95 %-KI]	RD in %-Punkten <sup>e</sup> [95 %-KI]	
<b>Körpergewichtszunahme [kg]<sup>f</sup></b>												
Interpretation des Effektschätzers: Ein positiver absoluter Effektschätzer bzw. ein Odds Ratio größer als 1 bedeuten einen Vorteil für die Interventionsgruppe.												
RCT, 1 [26]	sehr schwerwiegend <sup>g</sup>	nicht zutreffend	keine	unentdeckt	schwerwiegend <sup>h</sup>	keine	4/5	0/6	0	39,00 [1,28; 1190,84]	80 [22; 96]	sehr niedrig
<p>a. Basisrisiko der Vergleichsgruppe der eingeschlossenen Studie.</p> <p>b. Unter Qualität der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Qualität der Evidenz verstanden.</p> <p>c. Die Bewertung der Studienlimitationen pro Studie pro Endpunkt ist Anhang A zu entnehmen.</p> <p>d. eigene Berechnung von Effekt und KI (asymptotisch)</p> <p>e. eigene Berechnung von Effekt und KI nach der Wilson-Score-Methode (asymptotisch)</p> <p>f. Ausgewertet als Responderanalyse. Die Körpergewichtszunahme am Ende der Studie betrug bei 4 Patientinnen und Patienten 3,6 bis 5,5 kg. Die restlichen Patientinnen und Patienten erreichten keine Gewichtszunahme.</p> <p>g. Die Erzeugung der Randomisierungssequenz, die Verdeckung der Behandlungszuteilung und die Verblindung der Endpunkterhebung sind unklar. Die Responderanalyse war nicht prädefiniert und weist dadurch ein hohes Verzerrungspotenzial auf. Die Qualität der Evidenz wurde um 2 Kategorien abgewertet.</p> <p>h. Sehr geringe Studiengröße. Die Qualität der Evidenz wurde um 1 Kategorie abgewertet.</p> <p>C: Vergleichsgruppe; I: Prüflinterventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studien; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RD: absolute Risikodifferenz</p>												

### 5.4.3 Ergebnisse zum kritischen Endpunkt Schmerzen

Tabelle 11: Evidenzprofil für den Endpunkt Schmerzen – Enzymsubstitution – binäre Auswertungen (mehrseitige Tabelle)

Faktoren der Qualität der Evidenz							Anzahl der Patienten und Patientinnen mit Ereignis / Anzahl der Patientinnen und Patienten		Basisrisiko in % <sup>a</sup>	Effekt		Qualität der Evidenz <sup>b</sup>
Studien-design, N	Studien-limitationen <sup>c</sup>	Inkonsistenz	Indirektheit	Publikationsbias	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren	I	C		Odds Ratio [95 %-KI]	RD in %-Punkten [95 %-KI]	
<b>Abdominalschmerzen (aus unerwünschten Ereignissen extrahiert)</b>												
Interpretation des Effektschätzers: Ein negativer absoluter Effektschätzer bzw. ein Odds Ratio kleiner als 1 bedeuten einen Vorteil für die Interventionsgruppe.												
RCT, 3 [20,22,25]	schwerwiegend <sup>d</sup>	keine	keine	unentdeckt	sehr schwerwiegend <sup>e</sup>	keine	4/77	1/62	0	1,78 [0,04; 72,02] <sup>f</sup>	4 [-13; 20] <sup>f</sup>	sehr niedrig
<b>Abdominalschmerzen<sup>g</sup></b>												
Interpretation des Effektschätzers: Ein negativer absoluter Effektschätzer bzw. ein Odds Ratio kleiner als 1 bedeuten einen Vorteil für die Interventionsgruppe.												
RCT, 1 [24]	schwerwiegend <sup>h</sup>	nicht zutreffend	keine	unentdeckt	schwerwiegend <sup>i</sup>	keine	11/23	20/28	71	0,37 [0,12; 1,17] <sup>j</sup>	-24 [-46; 3] <sup>k</sup>	niedrig
<b>Abdominalschmerzen – lang anhaltende (&gt; 12 Stunden) Schmerzattacken<sup>l</sup></b>												
Interpretation des Effektschätzers: Ein negativer absoluter Effektschätzer bzw. ein Odds Ratio kleiner als 1 bedeuten einen Vorteil für die Interventionsgruppe.												
RCT (Cross-over-Design), 1 [28]	schwerwiegend <sup>m</sup>	nicht zutreffend	keine	unentdeckt	sehr schwerwiegend <sup>n</sup>	keine	14/22	11/22	50	1,75 [0,52; 5,84] <sup>j, o</sup>	14 [-15; 39] <sup>k, o</sup>	sehr niedrig

Tabelle 11: Evidenzprofil für den Endpunkt Schmerzen – Enzymsubstitution – binäre Auswertungen (mehrsseitige Tabelle)

Faktoren der Qualität der Evidenz							Anzahl der Patienten und Patientinnen mit Ereignis / Anzahl der Patientinnen und Patienten		Basisrisiko in % <sup>a</sup>	Effekt		Qualität der Evidenz <sup>b</sup>
Studien-design, N	Studien-limitationen <sup>c</sup>	Inkonsistenz	Indirektheit	Publikations-bias	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren	I	C		Odds Ratio [95 %-KI]	RD in %-Punkten [95 %-KI]	
<p>a. medianes Basisrisiko der Vergleichsgruppen der eingeschlossenen Studien</p> <p>b. Unter Qualität der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Qualität der Evidenz verstanden.</p> <p>c. Die Bewertung der Studienlimitationen pro Studie pro Endpunkt ist Anhang A zu entnehmen.</p> <p>d. Bei allen 3 Studien ist die Verdeckung der Behandlungszuteilung unklar. Bei Forest Laboratories 2009 und Safdi 2006 sind zudem die Erzeugung der Randomisierungssequenz und die Verblindung der Endpunkterhebung unklar. Die Qualität der Evidenz wurde um 1 Kategorie abgewertet.</p> <p>e. Das 95 %-KI des relativen Effekts überdeckt sowohl eine Halbierung als auch eine Verdopplung des Effekts. Somit können weder große Effekte zugunsten der Prüfindervention noch große Effekte zuungunsten der Prüfindervention ausgeschlossen werden. Die Qualität der Evidenz wurde um 2 Kategorien abgewertet.</p> <p>f. Metaanalyse mit zufälligen Effekten; eigene Berechnung</p> <p>g. Die vorhandenen Daten (4 Kategorien: keine / milde / moderate / starke Schmerzen) wurden in eigener Berechnung dichotomisiert in Vorliegen mind. milder Schmerzen (ja/nein).</p> <p>h. Die Erzeugung der Randomisierungssequenz, die Verdeckung der Behandlungszuteilung und die Verblindung der Endpunkterhebung sind unklar. Die ergebnisunabhängige Berichterstattung ist nicht adäquat, da der Endpunkt erst nach Studienabschluss in das Studienregister eingetragen wurde. Die Qualität der Evidenz wurde um 1 Kategorie abgewertet.</p> <p>i. Das 95 %-KI des relativen Effekts überdeckt sowohl eine Halbierung des Effekts als auch den Nulleffekt. Die Qualität der Evidenz wurde um 1 Kategorie abgewertet.</p> <p>j. eigene Berechnung von Effekt und KI (asymptotisch)</p> <p>k. eigene Berechnung von Effekt und KI nach der Wilson-Score-Methode (asymptotisch)</p> <p>l. Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 lang anhaltenden (&gt; 12 Stunden) Schmerzattacke</p> <p>m. Es ist unklar, ob die Randomisierung und die Verdeckung der Behandlungszuteilung adäquat erfolgten. Zudem ist keine adäquate ITT-Analyse vorhanden: In den Analysen blieben 16 % der Patientinnen und Patienten unberücksichtigt. Die Qualität der Evidenz wurde um 1 Kategorie abgewertet.</p> <p>n. Das 95 %-KI des relativen Effekts überdeckt sowohl eine Verdopplung des Effekts als auch den Nulleffekt. Zudem konnte das Cross-over-Design in der Auswertung nicht adäquat berücksichtigt werden, sodass das KI möglicherweise zu breit ist. Die Qualität der Evidenz wurde um 2 Kategorien abgewertet.</p> <p>o. Die Angaben in der Publikation waren nicht ausreichend, um die Abhängigkeit der Daten, die aus dem Cross-over-Design resultiert, adäquat zu berücksichtigen. Die Ergebnisse wurden wie bei einer Studie mit Parallelgruppen-Design ausgewertet, was zu einem zu breiten KI führen kann.</p> <p>C: Vergleichsgruppe; I: Prüfindventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studien; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RD: absolute Risikodifferenz</p>												

Tabelle 12: Evidenzprofil für den Endpunkt Schmerzen – Enzymsubstitution – stetige Auswertungen

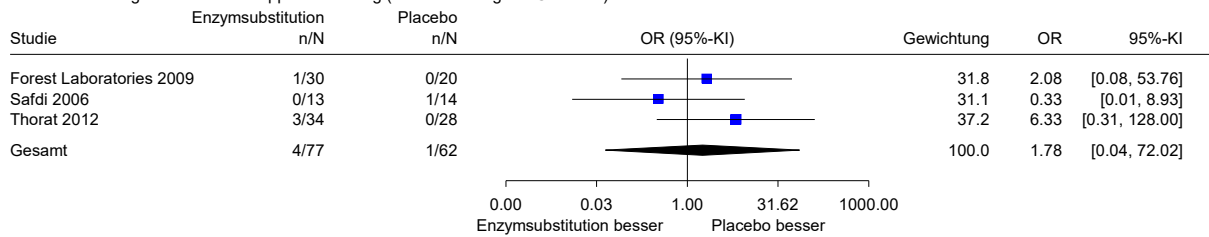
Faktoren der Qualität der Evidenz							Anzahl der Patientinnen und Patienten I; C	Effekt		Qualität der Evidenz <sup>a</sup>
Studien-design, N	Studien-limitationen <sup>b</sup>	Inkonsistenz	Indirektheit	Publikations-bias	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren		Mittelwert-differenz [95 %-KI]	Hedges' g [95 %-KI]	
<b>Abdominalschmerzintensität [0 = keine Schmerzen – 3 = starke Schmerzen]</b>										
Interpretation des Effektschätzers: Ein negativer Effektschätzer bedeutet einen Vorteil für die Interventionsgruppe.										
RCT (Cross-over-Design); 1 [29]	schwerwiegend <sup>c</sup>	nicht zutreffend	keine	unentdeckt	sehr schwerwiegend <sup>d</sup>	keine	21; 22	-0,05 [-0,60; 0,50] <sup>e</sup>	-0,06 [-0,65; 0,54] <sup>e</sup>	sehr niedrig
<p>a. Unter Qualität der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Qualität der Evidenz verstanden.</p> <p>b. Die Bewertung der Studienlimitationen pro Studie pro Endpunkt ist Anhang A zu entnehmen.</p> <p>c. Es ist unklar, ob die Randomisierung und die Verdeckung der Behandlungszuteilung adäquat erfolgten. Zudem lagen keine verwertbaren Ergebnisse der gesamten Cross-over-Studie vor, sodass auf die Ergebnisse der ersten Periode zurückgegriffen wurde, was ebenfalls mit einem erhöhten Verzerrungspotenzial behaftet ist. Die Qualität der Evidenz wurde um 1 Kategorie abgewertet.</p> <p>d. Das 95 %-KI von Hedges' g überdeckt sowohl -0,5 als auch 0,5. Die Qualität der Evidenz wurde um 2 Kategorien abgewertet.</p> <p>e. Eigene Berechnung basierend auf Ergebnissen zum Ende der 1. Periode der Studie. Für die gesamte Dauer der Cross-over-Studie liegt lediglich die Angabe vor, dass ein gepaarter Test nicht statistisch signifikant (<math>p &gt; 0,05</math>) war.</p> <p>C: Vergleichsgruppe; I: Prüfinterventionsgruppe; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studien; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VAS: visuelle Analogskala</p>										

### 5.4.3.1 Metaanalyse

Enzymsubstitution vs. Placebo

Abdominalschmerzen (aus unerwünschten Ereignissen extrahiert)

Modell mit zufälligen Effekten - Knapp und Hartung (zur Darstellung der Gewichte)



Heterogenität:  $Q=1.70$ ,  $df=2$ ,  $p=0.428$ ,  $I^2=0\%$

Gesamteffekt:  $Z\text{-Score}=0.67$ ,  $p=0.570$ ,  $\text{Tau(Paule-Mandel)}=0$

Abbildung 3: Abdominalschmerzen (aus unerwünschten Ereignissen extrahiert) – Enzymsubstitution vs. Placebo (Metaanalyse)

## 6 Einordnung des Arbeitsergebnisses

Es konnten insgesamt 8 RCTs mit verwertbaren Ergebnissen zu 2 gezielten Ernährungsinterventionen identifiziert werden: 7 RCTs zur Enzymsubstitution und 1 RCT zur Gabe von MCT-angereicherter Trinknahrung.

Alle Studien zur Enzymsubstitution sowie zur Gabe von MCT-angereicherter Trinknahrung schlossen trotz mehrjähriger Erhebungszeiträume und überwiegend multizentrischer Studiendesigns auffällig wenige Patientinnen und Patienten insgesamt (< 65) und – mit Ausnahme von Safdi 2006 – überwiegend Männer (Anteil: 68 bis 95 %) ein. Die Studien von Mössner 1992 und Safdi 2006 wurden aufgrund langsamer Rekrutierung beendet, bevor die ursprünglich geplante Fallzahl erreicht wurde. Gründe für die geringen Stichprobengrößen könnten neben der geringen Prävalenz der Erkrankung (91,9 pro 100 000 [32]) auch in den eng gesteckten Ein- und Ausschlusskriterien der Studien liegen. Unter anderem ist fraglich, ob das Ausschlusskriterium des Alkoholmissbrauchs, das in 5 Studien (Singh 2008, Forest Laboratories 2009, Solvay Pharmaceuticals 2009, Thorat 2012, van Hoozen 1997) vorlag, die Übertragbarkeit der Ergebnisse in die Praxis womöglich einschränkt. Gleiches gilt für den expliziten Ausschluss von Patientinnen und Patienten mit Steatorrhoe (Singh 2008, Malesci 1995). Während Singh 2008 den Ausschluss dieses Personenkreises damit begründet, dass eine Schmerzreduktion in erster Linie auf die Behebung der Steatorrhoe durch die in beiden Gruppen verabreichten Pankreasenzyme und nicht auf die Prüf- oder Vergleichsintervention zurückzuführen wäre, wird in Malesci 1995 keine Begründung angegeben.

Das Vertrauen in alle Ergebnisse zur Enzymsubstitution sowie zur Gabe von MCT-angereicherter Trinknahrung ist aufgrund der (sehr) schwerwiegenden Studienlimitationen, der (sehr) schwerwiegenden fehlenden Genauigkeit sowie des Fehlens einer Nachbeobachtung in allen Studien stark eingeschränkt. Für die Studie von Singh 2008 ist zusätzlich anzumerken, dass die Effekte einer Ernährungsberatung womöglich über den Placeboeffekt hinausgehen und somit nicht ausgeschlossen werden kann, dass Effekte der Prüfintervention verdeckt wurden, die im Vergleich zu Placebo identifiziert worden wären. Zudem wurden Pankreasenzyme als Sockeltherapie in beiden Studiengruppen substituiert. Eine Verzerrung, die auf der Kombination der Sockeltherapie mit den Bestandteilen der MCT-angereicherten Trinknahrung beruht, kann nicht gänzlich ausgeschlossen werden.

Bezüglich der Ergebnisse zur Enzymsubstitution gilt es zu beachten, dass sich die in den Interventionen täglich zugeführte Menge an Lipase, Amylase und Protease zwischen allen Studien unterscheidet und folglich einen Einfluss auf die Ergebnisse ergeben kann. Allerdings sind die Zusammensetzung und die Dosierung in allen Interventionen mit Ausnahme der Studie von van Hoozen 1997 so gestaltet, dass eine Mindestmenge von 40 000 USP Lipase pro Mahlzeit und / oder 120 000 USP Lipase pro Tag zugeführt wird.

Da 2 der Studien (Singh 2008, Thorat 2012) in Indien und 2 multizentrische Studien (Forest Laboratories 2009, Solvay Pharmaceuticals 2009) zum Teil in Osteuropa durchgeführt wurden,



ist die Übertragbarkeit der Ergebnisse dieser Studien auf den deutschen Versorgungskontext fraglich.

Hinsichtlich der Aktualität der Studienlage ist zu beachten, dass alle eingeschlossenen Studien vor dem Jahr 2013 und 3 der 7 Studien zur Enzymsubstitution vor mehr als 20 Jahren publiziert wurden.

## 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](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](https://database.ich.org/sites/default/files/E3_Guideline.pdf).
6. Moher D, Hopewell S, Schulz KF et al. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c869. <https://dx.doi.org/10.1136/bmj.c869>.
7. Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N et al. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *Am J Public Health* 2004; 94(3): 361-366. <https://dx.doi.org/10.2105/ajph.94.3.361>.
8. Guyatt GH, Oxman AD, Santesso N et al. GRADE guidelines: 12. Preparing summary of findings tables—binary outcomes. *J Clin Epidemiol* 2013; 66(2): 158-172. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2012.01.012>.
9. Sutton AJ, Abrams KR, Jones DR et al. *Methods for meta-analysis in medical research*. Chichester: Wiley; 2000.
10. Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; (10 Suppl 1): 25-27.
11. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R et al. GRADE guidelines: 7. Rating the quality of evidence—inconsistency. *J Clin Epidemiol* 2011; 64(12): 1294-1302. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2011.03.017>.
12. Balshem H, Helfand M, Schunemann HJ et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol* 2011; 64(4): 401-406. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2010.07.015>.

13. Meerpohl JJ, Langer G, Perleth M et al. GRADE-Leitlinien: 3. Bewertung der Qualität der Evidenz (Vertrauen in die Effektschätzer). *Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen* 2012; 106(6): 449-456. <https://dx.doi.org/10.1016/j.zefq.2012.06.013>.
14. Guyatt GH, Oxman AD, Vist G et al. GRADE guidelines: 4. Rating the quality of evidence—study limitations (risk of bias). *J Clin Epidemiol* 2011; 64(4): 407-415. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2010.07.017>.
15. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R et al. GRADE guidelines: 8. Rating the quality of evidence—indirectness. *J Clin Epidemiol* 2011; 64(12): 1303-1310. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2011.04.014>.
16. Guyatt GH, Oxman AD, Montori V et al. GRADE guidelines: 5. Rating the quality of evidence—publication bias. *J Clin Epidemiol* 2011; 64(12): 1277-1282. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2011.01.011>.
17. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R et al. GRADE guidelines 6. Rating the quality of evidenced—imprecision. *J Clin Epidemiol* 2011; 64(12): 1283-1293. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2011.01.012>.
18. Guyatt GH, Oxman AD, Sultan S et al. GRADE guidelines: 9. Rating up the quality of evidence. *J Clin Epidemiol* 2011; 64(12): 1311-1316. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2011.06.004>.
19. Singh S, Midha S, Singh N et al. Dietary counseling versus dietary supplements for malnutrition in chronic pancreatitis: a randomized controlled trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6(3): 353-359. <https://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2007.12.040>.
20. Forest Laboratories. Safety and Efficacy Study of Viokase 16 for the Correction of Steatorrhea [online]. 2017 [Zugriff: 21.04.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00559364>.
21. O'Keefe SJ, Cariem AK, Levy M. The exacerbation of pancreatic endocrine dysfunction by potent pancreatic exocrine supplements in patients with chronic pancreatitis. *Journal of Clinical Gastroenterology* 2001; 32(4): 319-323. <https://dx.doi.org/10.1097/00004836-200104000-00008>.
22. Safdi M, Bekal PK, Martin S et al. The effects of oral pancreatic enzymes (Creon 10 capsule) on steatorrhea: a multicenter, placebo-controlled, parallel group trial in subjects with chronic pancreatitis. *Pancreas* 2006; 33(2): 156-162. <https://dx.doi.org/10.1097/01.mpa.0000226884.32957.5e>.
23. Solvay Pharmaceuticals. A Study to Investigate the Effect of Pancrelipase Delayed Release Capsules on Maldigestion in Patients with Exocrine Pancreatic Insufficiency Due to Chronic Pancreatitis and Pancreatectomy [online]. [Zugriff: 11.06.2021]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2007-004004-12/BG>.

24. Solvay Pharmaceuticals. A Study to Investigate the Effect of Delayed Release Pancrelipase on Maldigestion in Patients With Exocrine Pancreatic Insufficiency Due to Chronic Pancreatitis and Pancreatectomy [online]. 2011 [Zugriff: 21.04.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00414908>.
25. Thorat V, Reddy N, Bhatia S et al. Randomised clinical trial: the efficacy and safety of pancreatin enteric-coated minimicrospheres (Creon 40000 MMS) in patients with pancreatic exocrine insufficiency due to chronic pancreatitis--a double-blind, placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 36(5): 426-436. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2036.2012.05202.x>.
26. Van Hoozen CM, Peeke PG, Taubeneck M et al. Efficacy of enzyme supplementation after surgery for chronic pancreatitis. *Pancreas* 1997; 14(2): 174-180. <https://dx.doi.org/10.1097/00006676-199703000-00010>.
27. Isaksson G, Ihse I. Pain reduction by an oral pancreatic enzyme preparation in chronic pancreatitis. *Dig Dis Sci* 1983; 28(2): 97-102. <https://dx.doi.org/10.1007/bf01315137>.
28. Malesci A, Gaia E, Fioretta A et al. No effect of long-term treatment with pancreatic extract on recurrent abdominal pain in patients with chronic pancreatitis. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 1995; 30(4): 392-398. <https://dx.doi.org/10.3109/00365529509093296>.
29. Mössner J, Secknus R, Meyer J et al. Treatment of pain with pancreatic extracts in chronic pancreatitis: results of a prospective placebo-controlled multicenter trial. *Digestion* 1992; 53(1-2): 54-66. <https://dx.doi.org/10.1159/000200971>.
30. Slaff J, Jacobson D, Tillman CR et al. Protease-specific suppression of pancreatic exocrine secretion. *Gastroenterology* 1984; 87(1): 44-52.
31. RxList. VIOKASE [online]. 2008 [Zugriff: 20.07.2021]. URL: <https://www.rxlist.com/viokase-drug.htm#description>.
32. Sellers ZM, MacIsaac D, Yu H et al. Nationwide Trends in Acute and Chronic Pancreatitis Among Privately Insured Children and Non-Elderly Adults in the United States, 2007-2014. *Gastroenterology* 2018; 155(2): 469-478.e1. <https://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2018.04.013>.
33. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *J Med Libr Assoc* 2006; 94(4): 451-455.
34. Lefebvre C, Glanville J, Briscoe S et al. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions; Version 6; Technical Supplement to Chapter 4: Searching for and selecting studies* [online]. 2019 [Zugriff: 19.02.2021]. URL: <https://training.cochrane.org/handbook/version-6/chapter-4-tech-suppl>.

35. Waffenschmidt S, Navarro-Ruan T, Hobson N et al. Development and validation of study filters for identifying controlled non-randomized studies in PubMed and Ovid MEDLINE. Res Synth Methods 2020; 11(5): 617-626. <https://dx.doi.org/10.1002/jrsm.1425>.

## 8 Studienlisten

### 8.1 Liste der identifizierten systematischen Übersichten

1. De la Iglesia-García D, Huang W, Szatmary P et al. Efficacy of pancreatic enzyme replacement therapy in chronic pancreatitis: systematic review and meta-analysis. *Gut* 2017; 66(8): 1354-1355. <https://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2016-312529>.
2. Gan C, Chen YH, Liu L et al. Efficacy and safety of pancreatic enzyme replacement therapy on exocrine pancreatic insufficiency: a meta-analysis. *Oncotarget* 2017; 8(55): 94920-94931. <https://dx.doi.org/10.18632/oncotarget.21659>.
3. Wiese M, Gärtner S, Doller J et al. Nutritional management of chronic pancreatitis: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Gastroenterol Hepatol* 2021; 36(3): 588-600. <https://dx.doi.org/10.1111/jgh.15230>.
4. Yaghoobi M, McNabb-Baltar J, Bijarchi R et al. Pancreatic Enzyme Supplements Are Not Effective for Relieving Abdominal Pain in Patients with Chronic Pancreatitis: Meta-Analysis and Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2016; 2016: 8541839. <https://dx.doi.org/10.1155/2016/8541839>.

### 8.2 Liste der ausgeschlossenen Publikationen mit Ausschlussgründen

#### Nicht E1

1. Borowitz D, Goss CH, Limauro S et al. Study of a novel pancreatic enzyme replacement therapy in pancreatic insufficient subjects with cystic fibrosis. *Journal of Pediatrics* 2006; 149(5): 658-662. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2006.07.030>.
2. Borowitz D, Stevens C, Brettman LR et al. International phase III trial of liprotamase efficacy and safety in pancreatic-insufficient cystic fibrosis patients. *Journal of Cystic Fibrosis* 2011; 10(6): 443-452. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jcf.2011.07.001>.
3. Borowitz D, Stevens C, Brettman LR et al. Liprotamase long-term safety and support of nutritional status in pancreatic-insufficient cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 54(2): 248-257. <https://dx.doi.org/10.1097/MPG.0b013e31823315d1>.
4. Heubi JE, Schaeffer D, Ahrens RC et al. Safety and Efficacy of a Novel Microbial Lipase in Patients with Exocrine Pancreatic Insufficiency due to Cystic Fibrosis: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Journal of Pediatrics* 2016; 176: 156-161.e1. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.05.049>.
5. Kim H, Yoon YS, Han Y et al. Effects of Pancreatic Enzyme Replacement Therapy on Body Weight and Nutritional Assessments After Pancreatoduodenectomy in a Randomized Trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020; 18(4): 926-934.e4. <https://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2019.08.061>.
6. Konstan MW, Accurso FJ, Nasr SZ et al. Efficacy and safety of a unique enteric-coated bicarbonate-buffered pancreatic enzyme replacement therapy in children and adults with cystic fibrosis. *Clin Investig (Lond)* 2013; 3(8): 723-729. <https://dx.doi.org/10.4155/cli.13.62>.

7. Konstan MW, Liou TG, Strausbaugh SD et al. Efficacy and Safety of a New Formulation of Pancrelipase (Ultrase MT20) in the Treatment of Malabsorption in Exocrine Pancreatic Insufficiency in Cystic Fibrosis. *Gastroenterol Res Pract* 2010; 2010: 898193. <https://dx.doi.org/10.1155/2010/898193>.
8. Konstan MW, Stern RC, Trout JR et al. Ultrase MT12 and Ultrase MT20 in the treatment of exocrine pancreatic insufficiency in cystic fibrosis: safety and efficacy. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20(11-12): 1365-1371. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2036.2004.02261.x>.
9. Kuo P, Stevens JE, Russo A et al. Gastric emptying, incretin hormone secretion, and postprandial glycemia in cystic fibrosis--effects of pancreatic enzyme supplementation. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(5): E851-855. <https://dx.doi.org/10.1210/jc.2010-2460>.
10. Seiler CM, Izbicki J, Varga-Szabo L et al. Randomised clinical trial: a 1-week, double-blind, placebo-controlled study of pancreatin 25 000 Ph. Eur. minimicrospheres (Creon 25000 MMS) for pancreatic exocrine insufficiency after pancreatic surgery, with a 1-year open-label extension. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 37(7): 691-702. <https://dx.doi.org/10.1111/apt.12236>.
11. Stern RC, Eisenberg JD, Wagener JS et al. A comparison of the efficacy and tolerance of pancrelipase and placebo in the treatment of steatorrhea in cystic fibrosis patients with clinical exocrine pancreatic insufficiency. *American Journal of Gastroenterology* 2000; 95(8): 1932-1938. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1572-0241.2000.02244.x>.
12. Trapnell BC, Maguiness K, Graff GR et al. Efficacy and safety of Creon 24,000 in subjects with exocrine pancreatic insufficiency due to cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis* 2009; 8(6): 370-377. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jcf.2009.08.008>.
13. Trapnell BC, Strausbaugh SD, Woo MS et al. Efficacy and safety of PANCREAZE R for treatment of exocrine pancreatic insufficiency due to cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis* 2011; 10(5): 350-356. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jcf.2011.04.005>.
14. Whitcomb DC, Lehman GA, Vasileva G et al. Pancrelipase delayed-release capsules (CREON) for exocrine pancreatic insufficiency due to chronic pancreatitis or pancreatic surgery: A double-blind randomized trial. *American Journal of Gastroenterology* 2010; 105(10): 2276-2286. <https://dx.doi.org/10.1038/ajg.2010.201>.

## **Nicht E2**

1. Bang UC, Brandt L, Benfield T et al. Changes in 1,25-dihydroxyvitamin D and 25-hydroxyvitamin D are associated with maturation of regulatory T lymphocytes in patients with chronic pancreatitis: a randomized controlled trial. *Pancreas* 2012; 41(8): 1213-1218. <https://dx.doi.org/10.1097/MPA.0b013e31824da377>.
2. Bang UC, Matzen P, Benfield T et al. Oral cholecalciferol versus ultraviolet radiation B: effect on vitamin D metabolites in patients with chronic pancreatitis and fat malabsorption - a randomized clinical trial. *Pancreatol* 2011; 11(4): 376-382. <https://dx.doi.org/10.1159/000330224>.

3. Bhardwaj P, Garg PK, Maulik SK et al. A randomized controlled trial of antioxidant supplementation for pain relief in patients with chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 2009; 136(1): 149-159.e142. <https://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2008.09.028>.
4. Castineira-Alvarino M, Lindkvist B, Luaces-Regueira M et al. The role of high fat diet in the development of complications of chronic pancreatitis. *Clinical Nutrition* 2013; 32(5): 830-836. <https://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2013.02.002>.
5. Dhingra R, Singh N, Sachdev V et al. Effect of antioxidant supplementation on surrogate markers of fibrosis in chronic pancreatitis: a randomized, placebo-controlled trial. *Pancreas* 2013; 42(4): 589-595. <https://dx.doi.org/10.1097/MPA.0b013e31826dc2d7>.
6. Durgaprasad S, Pai CG, Vasanthkumar et al. A pilot study of the antioxidant effect of curcumin in tropical pancreatitis. *Indian Journal of Medical Research* 2005; 122(4): 315-318.
7. Halgreen H, Pedersen NT, Worning H. Symptomatic effect of pancreatic enzyme therapy in patients with chronic pancreatitis. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 1986; 21(1): 104-108. <https://dx.doi.org/10.3109/00365528609034631>.
8. Kirk GR, White JS, McKie L et al. Combined antioxidant therapy reduces pain and improves quality of life in chronic pancreatitis. *Journal of Gastrointestinal Surgery* 2006; 10(4): 499-503. <https://dx.doi.org/10.1016/j.gassur.2005.08.035>.
9. Long WB, Weiss JB. Rapid gastric emptying of fatty meals in pancreatic insufficiency. *Gastroenterology* 1974; 67(5): 920-925.
10. Nagy K, Lobo B, Courtet-Compondu MC et al. Vitamin E and vitamin E acetate absorption from self-assembly systems under pancreas insufficiency conditions. *Chimia* 2014; 68(3): 129-134. <https://dx.doi.org/10.2533/chimia.2014.129>.
11. Shah N, Siriwardena AK. Cytokine profiles in patients receiving antioxidant therapy within the ANTICIPATE trial. *World Journal of Gastroenterology* 2013; 19(25): 4001-4006. <https://dx.doi.org/10.3748/wjg.v19.i25.4001>.
12. Singh N, Ahuja V, Sachdev V et al. Antioxidants for Pancreatic Functions in Chronic Pancreatitis: A Double-blind Randomized Placebo-controlled Pilot Study. *J Clin Gastroenterol* 2020; 54(3): 284-293. <https://dx.doi.org/10.1097/mcg.0000000000001178>.
13. Siriwardena AK, Mason JM, Sheen AJ et al. Antioxidant therapy does not reduce pain in patients with chronic pancreatitis: the ANTICIPATE study. *Gastroenterology* 2012; 143(3): 655-663.e651. <https://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2012.05.046>.
14. Uden S, Schofield D, Miller PF et al. Antioxidant therapy for recurrent pancreatitis: biochemical profiles in a placebo-controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 1992; 6(2): 229-240. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2036.1992.tb00266.x>.
15. Willson SA, Gosink BB, vanSonnenberg E. Unchanged size of a dilated common bile duct after a fatty meal: results and significance. *Radiology* 1986; 160(1): 29-31. <https://dx.doi.org/10.1148/radiology.160.1.3520653>.



**Nicht E3**

1. Dutta SK, Tilley DK. The pH-sensitive enteric-coated pancreatic enzyme preparations: an evaluation of therapeutic efficacy in adult patients with pancreatic insufficiency. *Journal of Clinical Gastroenterology* 1983; 5(1): 51-54. <https://dx.doi.org/10.1097/00004836-198302000-00011>.
2. Gubergrits N, Malecka-Panas E, Lehman GA et al. A 6-month, open-label clinical trial of pancrelipase delayed-release capsules (Creon) in patients with exocrine pancreatic insufficiency due to chronic pancreatitis or pancreatic surgery. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33(10): 1152-1161. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2036.2011.04631.x>.
3. Hasik J, Hryniewiecki L, Grala T. Die klinische und metabolische Beurteilung der chronisch Pankreatitiskranken nach besonderer Peptiddiat. *Deutsche Zeitschrift für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten* 1986; 46(6): 318-322.
4. Herzfeld U, Kaess H. Störungen der Vitamin B12-Resorption bei exokriner Pankreasinsuffizienz. *Medizinische Welt* 1973; 24(2): 48-50.
5. Kataoka K, Sakagami J, Hirota M et al. Effects of oral ingestion of the elemental diet in patients with painful chronic pancreatitis in the real-life setting in Japan. *Pancreas* 2014; 43(3): 451-457. <https://dx.doi.org/10.1097/mpa.0000000000000038>.
6. Neoptolemos JP, Ghaneh P, Andren-Sandberg A et al. Treatment of pancreatic exocrine insufficiency after pancreatic resection. Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study of high vs standard dose pancreatin. *International Journal of Pancreatology* 1999; 25(3): 171-180.
7. Owira PM, Winter TA. Colonic energy salvage in chronic pancreatic exocrine insufficiency. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2008; 32(1): 63-71. <https://dx.doi.org/10.1177/014860710803200163>.
8. Quilliot D, Forbes A, Dubois F et al. Carotenoid deficiency in chronic pancreatitis: the effect of an increase in tomato consumption. *European Journal of Clinical Nutrition* 2011; 65(2): 262-268. <https://dx.doi.org/10.1038/ejcn.2010.232>.
9. Ramesh H, Reddy N, Bhatia S et al. A 51-week, open-label clinical trial in India to assess the efficacy and safety of pancreatin 40000 enteric-coated minimicrospheres in patients with pancreatic exocrine insufficiency due to chronic pancreatitis. *Pancreatology* 2013; 13(2): 133-139. <https://dx.doi.org/10.1016/j.pan.2013.01.009>.
10. Shea JC, Bishop MD, Parker EM et al. An enteral therapy containing medium-chain triglycerides and hydrolyzed peptides reduces postprandial pain associated with chronic pancreatitis. *Pancreatology* 2003; 3(1): 36-40. <https://dx.doi.org/10.1159/000069144>.

**Nicht E4**

1. Caliari S, Benini L, Sembenini C et al. Medium-chain triglyceride absorption in patients with pancreatic insufficiency. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 1996; 31(1): 90-94. <https://dx.doi.org/10.3109/00365529609031633>.

2. Ebert R, Creutzfeldt W. Reversal of impaired GIP and insulin secretion in patients with pancreatogenic steatorrhea following enzyme substitution. *Diabetologia* 1980; 19(3): 198-204. <https://dx.doi.org/10.1007/BF00275269>
3. Knop FK, Vilsboll T, Lund A et al. The impact of pancreatic enzyme supplementation on postprandial responses of glucagon-like Peptide-2 in patients with chronic pancreatitis and pancreatic exocrine insufficiency. *JOP* 2010; 11(5): 489-491.
4. Lieb JG 2nd, Patel D, Karnik N et al. Study of the gastrointestinal bioavailability of a pancreatic extract product (Zenpep) in chronic pancreatitis patients with exocrine pancreatic insufficiency. *Pancreatology* 2020; 20(6): 1092-1102. <https://dx.doi.org/10.1016/j.pan.2020.07.007>.
5. Lu CL, Chen CY, Luo JC et al. Impaired gastric myoelectricity in patients with chronic pancreatitis: role of maldigestion. *World Journal of Gastroenterology* 2005; 11(3): 372-376. <https://dx.doi.org/10.3748/wjg.v11.i3.372>.
6. Paris JC. A multicentre double-blind placebo-controlled study of the effect of a pancreatic enzyme formulation (Panzytrat (R) 25 000) on impaired lipid digestion in adults with chronic pancreatitis. *Drug invest* 1993; 5(4): 229-237.

#### **Nicht E5**

1. Armbrecht U, Svanvik J, Stockbrugger. Enzyme substitution in chronic pancreatitis: effects on clinical and functional parameters and on the hydrogen (H<sub>2</sub>) breath test. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1986; 126: 55-59. <https://dx.doi.org/10.3109/00365528609091894>.
2. Erchinger F, Ovre AKN, Aarseth MM et al. Fecal fat and energy loss in pancreas exocrine insufficiency: the role of pancreas enzyme replacement therapy. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 2018; 53(9): 1132-1138. <https://dx.doi.org/10.1080/00365521.2018.1499801>.
3. Knop FK, Vilsboll T, Larsen S et al. Increased postprandial responses of GLP-1 and GIP in patients with chronic pancreatitis and steatorrhea following pancreatic enzyme substitution. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007; 292(1): E324-330. <https://dx.doi.org/10.1152/ajpendo.00059.2006>.
4. Muth HW. Zur internen Behandlung der Pankreatitis. *Medizinische Klinik* 1965; 60(53): 2146-2147.

#### **Nicht E6**

1. Delchier JC, Vidon N, Saint-Marc Girardin MF et al. Fate of orally ingested enzymes in pancreatic insufficiency: comparison of two pancreatic enzyme preparations. *Aliment Pharmacol Ther* 1991; 5(4): 365-378. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2036.1991.tb00040.x>.
2. Glasbrenner B, Malfertheiner P, Kerner W et al. Einfluss von Pankreatin auf den Diabetes mellitus bei chronischer Pankreatitis. *Zeitschrift für Gastroenterologie* 1990; 28(6): 275-279.

3. Nasrallah SM, Martin DM. Comparative effects of Criticare HN and Vivonex HN in the treatment of malnutrition due to pancreatic insufficiency. *American Journal of Clinical Nutrition* 1984; 39(2): 251-254. <https://dx.doi.org/10.1093/ajcn/39.2.251>.

4. Opekun AR, Jr., Sutton FM, Jr., Graham DY. Lack of dose-response with Pancrease MT for the treatment of exocrine pancreatic insufficiency in adults. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11(5): 981-986. <https://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2036.1997.00245.x>.

5. Whitcomb DC, Bodhani A, Beckmann K et al. Efficacy and Safety of Pancrelipase/Pancreatin in Patients With Exocrine Pancreatic Insufficiency and a Medical History of Diabetes Mellitus. *Pancreas* 2016; 45(5): 679-686. <https://dx.doi.org/10.1097/mpa.0000000000000514>.

### **Nicht E8**

1. Butorova LI, Vasil'ev AP, Kozlov IM et al. [Chronic pancreatitis: comparative assessment of effectiveness of dose-dependent therapy and prophylaxis of recurrence by polyenzyme drugs]. *Eksp Klin Gastroenterol* 2007; (6): 96-102.

2. Jarosz M, Orzeszko M, Rychlik E et al. Antioxidants in the treatment of chronic pancreatitis. *Gastroenterologia polska* 2010; 17(1): 41-46.

3. Moreau J, Bouisson M, Saint-Marc-Girardin MF et al. [Comparison of fungal lipase and pancreatic lipase in exocrine pancreatic insufficiency in man. Study of their in vitro properties and intraduodenal bioavailability]. *Gastroenterologie Clinique et Biologique* 1988; 12(11): 787-792.

4. Oleneva VA, Gordeeva VA, Voitko NE et al. [Effects of diet therapy on the course of chronic pancreatitis: ambulatory follow-up data]. *Voprosy Pitaniia* 1987; (5): 25-29.

5. Park DH. A Randomized Controlled Trial of Antioxidant Supplementation for Pain Relief in Patients with Chronic Pancreatitis. *Korean journal of gastroenterology* 2009; 53(5): 331-332. <https://dx.doi.org/10.4166/kjg.2009.53.5.331>.

6. Skuia NA, Rubens Iu P. [Role of a balanced diet and fiber in the therapy and prevention of chronic pancreatitis]. *Voprosy Pitaniia* 1988; (1): 67-71.

### **Nicht E9**

1. Domínguez Muñoz JE, Iglesias García J, Iglesias Rey M et al. A prospective, randomized, three-arm crossover study on the effect of administration schedule of oral pancreatic enzymes on their therapeutic efficacy in exocrine pancreatic insufficiency. *Gastroenterologia y hepatologia* 2005; 287(3): 146.

2. Malesci A, Gaia E, Bocchia P et al. Effect of pancreatic extract therapy on abdominal pain in chronic pancreatitis: a 4-month double blind crossover study. *Italian journal of gastroenterology* 1990; 22: 380.

3. Malesci A, Gaia E, Bocchia P et al. Effect of pancreatic extracts on pain in chronic pancreatitis: a controlled, randomized, double-blind, cross-over study. *Digestion* 1990; 46(3): 158.
4. Mössner J. Is there a place for pancreatic enzymes in the treatment of pain in chronic pancreatitis? *Digestion* 1993; 54(Suppl 2): 35-39. <https://dx.doi.org/10.1159/000201101>.
5. Wooldridge JL, Heubi JE, Lee C. The efficacy of EUR-1008 (Zenpep), a novel pancreatic enzyme product, in the absence of concurrent agents affecting gastric pH in patients with exocrine pancreatic insufficiency. *Pediatric pulmonology* 2009; 44(Suppl 32): 411.

**Anhang A Bewertung der Studienlimitationen**

Tabelle 13: Studienlimitationen zum Endpunkt Schmerzen – MCT

Studie	Randomisierung	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung	Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnis-unabhängige Berichterstattung	Sonstiges
Singh 2008	adäquat	unklar	nicht adäquat	unklar	unklar	adäquat
ITT: Intention to treat; MCT: mittelkettige Triglyceride						

Tabelle 14: Studienlimitationen zum Endpunkt Schmerzen – Enzymsubstitution

Studie	Randomisierung	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung	Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnis-unabhängige Berichterstattung	Sonstiges
Forest Laboratories 2009	unklar	unklar	unklar	adäquat	adäquat	adäquat
Malesci 1995	unklar	unklar	adäquat	nicht adäquat	unklar	adäquat
Mössner 1992	unklar	unklar	adäquat	adäquat	unklar	adäquat
Safdi 2006	unklar	unklar	unklar	adäquat	unklar	adäquat
Solvay Pharmaceuticals 2009	unklar	unklar	unklar	adäquat	nicht adäquat	adäquat
Thorat 2012	adäquat	unklar	adäquat	adäquat	unklar	adäquat
ITT: Intention to treat						

Tabelle 15: Studienlimitationen zum Endpunkt Ernährungszustand – Body-Mass-Index – MCT

Studie	Randomisierung	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung	Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnis-unabhängige Berichterstattung	Sonstiges
Singh 2008	adäquat	unklar	nicht adäquat	nicht adäquat	unklar	adäquat
ITT: Intention to treat; MCT: mittelkettige Triglyceride						

Tabelle 16: Studienlimitationen zum Endpunkt Ernährungszustand – Körpergewicht – MCT

Studie	Randomisierung	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung	Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnis-unabhängige Berichterstattung	Sonstiges
Singh 2008	adäquat	unklar	nicht adäquat	nicht adäquat	unklar	adäquat
ITT: Intention to treat; MCT: mittelkettige Triglyceride						

Tabelle 17: Studienlimitationen zum Endpunkt Ernährungszustand – Körpergewicht – Enzymsubstitution

Studie	Randomisierung	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung	Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnis-unabhängige Berichterstattung	Sonstiges
van Hoozen 1997	unklar	unklar	unklar	adäquat	unklar	adäquat
ITT: Intention to treat						

Tabelle 18: Studienlimitationen zum Endpunkt Ernährungszustand – Oberarmumfang (MUAC) – MCT

Studie	Randomisierung	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung	Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnis-unabhängige Berichterstattung	Sonstiges
Singh 2008	adäquat	unklar	nicht adäquat	nicht adäquat	unklar	adäquat
ITT: Intention to treat; MCT: mittelkettige Triglyceride						

Tabelle 19: Studienlimitationen zum Endpunkt Ernährungszustand – Trizeps-Hautfaltendicke (TSF) – MCT

Studie	Randomisierung	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung	Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnis-unabhängige Berichterstattung	Sonstiges
Singh 2008	adäquat	unklar	nicht adäquat	nicht adäquat	unklar	adäquat
ITT: Intention to treat; MCT: mittelkettige Triglyceride						

Tabelle 20: Studienlimitationen zum Endpunkt Ernährungszustand – Creatinine Height Index (CHI) – MCT

Studie	Randomisierung	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung	Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnis-unabhängige Berichterstattung	Sonstiges
Singh 2008	adäquat	unklar	nicht adäquat	nicht adäquat	unklar	adäquat
ITT: Intention to treat; MCT: mittelkettige Triglyceride						

Tabelle 21: Studienlimitationen zum Endpunkt Krankheitskomplikationen –  
Enzymsubstitution

<b>Studie</b>	<b>Randomisierung</b>	<b>Verdeckung der Gruppenzuteilung</b>	<b>Verblindung</b>	<b>Umsetzung des ITT-Prinzips</b>	<b>Ergebnis-unabhängige Berichterstattung</b>	<b>Sonstiges</b>
Safdi 2006	unklar	unklar	unklar	adäquat	unklar	adäquat
Solvay Pharmaceuticals 2009	unklar	unklar	unklar	adäquat	nicht adäquat	adäquat
Thorat 2012	adäquat	unklar	unklar	adäquat	unklar	adäquat
ITT: Intention to treat						

## Anhang B Suchstrategien

### B.1 Bibliografische Datenbanken

#### Suche nach systematischen Übersichten

##### 1. PubMed

*Suchoberfläche: NLM*

Es wurde folgender Filter übernommen:

- Systematische Übersicht: adaptierte Version von Wong [33] – High specificity strategy

#	Searches
1	chronic pancreatitis
2	pancreatic insufficiency
3	nutrition OR enzymes
4	"The Cochrane database of systematic reviews"[Journal] OR search[tiab] OR MEDLINE[tiab] OR systematic review[tiab] OR "meta-analysis"[pt:noexp]
5	(#1 OR #2) AND #3 AND #4
6	(#5 AND 2016:2021[DP])
7	#6 AND (english[LA] OR german[LA])

##### 2. Health Technology Assessment Database

*Suchoberfläche: INAHTA*

#	Searches
1	chronic pancreatitis
2	pancreatic insufficiency
3	#2 OR #1
4	nutrition OR enzymes
5	#4 AND #3
6	(nutrition OR enzymes) AND ((pancreatic insufficiency) OR (chronic pancreatitis))
7	((nutrition OR enzymes) AND ((pancreatic insufficiency) OR (chronic pancreatitis))) FROM 2016 TO 2021

#### Suche nach Primärstudien: RCT

##### 1. MEDLINE

*Suchoberfläche: Ovid*

- Ovid MEDLINE(R) 1946 to April 01, 2021

Es wurde folgender Filter übernommen:



- RCT: Lefebvre [34] – Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2008 revision)

#	Searches
1	Pancreatitis/
2	exp Pancreatitis Chronic/
3	Exocrine Pancreatic Insufficiency/
4	(chronic adj1 pancreatitis*).ab,ti.
5	(pancreatic adj1 exocrin* adj1 insufficienc*).ab,ti.
6	or/1-5
7	exp Nutritional Support/
8	exp Pancreatic Extracts/
9	exp Dietary Supplements/
10	exp Dietary Fats/
11	exp Enzyme Therapy/
12	exp Dietary Fiber/
13	Glutamine/
14	Antioxidants/
15	(nutrition* or feed* or immunonutrition*).ti,ab.
16	((pancreatic* or duodenal*) adj (enzyme* or extract*)).ti,ab.
17	(glutamine* or probiotic* or omega-3* or synbiotic* or prebiotic* or pancreatin*).ti,ab.
18	((antioxidant* or vitamin*) adj3 (supplement* or therapy* or treatment*)).ab,ti.
19	or/7-18
20	6 and 19
21	Randomized Controlled Trial.pt.
22	Controlled Clinical Trial.pt.
23	(randomized or placebo or randomly).ab.
24	Clinical Trials as Topic/
25	trial.ti.
26	or/21-25
27	exp Animals/ not Humans/
28	26 not 27
29	and/20,28
30	29 not (comment or editorial).pt.

*Suchoberfläche: Ovid*

- Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print and In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations April 01, 2021

#	Searches
1	(chronic and pancreatitis*).ab,ti.
2	(pancreatic and exocrin* and insufficienc*).ab,ti.
3	or/1-2
4	(nutrition* or feed* or immunonutrition*).ti,ab.
5	((pancreatic* or duodenal*) and (enzyme* or extract*)).ti,ab.
6	(glutamine* or probiotic* or omega-3* or synbiotite* or prebiotic* or pancreatin*).ti,ab.
7	((antioxidant* or vitamin*) and (supplement* or therapy* or treatment*)).ab,ti.
8	or/4-7
9	3 and 8
10	(clinical trial* or random* or placebo).ti,ab.
11	trial.ti.
12	or/10-11
13	and/9,12
14	13 not (comment or editorial).pt.

**2. The Cochrane Library***Suchoberfläche: Wiley*

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

#	Searches
#1	[mh ^"Pancreatitis"]
#2	Pancreatitis Chronic
#3	[mh ^"Exocrine Pancreatic Insufficiency"]
#4	(chronic NEAR/1 pancreatitis*):ti,ab
#5	(pancreatic NEAR/1 exocrin* NEAR/1 insufficienc*):ti,ab
#6	#1 or #2 or #3 or #4 or #5
#7	[mh "Nutritional Support"]
#8	[mh "Pancreatic Extracts"]
#9	[mh "Dietary Supplements"]
#10	[mh "Dietary Fats"]
#11	[mh "Enzyme Therapy"]
#12	[mh "Dietary Fiber"]
#13	[mh ^"Glutamine"]
#14	[mh ^"Antioxidants"]
#15	(nutrition* or feed* or immunonutrition*):ti,ab

#	Searches
#16	((pancreatic* or duodenal*) NEXT (enzyme* or extract*)):ti,ab
#17	(glutamine* or probiotic* or omega-3* or synbiotite* or prebiotic* or pancreatin*):ti,ab
#18	((antioxidant* or vitamin*) NEAR/3 (supplement* or therapy* or treatment*)):ti,ab
#19	#7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18
#20	#6 and #19
#21	#20 not (*clinicaltrial*gov* or *who*trialssearch* or *clinicaltrialsregister*eu* or *anzctr*org*au* or *trialregister*nl* or *irct*ir* or *isrctn* or *controlled*trials*com* or *drks*de*):so
#22	#21 in Trials

## Suche nach Primärstudien: nicht randomisierte vergleichende Studien

### 1. MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) 1946 to April 09, 2021

Es wurde folgender Filter übernommen:

- Vergleichende non RCTs: Waffenschmidt [35] – Search filter with best specificity for controlled NRS (Ovid MEDLINE, adapted from PubMed)

#	Searches
1	Pancreatitis/
2	exp Pancreatitis Chronic/
3	Exocrine Pancreatic Insufficiency/
4	(chronic adj1 pancreatitis*).ab,ti.
5	(pancreatic adj1 exocrin* adj1 insufficienc*).ab,ti.
6	or/1-5
7	exp Nutritional Support/
8	exp Pancreatic Extracts/
9	exp Dietary Supplements/
10	exp Dietary Fats/
11	exp Enzyme Therapy/
12	exp Dietary Fiber/
13	Glutamine/
14	Antioxidants/
15	(nutrition* or feed* or immunonutrition*).ti,ab.
16	((pancreatic* or duodenal*) adj (enzyme* or extract*)):ti,ab.
17	(glutamine* or probiotic* or omega-3* or synbiotite* or prebiotic* or pancreatin*).ti,ab.
18	((antioxidant* or vitamin*) adj3 (supplement* or therapy* or treatment*)):ab,ti.
19	or/7-18
20	6 and 19

#	Searches
21	exp epidemiologic studies/ or exp clinical trial/ or comparative study/
22	((control and study) or program).mp.
23	or/21-22
24	(animals/ not humans/) or comment/ or editorial/ or exp review/ or meta analysis/ or consensus/ or exp guideline/
25	hi.fs. or case report.mp.
26	or/24-25
27	23 not 26
28	and/20,27
29	28 not (comment or editorial).pt.
30	remove duplicates from 29

*Suchoberfläche: Ovid*

- Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print and In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations April 09, 2021

#	Searches
1	(chronic and pancreatitis*).ab,ti.
2	(pancreatic and exocrin* and insufficienc*).ab,ti.
3	or/1-2
4	(nutrition* or feed* or immunonutrition*).ti,ab.
5	((pancreatic* or duodenal*) and (enzyme* or extract*)).ti,ab.
6	(glutamine* or probiotic* or omega-3* or synbiotic* or prebiotic* or pancreatin*).ti,ab.
7	((antioxidant* or vitamin*) and (supplement* or therapy* or treatment*)).ab,ti.
8	or/4-7
9	3 and 8
10	exp cohort studies/ or exp epidemiologic studies/ or exp clinical trial/ or exp evaluation studies as topic/ or exp statistics as topic/
11	((control and (group* or study)) or (time and factors) or program or survey* or ci or cohort or comparative stud* or evaluation studies or follow-up*).mp.
12	or/10-11
13	(animals/ not humans/) or comment/ or editorial/ or exp review/ or meta analysis/ or consensus/ or exp guideline/
14	hi.fs. or case report.mp.
15	or/13-14
16	12 not 15
17	and/9,16
18	17 not (comment or editorial).pt.

## B.2 Studienregister

### 1. ClinicalTrials.gov

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

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

<b>Suchstrategie</b>
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

<b>Suchstrategie</b>
pancreatitis with Results only