

Aus der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin A
(Kommissarische Klinikleitung: Prof. Dr. med. Sylvia Stracke)
der Universitätsmedizin der Universität Greifswald

Früherkennung und ernährungsmedizinische Therapie von Mangelernährung bei Patienten mit chronischer Pankreatitis

Inaugural - Dissertation

zur

Erlangung des akademischen

Grades

Doktor der Wissenschaften in der Medizin
(Dr. rer. med.)

der

Universitätsmedizin

der

Universität Greifswald

2022

vorgelegt von:
Mats Lukas Wiese
geb. am: 01.02.1990
in: Essen

Dekan: Prof. Dr. med. Karlhans Endlich

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Markus M. Lerch

2. Gutachter: Prof. Dr. med. Robert Jaster

Ort, Raum: Greifswald, Seminarraum der Klinik für Innere Medizin A (Raum 7.0.17)

Tag der Disputation: 20. Dezember 2022

Vorbemerkungen

Die Promotion wurde im Rahmen des Forschungsprojektes „EnErGie“ angefertigt und durch Mittel des Europäischen Sozialfonds (ESF) finanziert (ESF/14-BM-A55-0008/18). Die vorliegende Arbeit ist Bestandteil des Qualifikationsprogrammes „Förderung von Nachwuchswissenschaftlern in exzellenten Forschungsverbänden - Exzellenzforschungsprogramm des Landes Mecklenburg-Vorpommern“.



In dieser Arbeit wird aus Gründen der besseren Lesbarkeit bei Fehlen einer geschlechtsneutralen Formulierung das generische Maskulinum verwendet. Weibliche und anderweitige Geschlechteridentitäten werden dabei ausdrücklich mitadressiert, insofern dies für die jeweilige Aussage erforderlich ist.

Inhaltsverzeichnis

Deckblatt	
Vorbemerkungen.....	
Inhaltsverzeichnis.....	
Tabellenverzeichnis.....	
Abbildungsverzeichnis.....	
Abkürzungsverzeichnis.....	
1. Einleitung.....	10
2. Material und Methoden	12
2.1. Systematische Übersichtsarbeit mit Metaanalyse	12
2.2. Querschnittstudie	15
2.3. Längsschnittstudie	18
3. Ergebnisse.....	21
3.1. Bewertung der Evidenz zur Therapie der Mangelernährung bei Patienten mit chronischer Pankreatitis	21
3.2. Charakterisierung des Phänotyps der Mangelernährung bei Patienten mit chronischer Pankreatitis	27
3.3. Effekt einer intensivierten ernährungsmedizinischen Therapie bei mangelernährten Patienten mit chronischer Pankreatitis	42
4. Diskussion	53
4.1. Evidenz zur Therapie der Mangelernährung bei Patienten mit chronischer Pankreatitis	53
4.2. Prävalenz, Risikofaktoren und Phänotyp der Mangelernährung bei Patienten mit chronischer Pankreatitis.....	55
4.3. Therapie von Mangelernährung bei Patienten mit chronischer Pankreatitis	62
5. Zusammenfassung	73
Literaturverzeichnis	74
Danksagungen	
Anhang.....	

Tabellenverzeichnis

- Tabelle 1: Darstellung der Suchstrategie der systematischen Übersichtsarbeit mit Metaanalyse
- Tabelle 2: „Patient, Intervention, Comparison, Outcome, Study design (PICOS)“-Schema zur Identifizierung relevanter Studien
- Tabelle 3: Demografische und klinische Charakteristika von Patienten mit chronischer Pankreatitis stratifiziert nach Ernährungsstatus
- Tabelle 4: Prävalenz ätiologischer und phänotypischer Mangelernährungskriterien nach GLIM bei Patienten mit chronischer Pankreatitis stratifiziert nach Ernährungsstatus
- Tabelle 5: Vergleich anthropometrischer Parameter und der Körperzusammensetzung von Patienten mit chronischer Pankreatitis stratifiziert nach Ernährungsstatus und nach Alter und Geschlecht gematchten gesunden Kontrollpersonen
- Tabelle 6: Vergleich anthropometrischer Parameter und der Körperzusammensetzung von Patienten mit chronischer Pankreatitis stratifiziert nach Ernährungsstatus
- Tabelle 7: Vergleich laborchemischer Parameter von Patienten mit chronischer Pankreatitis stratifiziert nach Ernährungsstatus
- Tabelle 8: Vergleich der Energie- und Makronährstoffaufnahme von Patienten mit chronischer Pankreatitis stratifiziert nach Ernährungsstatus
- Tabelle 9: Vergleich der Energie- und Makronährstoffaufnahme von Patienten mit chronischer Pankreatitis stratifiziert nach Ernährungsstatus und nach Alter und Geschlecht gematchten gesunden Kontrollpersonen
- Tabelle 10: Selbstberichtete körperliche Aktivitätslevel von Patienten mit chronischer Pankreatitis stratifiziert nach Ernährungsstatus
- Tabelle 11: Selbstberichtete körperliche Aktivitätslevel von Patienten mit chronischer Pankreatitis stratifiziert nach Ernährungsstatus und nach Alter und Geschlecht gematchten gesunden Kontrollpersonen
- Tabelle 12: Charakterisierung der mangelernährten Patienten mit chronischer Pankreatitis, die sich der intensivierten ernährungsmedizinischen Intervention unterzogen (n=9)

Tabelle 13: Veränderung der oralen Nahrungsaufnahme im Verlauf der intensivierten ernährungsmedizinischen Behandlung bei mangelernährten Patienten mit chronischer Pankreatitis (n=9)

Tabelle 14: Veränderung laborchemischer Parameter im Verlauf der intensivierten ernährungsmedizinischen Behandlung bei mangelernährten Patienten mit chronischer Pankreatitis (n=9)

Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1: Schematische Darstellung des Ablaufs der Längsschnittstudie zur Testung von Machbarkeit und Effekt einer intensivierten ernährungsmedizinischen Behandlung bei mangelernährten Patienten mit chronischer Pankreatitis
- Abbildung 2: Flowchart zum Studienauswahlprozess
- Abbildung 3: Forest-Plot zu randomisierten klinischen Studien, die die Wirksamkeit einer Antioxidantientherapie zur Behandlung von Schmerz bei Patienten mit chronischer Pankreatitis testeten
- Abbildung 4: Funnel-Plot zu randomisierten klinischen Studien, die die Wirksamkeit einer Antioxidantientherapie zur Behandlung von Schmerz bei Patienten mit chronischer Pankreatitis testeten
- Abbildung 5: Jellyfish-Plots ausgewählter anthropometrischer Parameter und der Körperzusammensetzung von Patienten mit chronischer Pankreatitis stratifiziert nach Ernährungsstatus und gesunden Kontrollen
- Abbildung 6: Korrelation zwischen Skelettmuskelmasseindex und maximaler Handgreifkraft von Patienten mit chronischer Pankreatitis stratifiziert nach Ernährungsstatus und Geschlecht
- Abbildung 7: Flowchart zur Patientenrekrutierung für die Längsschnittstudie
- Abbildung 8: Therapieadhärenz der mangelernährten Patienten mit chronischer Pankreatitis zu den einzelnen Empfehlungen der intensivierten ernährungsmedizinischen Behandlung (n=9)
- Abbildung 9: Mittlere tägliche Energie- und Proteinaufnahme durch hochkalorische Trinknahrung bei mangelernährten Patienten mit chronischer Pankreatitis in den ersten 28 Tagen der intensivierten ernährungsmedizinischen Behandlung (n=9)
- Abbildung 10: Veränderung der körperlichen Aktivität im Verlauf der intensivierten ernährungsmedizinischen Behandlung bei mangelernährten Patienten mit chronischer Pankreatitis (n=9)
- Abbildung 11: Veränderung von Body-Mass-Index (a), Skelettmuskelmasseindex (b), Fettmasseindex (c) und Skelettmuskelmasse-Fettmasse-Verhältnis (d) im Verlauf der intensivierten ernährungsmedizinischen Behandlung bei mangelernährten Patienten mit chronischer Pankreatitis (n=9)

Abbildung 12: Veränderung von Cholinesterase (a), IGF-1 (b) und HDL-Cholesterol (c) im Verlauf der intensivierten ernährungsmedizinischen Behandlung bei mangelernährten Patienten mit chronischer Pankreatitis (n=9)

Abbildung 13: Veränderung von Handgreifkraft (a) und Gehgeschwindigkeit (b) im Verlauf der intensivierten ernährungsmedizinischen Behandlung bei mangelernährten Patienten mit chronischer Pankreatitis (n=9)

Abbildung 14: Veränderung des Chronic Pancreatitis Prognosis Scores im Verlauf der intensivierten ernährungsmedizinischen Behandlung bei mangelernährten Patienten mit chronischer Pankreatitis (n=9)

Abkürzungsverzeichnis

BIA	bioelektrische Impedanzanalyse
BMI	Body-Mass-Index
CI	Konfidenzintervall
COPP-Score	Chronic Pancreatitis Prognosis Score
CP	chronische Pankreatitis
CRP	C-reaktives Protein
EWGSOP2	European Working Group on Sarcopenia in Older People 2
GLIM	Global Leadership Initiative on Malnutrition
G-NCP	German Nutrition Care Process
IPAQ	International Physical Activity Questionnaire
NRS-2002	Nutritional Risk Screening 2002
PICOS	Patient, Intervention, Comparison, Outcome, Study design
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
RCT	randomisierte kontrollierte Studie
RR	relatives Risiko
SGA	Subjective Global Assessment
SMD	standardisierter Mittelwertunterschied

1. Einleitung

Per definitionem ist die chronische Pankreatitis (CP) eine Erkrankung der Bauchspeicheldrüse, bei der infolge rezidivierender Entzündungsschübe ein fortschreitender Ersatz von Pankreasparenchym durch fibrotisches Bindegewebe stattfindet [1,2]. Durch diesen fibrösen Umbau tritt ein zunehmender Verlust sowohl der exokrinen als auch der endokrinen Pankreasfunktion ein. Weltweit liegt die jährliche Inzidenz der CP bei etwa 10 Fällen pro 100.000 Einwohner [3,4]. Verschiedene modifizierbare und nicht modifizierbare Risikofaktoren für die Entstehung einer CP sind bekannt, wobei Alkohol- und Nikotinabusus die am besten gesicherten darstellen [5–7]. Infolge einer CP leiden Betroffene unter einer insgesamt reduzierten Lebensqualität [8,9], Arbeitslosigkeit bzw. Erwerbsunfähigkeit [10,11] sowie einer verkürzten Lebenserwartung [11,12]. Darüber hinaus stellen die entstehenden Behandlungskosten, trotz der vergleichsweise niedrigen Anzahl betroffener Menschen, eine sozioökonomisch relevante Belastung dar [13,14].

Mangelernährung ist eine häufige Komplikation der CP, wobei die Entstehung durch verschiedene Faktoren, die sich aus der Pathophysiologie der Erkrankung herleiten, begünstigt wird. Neben einer exokrinen Pankreasinsuffizienz [15] stellen ein pankreopriver Diabetes mellitus [16], eine bakterielle Fehlbesiedlung des Dünndarms [17], schmerzbedingte Anorexie [18] sowie ein fortgeführter Alkohol- oder Nikotinabusus [19] potenzielle Risikofaktoren dar. Des Weiteren liegt bei ca. 30-50 % aller Patienten mit CP ein gesteigerter Ruheenergieumsatz vor, wodurch die Entstehung einer Mangelernährung zusätzlich begünstigt wird [20].

Hinsichtlich der Prävalenz von Mangelernährung finden sich in der Literatur unterschiedliche Angaben in Abhängigkeit davon, welche Parameter zugrunde gelegt wurden. Wird die Mangelernährung anhand des Body-Mass-Index (BMI) diagnostiziert, schwankt die Häufigkeit zwischen 8 % und 39 % [8,21]. Bei Berücksichtigung eines Mangels an fettlöslichen Vitaminen variieren die Prävalenzen zwischen 1 % und 35 % für Vitamin A [22–25] bzw. 33 % und 87 % für Vitamin D [23–25].

Die Anwendung unterschiedlicher Parameter erschwert den Vergleich zwischen Studien zur Prävalenz sowie die Ableitung der Ursachen und Folgen von Mangelernährung bei CP. Da diese Problematik nicht nur die CP, sondern alle Krankheitsbilder betrifft, gründete sich im Januar 2016 unter Beteiligung internationaler Fachgesellschaften die *Global Leadership Initiative on Malnutrition (GLIM)*, um weltweit einheitliche Diagnosekriterien zu definieren. Das 2018 veröffentlichte Ergebnis dieses Konsensverfahrens [26] weist eine Unterteilung in phänotypische und ätiologische Kriterien aus, wobei zur Diagnosestellung mindestens ein phänotypisches und ein ätiologisches Kriterium erfüllt sein müssen. Bei den phänotypischen Kriterien wird ein reduzierter BMI, ein ungewollter Gewichtsverlust sowie eine reduzierte

Muskelmasse betrachtet. Anhand dieser phänotypischen Kriterien erfolgt zudem eine Gewichtung des Schweregrades der Mangelernährung, welche in moderater oder schwerer Ausprägung vorliegen kann. Die ätiologischen Kriterien umfassen eine reduzierte Nahrungsaufnahme und/oder -assimilation sowie eine bestehende Krankheitslast im Sinne von Inflammation. Letztere kann sowohl durch akutes Krankheitsgeschehen oder Verletzung als auch durch chronische Erkrankungen bedingt sein.

Aufgrund der Neuartigkeit der GLIM-Kriterien liegen derzeit noch keine Erkenntnisse hinsichtlich der Anwendung dieser auf die Mangelernährungsdiagnostik bei CP vor. Allerdings scheint der Einsatz aufgrund der oben beschriebenen Eigenschaften vielversprechend, um Risikofaktoren und geeignete Parameter zur Früherkennung von Mangelernährung bei CP zu identifizieren.

Unabhängig davon, welche diagnostischen Kriterien letztendlich herangezogen werden, ist die Behandlung einer begleitenden Mangelernährung obligat, da mangelernährte Patienten mit CP eine reduzierte Lebensqualität sowie erhöhte Morbidität und Mortalität aufweisen [12,25,27]. Indessen existieren bislang nur wenige wissenschaftliche Untersuchungen, aus denen Erkenntnisse zu den optimalen Modalitäten der Ernährungstherapie von Mangelernährung bei Patienten mit CP abgeleitet werden können [28].

Ziel dieser Arbeit ist es daher, die beschriebenen Wissenslücken im Hinblick auf Risikofaktoren, Früherkennung und Behandlung von Mangelernährung bei CP zu schließen. Die Beantwortung dieser Fragestellung erfolgt dabei auf mehreren Ebenen. Zum einen soll systematisch die vorhandene Evidenz zur Therapie von Mangelernährung bei CP zusammengetragen werden, um ein geeignetes Behandlungskonzept zu entwickeln und anschließend die Umsetzbarkeit und die Effektivität dieser ernährungsmedizinischen Therapie zu testen. Zum anderen sollen mittels detaillierter Untersuchungen zum Ernährungsstatus von Patienten mit CP Parameter identifiziert werden, die mit Mangelernährung assoziiert sind, um Erkenntnisse zu Risikogruppen und Phänotyp zu gewinnen.

2. Material und Methoden

Zur Beantwortung der Fragestellungen, denen sich diese Arbeit widmet, wurden drei sich komplementierende Studien durchgeführt. Initial erfolgte mittels einer systematischen Übersichtsarbeit mit Metaanalyse eine Auswertung der vorhandenen Evidenz aus randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) zur Therapie der Mangelernährung bei CP, um geeignete Behandlungsansätze zu identifizieren. Eine Querschnittstudie verfolgte das Ziel, den Ernährungszustand von Patienten mit CP zu erheben und Mangelernährung hinsichtlich Risikofaktoren, Phänotyp und möglicher gesundheitlicher Folgen zu charakterisieren. Schließlich wurde im Rahmen einer Längsschnittstudie die Machbarkeit und der Effekt einer intensivierten ernährungsmedizinischen Therapie bei mangelernährten Menschen mit CP untersucht. Die Materialien und Methoden, die in diesen Studien Anwendung fanden, werden im Folgenden beschrieben.

2.1. Systematische Übersichtsarbeit mit Metaanalyse

Die Arbeit wurde gemäß den Empfehlungen des „*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA)*“-Statements [29] angefertigt. Die wichtigsten methodischen Aspekte werden im Folgenden beschrieben. Für die vollständige Ausführung der Methodik wird auf die zugrundeliegende Veröffentlichung dieser Arbeit verwiesen [30].

Identifikation potentiell relevanter Studien

Es erfolgte eine systematische Literaturrecherche in den Datenbanken „PubMed“ und „Cochrane Central Register of Controlled Trials“. Es wurde nach Volltexten in deutscher oder englischer Sprache gesucht, welche bis zum 12. Mai 2020 in Zeitschriften mit Peer-Review-Verfahren erschienen waren. Als Suchstrategie wurden drei Begriffsgruppen gebildet, wobei aus jeder Gruppe mindestens ein Begriff in Titel oder Abstract der Publikation enthalten sein musste (**Tabelle 1**).

Tabelle 1 Darstellung der Suchstrategie der systematischen Übersichtsarbeit mit Metaanalyse

Begriffsgruppe 1	Begriffsgruppe 2	Begriffsgruppe 3
„randomized“, „randomized“, „clinical trial“ oder „clinical study“	+ „diet“, „nutrition“, „nutrition therapy“, „carbohydrate“, „dietary fiber“, „fat“, „medium chain triglycerides“, „protein“, „alcohol“, „vitamins“, „minerals“, „trace elements“, „antioxidants“, „supplementation“, „supplements“, „oral nutritional supplements“, „enteral nutrition“ oder „parenteral nutrition“	+ „chronic pancreatitis“ oder „exocrine pancreatic insufficiency“

Berücksichtigung von Studien, in denen aus jeder Gruppe mind. ein Begriff in Titel oder Abstract enthalten war.

Auswahl relevanter Studien

Zur Identifizierung relevanter Publikationen wurde das in **Tabelle 2** dargestellte „*Patient, Intervention, Comparison, Outcome, Study design (PICOS)*“-Schema angewendet. Es wurden ausschließlich Untersuchungen eingeschlossen, die eine Fragestellung gemäß diesem Schema untersuchten. Des Weiteren musste die Diagnose der CP mittels Bildgebung und/oder Funktionstest gesichert sein. Hinsichtlich der zugrundeliegenden Ätiologie gab es keine Einschränkungen, allerdings wurden Studien ausgeschlossen, wenn diese neben Patienten mit CP auch andere Entitäten einschlossen und keine gesonderten Subgruppenanalysen zur CP enthielten. Erst- und Letztautor prüften unabhängig voneinander anhand von Titel und Abstract die identifizierten Einträge hinsichtlich der Erfüllung der Einschlusskriterien. Sofern Dissens bestand, wurde eine konsensuale Entscheidung auf Basis des Volltextes getroffen.

Tabelle 2 „Patient, Intervention, Comparison, Outcome, Study design (PICOS)“-Schema zur Identifizierung relevanter Studien

(P)atient	Patienten mit chronischer Pankreatitis
(I)ntervention	Supplementation eines einzelnen Nährstoffs oder einer Nährstoffkombination, Einnahme von Trinknahrung, enterale oder parenterale Ernährung
(C)omparison	Kontrollpatienten mit Placebo- oder medizinischer Standardtherapie
(O)utcome	Veränderungen in anthropometrischen Maßen, Körperzusammensetzung, Biomarkern, die den Ernährungszustand widerspiegeln, Lebensqualität oder Schmerz
(S)tudy Design	Randomisierte kontrollierte Studien

Datenextraktion

Angaben zu Studiendesign, Publikationsjahr, Land der Studiendurchführung, Patientencharakteristika, Intervention und Kontrollbehandlung sowie Outcomedaten wurden vom Erstautor in ein standardisiertes Datenextraktionsformular eingetragen. Zur Qualitätssicherung überprüfte der Letztautor den Extraktionsprozess.

Evaluation von Studienqualität und Biasrisiko

Die wissenschaftliche Qualität der eingeschlossenen Studien wurde mittels Jadad-Scores bewertet [31]. Dieses Instrument beurteilt die Berichterstattung von RCTs anhand von insgesamt fünf Fragen zu Randomisierung, Verblindung und Dropouts. Des Weiteren erfolgte eine Bewertung des Biasrisikos in den einzelnen Studien gemäß den Empfehlungen des „Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions“ anhand domänenbasierter Bias-Risiko-Tabellen [32].

Datensynthese und statistische Auswertung

Falls zwei oder mehr RCTs dieselbe Fragestellung untersuchten, wurde die Möglichkeit einer Metaanalyse zur Schätzung eines Gesamteffekts der Intervention anhand der extrahierten Daten geprüft. Sofern eine Metaanalyse durchführbar war, wurden die Daten mittels eines Random-Effects-Modells zusammengefasst. Zudem erfolgte eine Sensitivitätsanalyse unter Anwendung eines Fixed-Effect-Modells.

Als Effektschätzer wurden der standardisierte Mittelwertsunterschied (SMD) für kontinuierliche bzw. das relative Risiko (RR) für binäre Outcomevariablen jeweils mit 95 %-Konfidenzintervall (CI) berechnet. Die Heterogenität zwischen den Studien wurde anhand der I^2 -Statistik nach Higgins [32] sowie Chi-Quadrat-Test bewertet. Eine signifikante Heterogenität war definiert als ein I^2 -Wert ≥ 25 % und/oder ein p-Wert $< 0,10$ beim Chi-Quadrat-Test. Bei vorliegender Heterogenität erfolgte eine Einteilung des Ausmaßes in leichte ($I^2 \geq 25$ %), moderate ($I^2 \geq 50$ %) oder hohe Heterogenität ($I^2 \geq 75$ %) [33].

Zur Illustration der Ergebnisse der einzelnen Metaanalysen wurden Forest-Plots erstellt. Zudem wurden Funnel-Plots zur Prüfung des Vorliegens von Publikationsbias generiert.

Alle statistischen Analysen wurden mit der Software R Version 3.6.1 (R Core Team, Wien, Österreich) [34] unter Verwendung des „meta“-Pakets [35] durchgeführt.

2.2. Querschnittstudie

Die Studie war als prospektive multizentrische cross-sektionale Studie konzipiert. Neben der Universitätsmedizin Greifswald waren mit der Universitätsmedizin Rostock und der Hochschule Neubrandenburg zwei weitere Prüfzentren involviert. Im Folgenden werden die wesentlichen Modalitäten der Studie dargestellt. Eine ausführlichere Beschreibung von Material und Methoden ist der angefügten Publikation zu den Studienergebnissen zu entnehmen [36].

Ablauf und Studienkollektiv

Der Einschluss von Patienten mit CP fand an den beiden Universitätskliniken statt. An der Hochschule Neubrandenburg wurden zudem freiwillige Probanden als gesunde Kontrollgruppe aus der Bevölkerung rekrutiert. Ein positives Votum der örtlichen Ethikkommissionen wurde eingeholt (interne Registrierungsnummern: A 2018-0129, BB 155/18, HSNB/AL/143/18). Zudem wurde die Studie in ein internationales Register klinischer Studien eingetragen (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04474743). Die Rekrutierung erfolgte von Oktober 2018 bis September 2021.

An den beiden Universitätsmedizinern wurden alle volljährigen Patienten mit gesicherter CP hinsichtlich eines Studieneinschlusses gescreent. Die Sicherung der Diagnose erfolgte anhand charakteristischer Veränderungen in bildgebenden Untersuchungsmethoden, wofür die kontrastmittelverstärkte Computertomographie, die Magnetresonanztomographie mit Magnetresonanz-Cholangiopankreatikographie oder die Endosonographie verwendet wurden, und/oder Histologie [2]. Ausschlusskriterien stellten die Diagnose einer malignen Tumorerkrankung in den letzten drei Jahren, eine bestehende Schwangerschaft, das Stillen eines Kindes, das Vorliegen von Leberzirrhose oder Kurzdarmsyndrom als Komorbidität sowie relevante kognitive oder körperliche Einschränkungen dar. Die gesunden Kontrollpersonen waren definiert über die Abwesenheit akuter oder chronischer Erkrankungen. Zudem mussten bei diesen Personen eine Gewichtsstabilität im Zeitraum der letzten 6 Monate, ein BMI zwischen 18,5 und 34,9 kg/m² sowie ein Leistungszustand entsprechend einem *Eastern Cooperative Oncology Group* Status von 0 vorliegen.

Klinische und Patientendaten

Personen- und krankheitsbezogene Daten wurden mittels standardisierter Interviews abgefragt oder aus der Patientenakte entnommen. Die Krankheitsschwere wurde anhand des

Chronic Pancreatitis Prognosis Scores (COPP-Score) [37], einem validierten Instrument zur Abschätzung des kurz- und mittelfristigen Krankheitsverlaufs, bewertet. Zur Beurteilung der exokrinen Pankreasfunktion wurde bei allen Patienten die fäkale Elastase-1 quantifiziert. Eine Konzentration von 200 µg/g wurde als Cut-off für das Vorliegen einer exokrinen Pankreasinsuffizienz definiert. Werte unter 100 µg/g wurden als schwere Insuffizienz klassifiziert. Die Diagnose eines pankreopriven Diabetes mellitus erfolgte anhand des Vorliegens von Major- und Minorkriterien nach Ewald & Bretzel [38]. Mittels eines validierten semi-quantitativen Verzehrshäufigkeitsfragebogens [39] wurde die Nahrungsaufnahme in den letzten vier Wochen, die dem Krankenhausbesuch vorausgingen, erfasst. Des Weiteren wurde die Kurzform des *International Physical Activity Questionnaires* (IPAQ) eingesetzt, um die körperliche Aktivität der letzten 7 Tage vor Aufenthalt zu erfragen.

Körperliche und Blutuntersuchungen

Anthropometrische Messungen an Patienten und freiwilligen Kontrollpersonen wurden gemäß standardisiertem Protokoll mit Qualitätssicherung an allen Prüfzentren durchgeführt. Neben Körpergewicht und -größe wurden Taillen-, Hüft- und Oberarmumfang sowie die Trizepshautfaltendicke bestimmt. Eine Messung der Körperzusammensetzung erfolgte mittels bioelektrischer Impedanzanalyse (BIA). Hierzu kam an allen Studienzentren mit dem seca mBCA 515 (Fa. seca, Hamburg) ein 8-Elektroden-Multifrequenzgerät zum Einsatz. Ebenfalls wurde die Handgreifkraft mithilfe des Jamar® Plus+ Digital Hand Dynamometers (Patterson Medical, Warrenville, IL, USA) gemessen. Die Testung fand in sitzender Position bei 90° gebeugtem Ellenbogen und dem Handgelenk in neutraler Position statt. Für die weiteren Analysen wurde der maximale Wert von drei Messungen berücksichtigt.

Von allen Studienteilnehmenden wurden Blutproben entnommen. Neben klinischen Routineparametern wurden außerdem Marker für Ernährungszustand und Inflammation bestimmt.

Diagnose von Mangelernährung und Sarkopenie

Die Mangelernährungsdiagnostik erfolgte nach GLIM-Kriterien [26]. Die Diagnose erforderte das Vorliegen von mindestens einem phänotypischen und einem ätiologischen Kriterium. Da die CP durch rezidivierende Entzündungsschübe charakterisiert ist, galt das ätiologische Kriterium der Krankheitslast im Sinne von Inflammation bei allen Patienten als erfüllt. Anhand der phänotypischen Kriterien erfolgte die Einteilung des Schweregrads in eine moderate oder schwere Mangelernährung. Für BMI und ungewollten Gewichtsverlust wurden die in den

GLIM-Kriterien spezifizierten Cut-offs angewendet. Da zur Gewichtung des Kriteriums der reduzierten Muskelmasse mittels BIA keine etablierten Schwellenwerte existieren, wurde sich auf gerätespezifische Grenzwerte für die Skelettmuskelmasse bezogen. Diese wurden abgeleitet aus den Daten einer deutschen Referenzpopulation, bestehend aus 1050 gesunden Blutspendenden im Alter von 18 bis 65 Jahren [40]. Die geschlechtsspezifischen Cut-offs für den Skelettmuskelmasseindex (Skelettmuskelmasse/Körpergröße²) wurden als Mittelwert minus einfache Standardabweichung (♀: 6,68 kg/m², ♂: 8,97 kg/m²) für die moderate bzw. Mittelwert minus zweifache Standardabweichung (♀: 5,86 kg/m², ♂: 8,14 kg/m²) für die schwere Mangelernährung festgelegt.

Die Diagnose der Sarkopenie wurde anhand der Kriterien der *European Working Group on Sarcopenia in Older People 2* (EWGSOP2) gestellt [41]. Für die Bestätigung der Sarkopeniediagnose musste bei Patienten mit erniedrigter Handgreifkraft (♀: < 16 kg, ♂: < 27 kg) gleichzeitig eine reduzierte Muskelmasse entsprechend den Schwellenwerten für die schwere Mangelernährung vorliegen. Eine schwere Sarkopenie wurde diagnostiziert, wenn die mittels 4-Meter-Gehtest gemessene Ganggeschwindigkeit weniger als 0,8 m/s betrug.

Statistische Auswertung

Deskriptive kontinuierliche Daten sind entsprechend ihrer Verteilung dargestellt als Mittelwert (\pm SD), bei gegebener Normalverteilung, oder andernfalls als Median (IQR); kategoriale Daten als absolute und relative Häufigkeiten (%). Die Testung auf einen Unterschied zwischen verschiedenen Gruppen erfolgte bei kontinuierlichen Variablen in Abhängigkeit von der jeweiligen Datenverteilung mittels zweiseitigem T-Test oder dem Mann-Whitney-U-Test. Um Gruppenunterschiede in der Häufigkeitsverteilung von kategorialen Daten zu prüfen, wurden der Chi-Quadrat-Test oder der exakte Test nach Fisher angewendet. Der Korrelationskoeffizient nach Spearman wurde berechnet, um Stärke und Richtung der Assoziation zwischen Skelettmuskelmasseindex und Handgreifkraft zu messen. Für den Vergleich zwischen Patienten und den gesunden Kontrollpersonen erfolgte für jede Gruppe eines Ernährungszustandes ein 1:1-Matching hinsichtlich Alter und Geschlecht.

Für alle Tests wurde ein Signifikanzniveau von $\alpha=0,05$ festgelegt. Alle statistischen Analysen wurden mittels IBM SPSS Statistics für Windows Version 27 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) durchgeführt. Die graphische Darstellung der Ergebnisse sowie das Matching erfolgten mit der Software R Version 4.1.0 (R Core Team, Wien, Österreich) [34].

2.3. Längsschnittstudie

Studiendesign

Im Rahmen dieser prospektiven Untersuchung, konzipiert als multizentrische einarmige Interventionsstudie, sollten Machbarkeit und Effekt einer intensivierten ernährungsmedizinischen Behandlung bei mangelernährten Patienten mit CP getestet werden. Der Studienablauf ist in **Abbildung 1** illustriert. Neben der Universitätsmedizin Greifswald als federführendes Studienzentrum, an dem Patienteneinschluss und Studienuntersuchungen stattfanden, war die Hochschule Neubrandenburg als weitere Prüfstelle an der Studiendurchführung beteiligt.

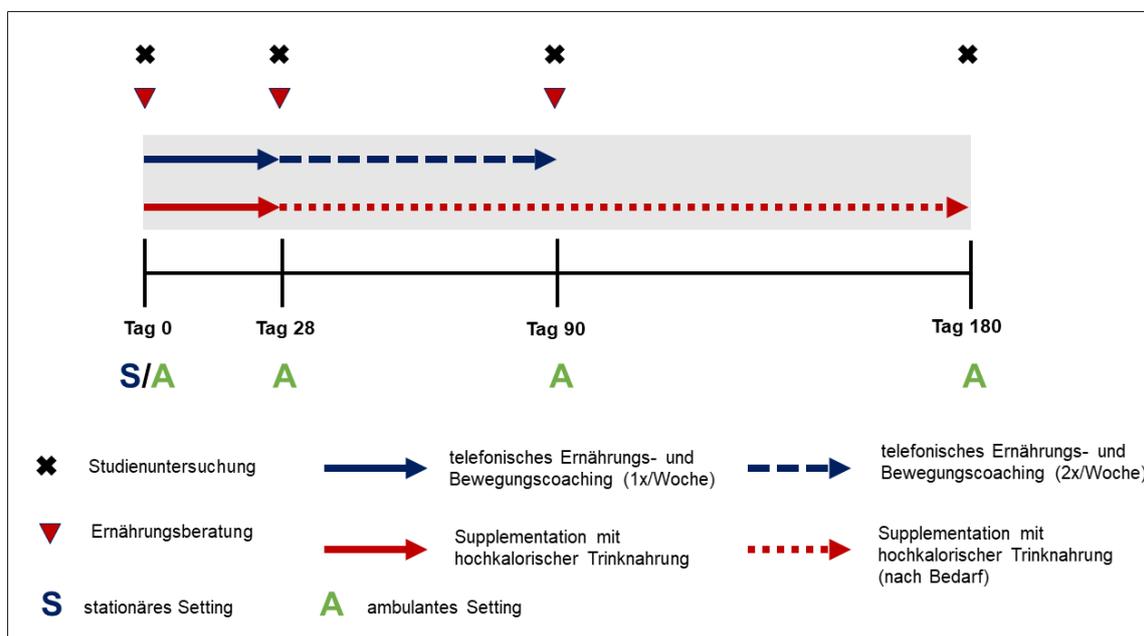


Abbildung 1 Schematische Darstellung des Ablaufs der Längsschnittstudie zur Testung von Machbarkeit und Effekt einer intensivierten ernährungsmedizinischen Behandlung bei mangelernährten Patienten mit chronischer Pankreatitis

Die sechsmonatige Intervention umfasste zwei zentrale Elemente, um den Ernährungszustand der Teilnehmenden zu verbessern. Einerseits sollte die orale Nahrungsaufnahme durch die Einnahme einer protein- und energiereichen Trinknahrung supplementiert werden. Zum anderen erhielten die Patienten drei strukturierte vis-à-vis Ernährungsberatungen sowie ein komplementierendes telefonisches Ernährungs- und Bewegungsk coaching. Nach Studieneinschluss, welcher sowohl ambulant als auch stationär geschehen konnte, durchliefen die Patienten zunächst dieselben Untersuchungen und Befragungen, wie sie in der Querschnittstudie stattfanden (siehe Kapitel 2.2.). Im Anschluss erfolgte die erste Ernährungsberatung und die Aushändigung eines Rezeptes für die weitere ambulante Versorgung mit Trinknahrung. Follow-up Visiten, zu welchen alle Untersuchungen und

Befragungen wiederholt wurden und die zwei weitere Ernährungsberatungen umfassten, waren für 28, 90 und 180 Tage nach Krankenhausentlassung bzw. ambulantem Ersttermin vorgesehen.

Die Studie wurde von der lokalen Ethikkommission an der Universitätsmedizin Greifswald genehmigt (interne Registrierungsnummer: BB 069/19) und in ein internationales Register klinischer Studien eingetragen (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04476056).

Intensivierte ernährungsmedizinische Therapie

Die Supplementation mit Trinknahrung umfasste die tägliche Einnahme von mindestens zwei Flaschen Fortimel® Compact 2.4 (Fa. Nutricia). Bei diesem Produkt handelt es sich um eine hochkalorische Trinknahrung, die den Anforderungen einer vollbilanzierten Diät im Sinne von § 1 Abs. 4a DiätV entspricht, d.h. zur ausschließlichen Ernährung geeignet ist. Eine Flasche (\cong 125 ml) enthält 300 kcal und 12 g Protein sowie alle sonstigen essentiellen Nährstoffe. Für die Intervention wurde die tägliche Einnahme von zwei Flaschen als Mindestmenge vorgegeben. Eine Begrenzung hinsichtlich einer maximalen Supplementationsmenge bestand hingegen nicht, um auch einen höheren Energie- und Nährstoffbedarf kompensieren zu können. Die Supplementation erfolgte obligatorisch während des verbleibenden Krankenhausaufenthalts sowie über die ersten 28 Tage nach Entlassung. Bei ambulant eingeschlossenen Patienten beschränkte sich die verbindliche Vorgabe für die Einnahme auf die 28 Tage nach Studieneinschluss. Zur Überprüfung der Compliance wurden die Studienteilnehmenden angewiesen, für diesen Zeitraum ein Protokoll zur Dokumentation der täglichen Einnahmemenge zu führen. Eine Fortführung der Supplementation über diesen Zeitraum hinaus war nicht verpflichtend. Allerdings konnte diese bei gegebener Indikation und entsprechendem Patientenwunsch grundsätzlich über die gesamte Interventionsdauer beibehalten werden.

Die ambulanten Ernährungsberatungen sowie das ergänzende telefonische Ernährungscoaching erfolgten gemäß der Methodik des *German Nutritional Care Process* (G-NCP) [42]. Der G-NCP zielt auf die Durchführung einer individualisierten Ernährungstherapie ab, die in standardisierter und transparenter Weise unter Berücksichtigung relevanter Kontextfaktoren erfolgt. Die wesentlichen in Beratung und Coaching adressierten Punkte umfassten Empfehlungen bezüglich einer proteinreichen (\cong 1,5 g Protein/kg Körpergewicht), energieadäquaten Vollkost bzw. bei Unverträglichkeiten angepassten Vollkost. Zudem erfolgte bei Vorliegen einer exokrinen Pankreasinsuffizienz eine detaillierte Schulung hinsichtlich einer adäquaten Pankreasenzymsubstitution. Das Bewegungcoaching fokussierte sich auf eine Steigerung der körperlichen Aktivität zur

Unterstützung des Muskelaufbaus. Empfehlungen zur Aktivitätssteigerung wurden, angepasst an die jeweilige Leistungsfähigkeit des Patienten, ausgesprochen und umfassten die Ausführung körperlicher Alltagstätigkeiten bzw. leichter Übungen zur Kräftigung der Muskulatur z.B. mittels Theraband. Das telefonische Coaching erfolgte über die ersten 90 Tage der Intervention und wurde durch qualifizierte Mitarbeitende der Hochschule Neubrandenburg durchgeführt. In den ersten 28 Tagen waren Coachingtermine wöchentlich und im weiteren Verlauf zweiwöchentlich vorgesehen. Eine abweichende Frequenz konnte allerdings entsprechend der Patientenpräferenzen vereinbart werden. Die Inhalte der vis-à-vis Ernährungsberatungen und der Telefoncoachings, insbesondere im Hinblick auf adressierte Ernährungsprobleme und Zielvereinbarungen, wurden jeweils an das andere Studienzentrum zurückgespielt. Zu diesem Zweck erfolgte eine standardisierte Dokumentation eines jeden Patientenkontakts.

Statistische Auswertung

Kontinuierliche Variablen sind in Abhängigkeit von gegebener Normalverteilung als Mittelwert (\pm SD) bzw. Median (IQR) dargestellt. Im Fall von kategorialen Daten sind jeweils absolute und relative Häufigkeiten der Kategorien angegeben.

Die Signifikanz der Veränderungen der untersuchten Parameter im zeitlichen Verlauf wurde primär als Per-Protocol-Analyse mittels Friedman-Test geprüft. Im Fall eines signifikanten Unterschieds erfolgte eine anschließende Post-hoc-Analyse zur Testung der Unterschiede zwischen den einzelnen Untersuchungszeitpunkten. Zu diesem Zweck wurde der Conover-Test mit Korrektur der Falscherkennungsrate unter Anwendung des Benjamini-Hochberg-Verfahrens eingesetzt. Des Weiteren wurden entsprechende Sensitivitätsanalysen unter Berücksichtigung der Intention-to-Treat-Ergebnisse durchgeführt. Hierbei ergaben sich allerdings keine Unterschiede im Vergleich zu den Per-Protocol-Analysen, sodass im Ergebnisteil lediglich die Per-Protocol-Resultate dargestellt sind.

Für alle Tests wurde ein Signifikanzniveau von $\alpha=0,05$ festgelegt. Die graphische Darstellung und die Durchführung statistischer Testverfahren erfolgten mit der Software R Version 4.1.0 (R Core Team, Wien, Österreich) [34].

3. Ergebnisse

3.1. Bewertung der Evidenz zur Therapie der Mangelernährung bei Patienten mit chronischer Pankreatitis

Studienidentifikation und Auswahl

Mittels systematischer Literaturrecherche konnten initial 316 Datenbankeinträge identifiziert werden. Nach Aussortierung von Duplikaten und Arbeiten, die andere Fragestellungen behandelten, verblieben schließlich 11 RCTs, die den Effekt einer ernährungsmedizinischen Intervention bei Patienten mit CP testeten. Von diesen eigneten sich fünf Studien für eine quantitative Auswertung mittels Metaanalyse. Der genaue Prozess der Studienauswahl ist in **Abbildung 2** dargestellt.

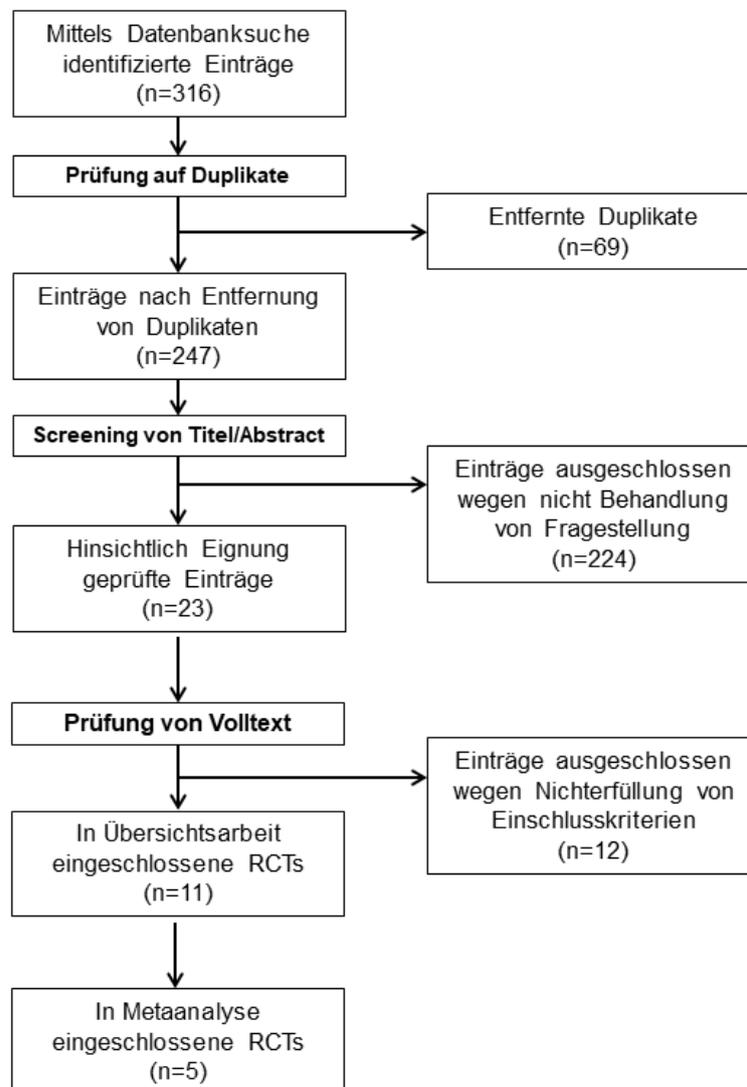


Abbildung 2 Flowchart zum Studienauswahlprozess
RCTs, randomisierte kontrollierte Studien
(mod. nach Wiese et al. 2021 [30])

Studiencharakteristika

Die eingeschlossenen RCTs beschäftigten sich mit den folgenden Behandlungen: Antioxidantientherapie (n=6) [43–48], Vitamin-D-Substitution (n=3) [49–51], Supplementation mit Trinknahrung (n=1) [52] sowie der Gabe von Symbiotika (n=1) [53]. Bezüglich der Studiendauer bestanden große Unterschiede. Während die kürzeste Intervention sechs Wochen dauerte [43], erfolgte die längste Behandlung über neun Monate. [51] Auch im Hinblick auf die Größe der Studienpopulation bestanden deutliche Unterschiede. Die Anzahl der eingeschlossenen Studienteilnehmenden reichte von 20 Personen im Rahmen einer Machbarkeitsstudie [43] bis zu 147 Teilnehmern in der größten Studie [45]. Mit der Ausnahme einer Prüfung, die im Crossover-Design erfolgte [44], kam in allen anderen RCTs ein Paralleldesign zum Einsatz [43,45–49,51–53]. In den meisten Studien wurden Patienten mit unterschiedlicher Ätiologie eingeschlossen [44–50,52,53]. Lediglich zwei RCTs aus Indien beschränkten sich auf Individuen mit tropischer Pankreatitis [43,51]. Generell wurden sechs der elf eingeschlossenen Studien in Indien durchgeführt [43,45,47,48,51,52]. Vier weitere Untersuchungen fanden in europäischen Ländern [44,46,49,50] und die verbleibende in Brasilien [53] statt. Mit einem mittleren Jadad-Score von 3,6 war die methodische Qualität der RCTs insgesamt gut. Auch bestand in Summe nur ein geringes bis moderates Biasrisiko. Allerdings konnte in etwa einem Drittel der Studien ein hohes Risiko hinsichtlich eines Outcome-Reporting-Bias festgestellt werden.

Antioxidantientherapie

Fünf monozentrische Studien [44–48] untersuchten den Effekt einer Antioxidantientherapie, wobei ein Kombinationspräparat eingesetzt wurde, welches Selen, β -Carotin, α -Tocopherol, Ascorbinsäure und Methionin enthielt. Obwohl sich die primären Endpunkte unterschieden, testeten alle RCTs einen Effekt auf Schmerz. Die tägliche Dosis der einzelnen Substanzen war zwischen den Studien vergleichbar. Während in drei RCTs [45,47,48] eine identische Dosierung (600 μ g organisches Selen, 540 mg Ascorbinsäure, 9.000 IE β -Carotin, 270 IE α -Tocopherol und 2 g Methionin) verabreicht wurde, wichen die Formulierungen in den Studien von Kirk et al. [44] (300 μ g Selen, 600 mg Ascorbinsäure, 12 mg β -Carotin, 188 mg α -Tocopherol und 1,6 g Methionin) und Siriwardena et al. [46] (300 μ g Selenomethionin, 757,8 mg Ascorbinsäure, 25,2 mg β -Carotin, 680,4 mg α -Tocopherol und 2,88 g Methionin) geringfügig ab.

Hinsichtlich der Wirksamkeit stellten drei Untersuchungen eine Schmerzreduktion fest, die sich in einer Abnahme des selbstberichteten Schmerzempfindens und/oder des Analgetikabedarfs widerspiegelte [44,45,47]. Im Gegensatz dazu zeigte sich in den anderen beiden RCTs trotz

erhöhter Plasmaspiegel der antioxidativen Substanzen keine signifikante Schmerzverringering [46,48].

Eine schmerzlindernde Wirkung konnte ebenfalls nicht für die Gabe von Kurkumin nachgewiesen werden [43]. In einer Machbarkeitsstudie ergab sich durch die kombinierte Einnahme von 500 mg Kurkumin und 5 mg Piperin dreimal täglich über sechs Wochen kein signifikanter Unterschied im Vergleich zu einer Placebo-Behandlung.

Vitamin-D-Supplementation

Der Effekt einer Vitamin-D-Supplementation bei Patienten mit CP und laborchemischem Vitamin-D-Mangel (25-Hydroxyvitamin-D-Serumkonzentration < 75 nmol/L) wurde in drei RCTs untersucht [49–51]. Zwei Studien berichteten unterschiedliche Endpunkte für dieselbe Intervention in derselben Studienpopulation [49,50]. In diesen beiden Untersuchungen wurden die Patienten randomisiert einer von drei Gruppen zugeordnet. Die erste Gruppe erhielt täglich oral 1.520 IE Cholecalciferol, die zweite wöchentlich über 6 Minuten eine UV-Bestrahlung einschließlich UV-B-Exposition und die dritte wöchentlich 6 Minuten UV-Bestrahlung ohne UV-B-Exposition. Zusätzlich erfolgte in allen Gruppen die orale Einnahme von 800 mg Calcium täglich. Die Intervention erfolgte über zehn Wochen. Die 25-Hydroxyvitamin-D-Serumkonzentration wurde nach zwei, sechs und zehn Wochen gemessen. Zum Endzeitpunkt wurde eine Erhöhung der Konzentrationen an 25-Hydroxyvitamin-D [49] und ionisiertem Calcium [50] ausschließlich in der Gruppe festgestellt, die das orale Vitamin-D-Supplement erhielt. Andere Parameter des Knochenstoffwechsels blieben in allen Gruppen unverändert. In einer Subgruppenanalyse korrelierten die Veränderungen der Serumspiegel von 25-Hydroxyvitamin-D und 1,25-Dihydroxyvitamin-D mit einer Zunahme der Konzentration von CD4⁺ und CD8⁺ regulatorischen T-Zellen [50].

Eine dritte Studie testete die relative Wirksamkeit einer einmaligen intramuskulären Cholecalciferol-Substitution in unterschiedlichen Dosierungen bei Patienten mit tropischer Pankreatitis [51]. Zu Untersuchungsbeginn wurde den Patienten einmalig entweder 600.000 IE, 300.000 IE oder eine Kochsalzlösung als Placebo injiziert. Anschließend erfolgte in allen Gruppen über neun Monate hinweg eine orale Supplementation von 500 IE Cholecalciferol sowie 1 g Calcium. Es wurden Nüchternblutproben zum Ausgangszeitpunkt sowie nach einem, drei, sechs und neun Monaten entnommen. Nach sechs Monaten war der Anteil der Patienten mit suffizientem Vitamin-D-Spiegel (25-Hydroxyvitamin-D-Serumkonzentration > 75 nmol/L) in der Gruppe, die initial 600.000 IE erhielt, mit 85 % signifikant höher als in der Gruppe mit Injektion von 300.000 IE (29 %) bzw. Placebogabe

(0 %). Nach neun Monaten zeigte sich hingegen kein signifikanter Unterschied mehr zwischen der Intervention mit 600.000 IE (46 %) und 300.000 IE (27 %).

Supplementation mit Trinknahrung

Es wurde eine Studie identifiziert, welche die Wirksamkeit einer Supplementation mit Trinknahrung bei mangelernährten Patienten mit CP untersuchte [52]. Eingeschlossen wurden 60 mangelernährte Patienten, definiert über einen BMI kleiner als 18,5 kg/m² oder einen Gewichtsverlust von mehr als 10 % des üblichen Körpergewichts innerhalb der letzten sechs Monate. Die Teilnehmenden wurden randomisiert einer von zwei Gruppen zugeordnet. Während die eine Gruppe mit einer kommerziell erhältlichen Trinknahrung behandelt wurde, erhielt die andere Gruppe eine standardisierte Ernährungsberatung. Beide Interventionen zielten darauf ab, ein bestehendes Energiedefizit, d.h. die Differenz zwischen Bedarf und Zufuhr, auszugleichen.

Nach dreimonatiger Intervention zeigte sich in der Suppletionsgruppe eine signifikante Verbesserung von Nahrungsaufnahme, Stickstoffbilanz, anthropometrischen Parametern und Schmerzempfinden. Allerdings wurden vergleichbare Veränderungen in der Gruppe mit Ernährungsberatung beobachtet, sodass für keinen der untersuchten Endpunkte ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungen vorlag.

Symbiotika-Gabe

In einer weiteren Untersuchung wurde die Wirkung einer Symbiotikatherapie, d.h. die kombinierte Gabe von Prä- und Probiotika, bei Patienten mit CP getestet [53]. Als Endpunkte wurden der Ernährungsstatus, laborchemische Parameter sowie Verdauungsgewohnheiten betrachtet. In dieser Studie wurden 60 ambulante Patienten randomisiert entweder einer Behandlungsgruppe, welche über drei Monate zweimal täglich 6 g eines Symbiotikums erhielt, oder einer Placebogruppe zugeordnet. Pro Gabe enthielt das Symbiotikum 6 g Fructooligosaccharide sowie jeweils 10⁹ KbE *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus acidophilus* und *Bifidobacterium bifidum*.

Nach Beendigung der Intervention zeigte sich in der Symbiotikagruppe eine signifikante Reduktion der täglichen Stuhlfrequenz, während diese in der Placebogruppe unverändert blieb. Des Weiteren verbesserten sich ausschließlich in der Verumgruppe die Laborwerte von Hämoglobin, Hämatokrit, Magnesium, Albumin sowie Erythrozyten- und Leukozytenzahl. Ebenfalls wurde eine Abnahme der Gesamtcholesterolkonzentration beobachtet. Hingegen konnten bezüglich des Ernährungszustandes keine Unterschiede gezeigt werden. In beiden

Studienarmen resultierte die Intervention nicht in einer signifikanten Änderung von BMI oder Parametern der Körperzusammensetzung.

Metaanalyse

Aufgrund der begrenzten Anzahl an RCTs konnten lediglich die Ergebnisse hinsichtlich der Wirkung einer Antioxidantientherapie quantitativ zusammengefasst werden.

In der Metaanalyse (**Abbildung 3**) zeigte sich für diese Behandlungsform kein signifikanter Effekt im Hinblick auf Schmerz (SMD=-0,12; 95 %-CI [-0,73; 0,48]). Die nach Substanzen stratifizierte Analyse ergab, dass weder für die Kombination von Selen, β -Carotin, α -Tocopherol, Ascorbinsäure und Methionin noch für Kurkumin eine Wirksamkeit bestand. Zwischen den Studien lag sowohl mit ($I^2=75\%$, $p=0,02$) als auch ohne Stratifizierung ($I^2=64\%$, $p=0,04$) eine signifikante Heterogenität vor. Die durchgeführten Sensitivitätsanalysen zeigten nur unwesentliche Abweichungen von diesen Ergebnissen.

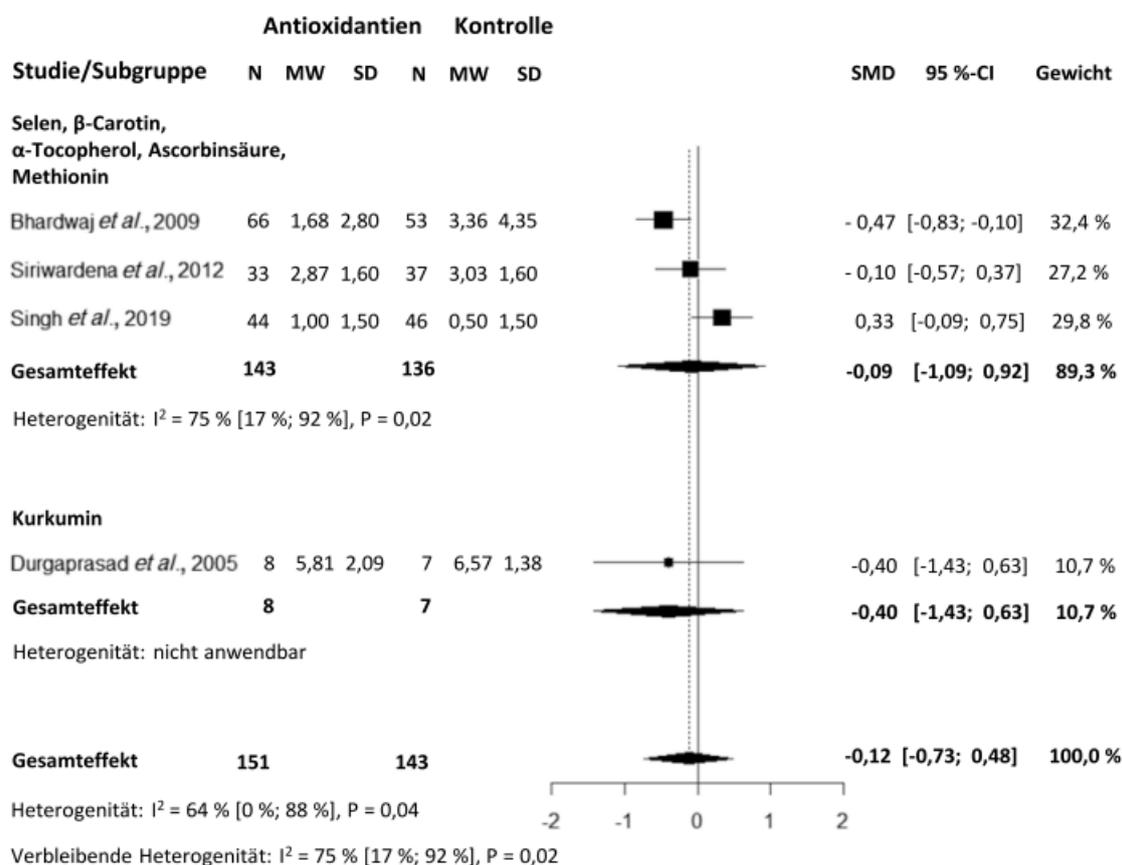


Abbildung 3 Forest-Plot zu randomisierten klinischen Studien, die die Wirksamkeit einer Antioxidantientherapie zur Behandlung von Schmerz bei Patienten mit chronischer Pankreatitis testeten (mod. nach Wiese et al. 2021 [30])

Hinsichtlich unerwünschter Nebenwirkungen konnte bei den Patienten, die eine Antioxidantientherapie erhielten, kein signifikant erhöhtes Risiko festgestellt werden (RR=2,53; 95 %-CI [0,59; 10,87]). Die visuelle Überprüfung des Funnel-Plots ergab keinen Anhalt für das Vorliegen eines Publikationsbias (**Abbildung 4**).

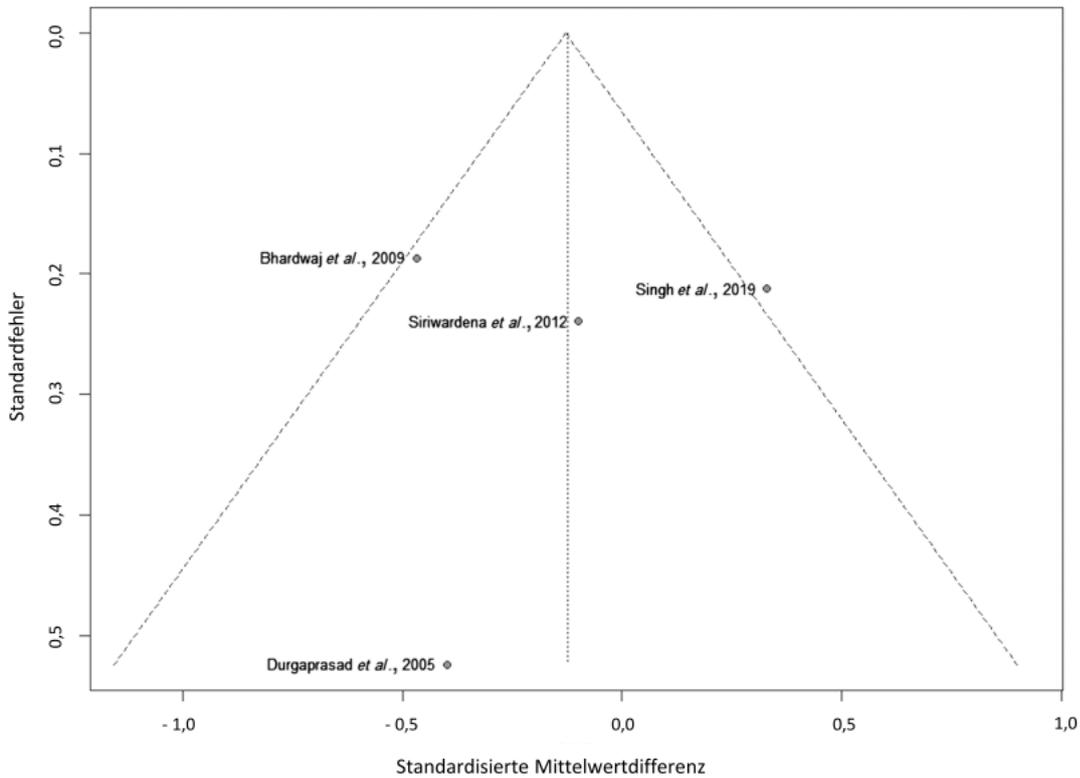


Abbildung 4 Funnel-Plot zu randomisierten klinischen Studien, die die Wirksamkeit einer Antioxidantientherapie zur Behandlung von Schmerz bei Patienten mit chronischer Pankreatitis testeten (mod. nach Wiese et al. 2021 [30])

3.2. Charakterisierung des Phänotyps der Mangelernährung bei Patienten mit chronischer Pankreatitis

Patientenauswahl und -charakteristika

Es wurden insgesamt 80 Patienten mit gesicherter CP sowie 94 gesunde Freiwillige in die Studie eingeschlossen. Personen, bei denen unvollständige Daten vorlagen oder nachträglich ein zuvor festgelegtes Ausschlusskriterium festgestellt wurde, wurden von der Analyse ausgeschlossen. Schließlich ergab sich eine Studienpopulation von 66 Patienten, von denen 28 (42 %) eine schwere und 14 (21 %) eine moderate Mangelernährung aufwiesen. Wesentliche Patientencharakteristika sind in **Tabelle 3** zusammengefasst.

Es bestand kein Zusammenhang zwischen dem Ernährungszustand und Alter, Geschlecht oder jeglichem ätiologischen Risikofaktor. Ebenfalls war der Anteil der ambulant bzw. stationär behandelten Patienten zwischen den drei Gruppen vergleichbar. Während ein fortgesetzter Alkoholkonsum nicht mit dem Ernährungsstatus assoziiert war, zeigte sich eine Tendenz hinsichtlich eines häufigeren fortgesetzten Nikotinabusus bei mangelernährten Patienten, insbesondere unter Individuen mit schwerer Mangelernährung, die allerdings statistisch nicht signifikant war ($p=0,054$).

Ebenfalls zeigte sich keine Assoziation zwischen dem Vorliegen einer Mangelernährung und einer exokrinen bzw. endokrinen Pankreasinsuffizienz. Die Anzahl der Patienten, die eine Pankreasenzymsubstitution erhielten, war zwischen den drei Gruppen ebenfalls vergleichbar, wobei bei etwa jedem dritten Patienten mit exokriner Pankreasinsuffizienz keine Substitution erfolgte. Auch konnte kein Unterschied hinsichtlich des Anteils an Patienten mit erfolgter Pankreasoperation oder laufender Opioidtherapie festgestellt werden.

Der Ernährungszustand stand allerdings in Verbindung zu Krankheitsschwere und -dauer. Während 50 % der nicht mangelernährten Patienten einen COPP-Score von A aufwiesen, lag bei der Mehrheit der Individuen mit moderater oder schwerer Mangelernährung (71 % bzw. 86 %) ein Score von B oder C vor ($p=0,015$). Bei den schwer mangelernährten Patienten war die initiale Diagnose zudem häufiger innerhalb der letzten 12 Monate gestellt worden.

Das Vorliegen einer Mangelernährung war des Weiteren mit einem positiven Screening-Ergebnis beim *Nutritional Risk Screening 2002* (NRS-2002) assoziiert ($p=0,001$). Diesbezüglich existierte allerdings kein Unterschied zwischen nicht mangelernährten und moderat mangelernährten Patienten ($p=0,132$). Insgesamt zeigte das NRS-2002 eine hohe Spezifität (96 %) aber geringe Sensitivität (43 %) für die Feststellung einer Mangelernährung.

Tabelle 3 Demografische und klinische Charakteristika von Patienten mit chronischer Pankreatitis stratifiziert nach Ernährungsstatus

	Keine Mangelernährung (n=24)	Moderate Mangelernährung (n=14)	Schwere Mangelernährung (n=28)	
Alter, Jahre ^a	53,5 (±15,9)	56,4 (±13,8)	58,1 (±13,8)	
Geschlecht				
Männlich, n (%)	16 (67)	12 (86)	23 (82)	
Weiblich, n (%)	8 (33)	2 (14)	5 (18)	
Ambulante Vorstellung, n (%)	16 (67)	8 (57)	14 (50)	
Ätiologische Risikofaktoren, n (%)				
Alkohol	8 (33)	5 (36)	14 (50)	
Nikotin	13 (54)	9 (64)	20 (71)	
Autoimmun	-	1 (7)	2 (7)	
Idiopathisch	16 (67)	8 (57)	12 (43)	
Genetische Risikofaktoren	6 (25)	5 (36)	6 (21)	
Fortgesetzter Substanzabusus, n (%)				
Alkohol	7 (29)	5 (36)	10 (36)	
Nikotin	9 (38)	5 (36)	18 (64)	
Exokrine Pankreasinsuffizienz, n (%)	9 (38)	7 (50)	15 (54)	
Fäkale Elastase 1 < 100 µg/g	6 (25)	3 (21)	13 (46)	
Unbehandelte Insuffizienz	3 (33)	3 (43)	5 (33)	
Pankreasenzymersatztherapie, n (%)	9 (38)	8 (57)	16 (57)	
Endokrine Pankreasinsuffizienz, n (%)	4 (17)	-	5 (18)	
Pankreasoperation, n (%)	3 (13)	2 (14)	5 (18)	
Opioideinnahme, n (%)	3 (13)	-	6 (21)	
NRS Schmerz (0-10) ^b	3 (5)	0 (3)	2,5 (6)	†
Krankheitsdauer, n (%)				#
≤ 12 Monate	9 (38)	3 (21)	18 (64)	
> 12 Monate	15 (63)	11 (79)	10 (36)	
COPP-Score, n (%)				* ‡
A	12 (50)	4 (29)	4 (14)	
B	11 (46)	8 (57)	16 (57)	
C	1 (4)	2 (14)	8 (29)	
NRS-2002 ≥ 3, n (%)	1 (4)	3 (21)	15 (54)	* ‡ #

COPP-Score, Chronic Pancreatitis Prognosis Score; NRS-2002, Nutritional Risk Screening 2002; NRS Schmerz, Numerische Rating-Skala Schmerz: 0 = kein Schmerz, 10 = schlimmster vorstellbarer Schmerz (in den vergangenen 7 Tagen)

^a Werte dargestellt als Mittelwert (±SD) ^b Werte dargestellt als Median (IQR)

Unterschiede zwischen kategorialen Variablen wurden mittels Chi-Quadrat-Test oder exaktem Test nach Fisher bzw. zweiseitigem T-Test oder Mann-Whitney-U Test bei kontinuierlichen Variablen geprüft.

* Signifikanter Unterschied zwischen mangelernährten und nicht mangelernährten Patienten, $p < 0,05$

† Signifikanter Unterschied zwischen nicht mangelernährten und moderat mangelernährten Patienten, $p < 0,05$

‡ Signifikanter Unterschied zwischen nicht mangelernährten und schwer mangelernährten Patienten, $p < 0,05$

Signifikanter Unterschied zwischen moderat mangelernährten und schwer mangelernährten Patienten, $p < 0,05$ (mod. nach Wiese et al. 2022 [36])

Prävalenz phänotypischer und ätiologischer Kriterien

Die Prävalenz der verschiedenen phänotypischen und ätiologischen Kriterien nach GLIM unterschied sich in Abhängigkeit des Ernährungsstatus der Patienten (**Tabelle 4**). Mangelernährte Patienten gaben häufiger eine reduzierte Nahrungsaufnahme an als nicht mangelernährte Personen. Das Vorliegen einer reduzierten Nahrungsaufnahme von 50 % oder weniger des Bedarfs für länger als eine Woche sowie jegliche Reduktion für länger als zwei Wochen unterschied sich signifikant zwischen den drei Gruppen ($p=0,002$ bzw. $p=0,012$). Im Gegensatz dazu bestand kein Unterschied hinsichtlich der Häufigkeit von chronischen gastrointestinalen Beschwerden, die Nahrungsaufnahme- oder -assimilation beeinträchtigen, oder dem Vorliegen eines akuten Krankheits- bzw. Verletzungszustandes.

Darüber hinaus ergaben sich unterschiedliche Ausprägungen hinsichtlich der phänotypischen Kriterien zwischen den beiden Schweregraden der Mangelernährung. Die moderate Mangelernährung zeichnete sich v.a. durch eine reduzierte Muskelmasse der Patienten (86 %) sowie in geringerem Maß durch einen Gewichtsverlust (29 %) aus, wohingegen ein reduzierter BMI bei keinem Individuum vorlag. Wiederum lagen reduzierte Muskelmasse und Gewichtsverlust bei schwerer Mangelernährung mit jeweils 71 % in gleicher Häufigkeit vor. Zudem wiesen 18 % und 14 % der schwer mangelernährten Personen einen moderat bzw. schwer verringerten BMI auf.

Tabelle 4 Prävalenz ätiologischer und phänotypischer Mangelernährungskriterien nach GLIM bei Patienten mit chronischer Pankreatitis stratifiziert nach Ernährungsstatus

	Keine Mangelernährung (n=24)	Moderate Mangelernährung (n=14)	Schwere Mangelernährung (n=28)	
<u>Ätiologische Kriterien</u>				p-Wert[§]
Reduzierte Nahrungsaufnahme oder -assimilation, n (%)				
≤ 50% des Energiebedarfs für länger als 1 Woche	3 (13)	3 (21)	16 (57)	,002
Jegliche Reduktion länger als 2 Wochen	3 (13)	2 (14)	13 (46)	,012
Chronische gastrointestinale Beschwerden, die Nahrungsassimilation oder -absorption beeinträchtigen	9 (38)	7 (50)	12 (43)	,727
Krankheitslast/Inflammation, n (%)				
Akute Erkrankung/Verletzung	2 (8)	3 (21)	9 (32)	,116
Chronische Erkrankung	24 (100)	14 (100)	28 (100)	-
<u>Phänotypische Kriterien</u>				p-Wert[‡]
Niedriger Body-Mass-Index, n (%) ¹				,085
N/A	24 (100)	14 (100)	19 (68)	
Moderat	-	-	5 (18)	
Schwer	-	-	4 (14)	
Gewichtsverlust, n (%) ²				<,001
N/A	24 (100)	10 (71)	6(21)	
Moderat	-	4 (29)	2 (7)	
Schwer	-	-	20 (71)	
Reduzierte Muskelmasse, n (%) ³				<,001
N/A	24 (100)	2 (14)	5 (18)	
Moderat	-	12 (86)	3 (11)	
Schwer	-	-	20 (71)	

N/A, unzutreffend

[§] Unterschiede zwischen den Gruppen wurden mittels Chi-Quadrat-Test oder exaktem Test nach Fisher geprüft.

[‡] Unterschiede zwischen Patienten mit moderater und schwerer Mangelernährung wurden mittels exaktem Test nach Fisher geprüft.

¹ Moderat: < 20 kg/m² bei Alter < 70 Jahre oder 22 kg/m² bei Alter ≥ 70 Jahre; Schwer: < 18,5 kg/m² bei Alter < 70 Jahre oder 20 kg/m² bei Alter ≥ 70 Jahre

² Moderat: 5–10 % in den letzten 6 Monaten oder 10–20 % unabhängig vom Zeitraum; Schwer: > 10 % in den letzten 6 Monaten oder > 20 % unabhängig vom Zeitraum

³ Moderat: Skelettmuskelmasseindex < 8,97 kg/m² bei Männern oder < 6,68 kg/m² bei Frauen; Schwer: Skelettmuskelmasseindex < 8,14 kg/m² bei Männern oder < 5,86 kg/m² bei Frauen (mod. nach Wiese et al. 2022 [36])

Anthropometrische Parameter und Körperzusammensetzung

Es zeigten sich in Abhängigkeit vom Ernährungszustand deutliche Abweichungen sowohl hinsichtlich anthropometrischer Parameter als auch der Körperzusammensetzung (**Abbildung 5**).

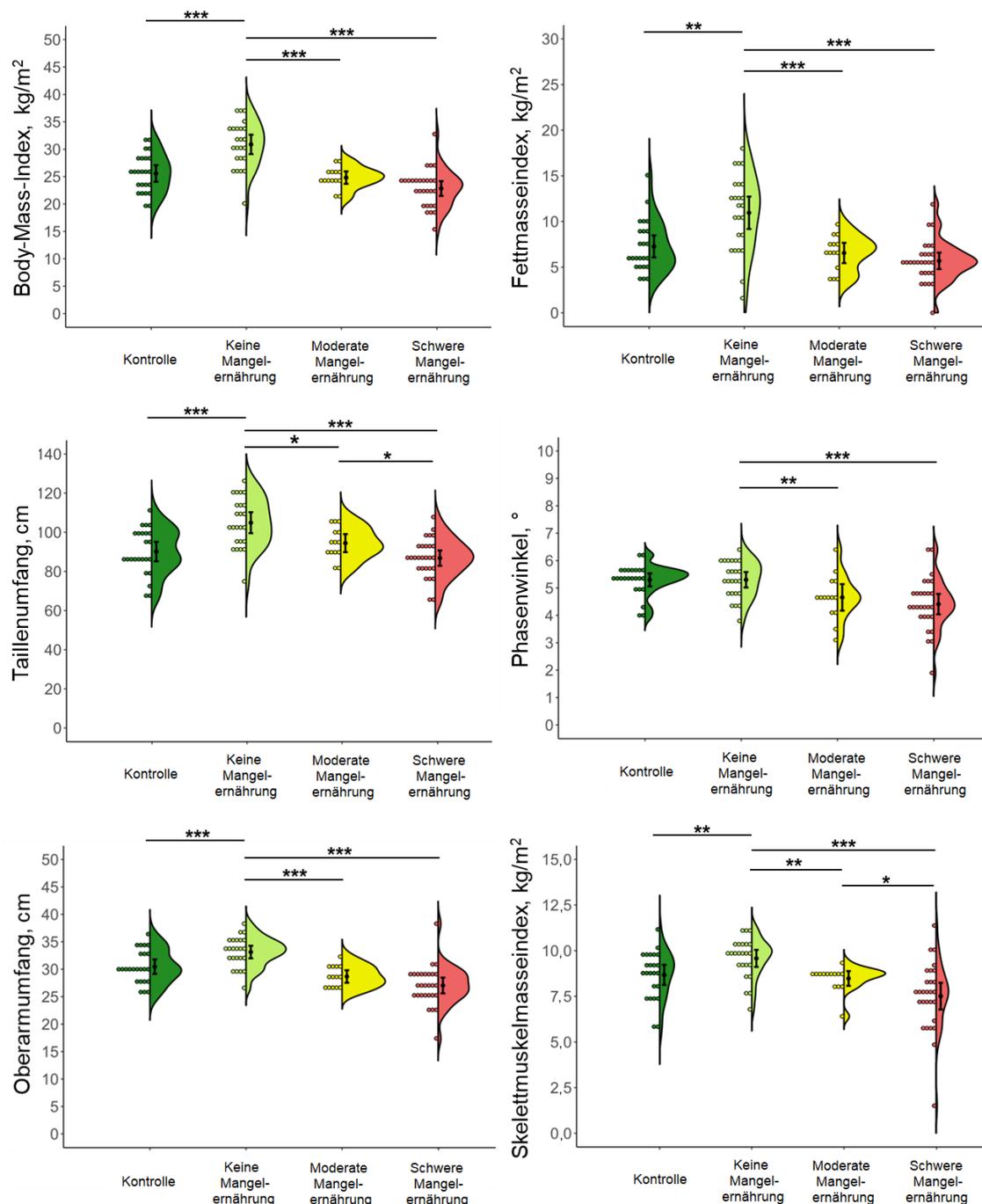


Abbildung 5 Jellyfish-Plots ausgewählter anthropometrischer Parameter und der Körperzusammensetzung von Patienten mit chronischer Pankreatitis stratifiziert nach Ernährungsstatus und gesunden Kontrollen

Die Verteilung der Werte ist dargestellt als Kombination aus Histogramm (links), Mittelwert (\pm SD) (mittig) sowie Kerndichteschätzung der Verteilungsfunktion (rechts).

Unterschiede zwischen den Gruppen wurden mittels zweiseitigem T-Test geprüft.

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ (mod. nach Wiese et al. 2022 [36])

Patienten ohne Mangelernährung wiesen einen Phänotyp der beginnenden Adipositas auf, welcher durch einen höheren BMI, Fettmasseindex sowie Taillenumfang verglichen mit nach Alter und Geschlecht gematchten gesunden Kontrollpersonen gekennzeichnet war. Hingegen zeigte sich bei den mangelernährten Patienten eine niedrigere Fett- und Muskelmasse im Vergleich zu den nicht mangelernährten Individuen. Bei den schwer mangelernährten Personen unterschieden sich nahezu sämtliche anthropometrischen und Körperzusammensetzungsparameter von den gesunden Kontrollen. Wiederum waren bei moderater Mangelernährung lediglich Phasenwinkel sowie Oberarm- und Hüftumfang signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe (**Tabelle 5**). Obwohl nahezu alle Parameter zwischen mangelernährten und nicht mangelernährten Patienten differenzieren konnten, unterschieden sich moderate und schwere Mangelernährung lediglich im Hinblick auf Körpergewicht, Skelettmuskelmasseindex sowie Taillen- und Hüftumfang (**Tabelle 6**).

Tabelle 5 Vergleich anthropometrischer Parameter und der Körperzusammensetzung von Patienten mit chronischer Pankreatitis stratifiziert nach Ernährungsstatus und nach Alter und Geschlecht gematchten gesunden Kontrollpersonen

	Keine Mangelernährung (n=24)	Kontrollen (n=24)	p-Wert	Moderate Mangelernährung (n=14)	Kontrollen (n=14)	p-Wert	Schwere Mangelernährung (n=28)	Kontrollen (n=28)	p-Wert
Körpergewicht, kg	92,3 (±11,5)	77,1 (±12,8)	< ,001	77,3 (±9,3)	82,2 (±12,7)	,259	67,8 (±13,7)	81,6 (±16,1)	< ,001
Taillenumfang, cm	104,9 (±12,7)	90,1 (±11,8)	< ,001	94,5 (±8,0)	95,2 (±8,7)	,805	86,8 (±10,1)	94,4 (±12,3)	,015
Hüftumfang, cm	107,8 (±10,8)	101,8 (±7,9)	,034	97,6 (±4,1)	102,7 (±5,5)	,009	92,2 (±6,5)	102,7 (±8,6)	< ,001
Taille-Hüft-Verhältnis	0,98 (±0,11)	0,89 (±0,10)	,003	0,97 (±0,06)	0,93 (±0,07)	,124	0,94 (±0,08)	0,92 (±0,09)	,364
Oberarmumfang, cm	33,1 (±2,7)	30,5 (±3,1)	,003	28,7 (±2,0)	31,8 (±3,7)	,011	27,0 (±3,7)	31,6 (±3,5)	< ,001
Trizepshautfaltendicke, mm	25,2 (±8,4)	16,9 (±5,4)	< ,001	14,5 (±3,5)	15,9 (±6,8)	,506	13,8 (±6,0)	15,6 (±5,7)	,248
Body-Mass-Index, kg/m ²	30,9 (±4,2)	25,6 (±3,6)	< ,001	24,8 (±2,0)	26,8 (±3,4)	,068	22,8 (±3,5)	26,7 (±4,0)	< ,001
Fettmasseindex, kg/m ²	11,0 (±4,2)	7,3 (±2,8)	< ,001	6,6 (±1,9)	7,5 (±1,9)	,187	5,7 (±2,3)	7,8 (±3,1)	,006
Fettfreie-Masse-Index, kg/m ²	19,9 (±2,0)	18,3 (±2,1)	,010	18,3 (±1,8)	19,3 (±2,5)	,218	17,1 (±2,8)	18,9 (±2,4)	,014
Skelettmuskelmasseindex, kg/m ²	9,6 (±1,1)	8,7 (±1,3)	,013	8,5 (±0,7)	9,2 (±1,5)	,091	7,5 (±1,9)	9,1 (±1,5)	< ,001
Phasenwinkel, °	5,3 (±0,7)	5,3 (±0,6)	,981	4,7 (±0,8)	5,4 (±0,6)	,017	4,4 (±1,0)	5,4 (±0,7)	< ,001
Gesamtkörperwasser, l	44,4 (±6,3)	41,0 (±6,8)	,079	41,9 (±5,0)	43,7 (±7,2)	,435	37,5 (±8,7)	42,9 (±7,7)	,018
Extrazelluläres Körperwasser, l	19,5 (±2,6)	17,8 (±2,5)	,021	18,6 (±2,8)	18,8 (±2,8)	,858	17,2 (±3,3)	18,5 (±2,9)	,117
Verhältnis von extrazellulärem zu Gesamtkörperwasser ^a	0,43 (0,04)	0,43 (0,03)	,463	0,45 (0,04)	0,43 (0,02)	,137	0,45 (0,05)	0,43 (0,03)	,002

Alle Werte sind dargestellt als Mittelwert (±SD), sofern nicht anders angegeben.

^a Werte sind dargestellt als Median (IQR).

Unterschiede zwischen Patienten und Kontrollen wurden mittels zweiseitigem T-Test oder Mann-Whitney-U Test geprüft.

(mod. nach Wiese et al. 2022 [36])

Tabelle 6 Vergleich anthropometrischer Parameter und der Körperzusammensetzung von Patienten mit chronischer Pankreatitis stratifiziert nach Ernährungsstatus

	Keine Mangelernährung (n=24)	Moderate Mangelernährung (n=14)	Schwere Mangelernährung (n=28)	
Körpergewicht, kg	92,3 (±11,5)	77,3 (±9,3)	67,8 (±13,7)	* † ‡ #
Taillenumfang, cm	104,9 (±12,7)	94,5 (±8,0)	86,8 (±10,1)	* † ‡ #
Hüftumfang, cm	107,8 (±10,8)	97,6 (±4,1)	92,2 (±6,5)	* † ‡ #
Taille-Hüft-Verhältnis	0,98 (±0,11)	0,97 (±0,06)	0,94 (±0,08)	
Oberarmumfang, cm	33,1 (±2,7)	28,7 (±2,0)	27,0 (±3,7)	* † ‡
Trizephshautfaltendicke, mm	25,2 (±8,4)	14,5 (±3,5)	13,8 (±6,0)	* † ‡
Body-Mass-Index, kg/m ²	30,9 (±4,2)	24,8 (±2,0)	22,8 (±3,5)	* † ‡
Fettmasseindex, kg/m ²	11,0 (±4,2)	6,6 (±1,9)	5,7 (±2,3)	* † ‡
Fettfreie-Masse-Index, kg/m ²	19,9 (±2,0)	18,3 (±1,8)	17,1 (±2,8)	* † ‡
Skelettmuskelmasseindex, kg/m ²	9,6 (±1,1)	8,5 (0,7)	7,5 (±1,9)	* † ‡ #
Phasenwinkel, °	5,3 (±0,7)	4,7 (±0,8)	4,4 (±1,0)	* † ‡
Gesamtkörperwasser, l	44,4 (±6,3)	41,9 (±5,0)	37,5 (±8,7)	* †
Extrazelluläres Körperwasser, l	19,5 (±2,6)	18,6 (±2,8)	17,2 (±3,3)	* †
Verhältnis von extrazellulärem zu Gesamtkörperwasser ^a	0,43 (0,04)	0,45 (0,04)	0,45 (0,05)	

Alle Werte sind dargestellt als Mittelwert (±SD), sofern nicht anders angegeben.

^a Werte sind dargestellt als Median (IQR).

Unterschiede zwischen den Gruppen wurden mittels zweiseitigem T-Test oder Mann-Whitney-U-Test geprüft.

* Signifikanter Unterschied zwischen mangelernährten und nicht mangelernährten Patienten, $p < 0,05$

† Signifikanter Unterschied zwischen nicht mangelernährten und moderat mangelernährten Patienten, $p < 0,05$

‡ Signifikanter Unterschied zwischen nicht mangelernährten und schwer mangelernährten Patienten, $p < 0,05$

Signifikanter Unterschied zwischen moderat mangelernährten und schwer mangelernährten Patienten, $p < 0,05$

(mod. nach Wiese et al. 2022 [36])

Muskelkraft und Sarkopenie

Die Muskelkraft war zwischen den drei Patientengruppen vergleichbar. Ausschließlich bei Individuen mit Mangelernährung zeigte sich eine signifikant niedrigere Handgreifkraft als bei den nach Alter und Geschlecht gematchten Kontrollen (Mittelwert (\pm SD): 38,0 (\pm 11,9) kg vs. 44,8 (\pm 13,1) kg, $p=0,014$). Während die Muskelkraft zwischen moderat mangelernährten Patienten und Kontrollpersonen vergleichbar war (Mittelwert (\pm SD): 42,1 (\pm 8,6) kg vs. 44,6 (\pm 13,1) kg, $p=0,556$), lag bei schwerer Mangelernährung eine signifikante Verringerung vor (Mittelwert (\pm SD): 35,9 (\pm 12,9) kg vs. 44,9 (\pm 14,0) kg, $p=0,016$). Bei den Patienten bestand eine signifikante Korrelation zwischen Skelettmuskelmasseindex und Handgreifkraft ($\rho=0,705$; $p < 0,001$), wobei nur Letztere invers mit dem Alter korrelierte ($r=-0,37$; $p=0,006$). Obwohl bei 20 Patienten eine reduzierte Skelettmuskelmasse unterhalb des Cut-offs für Sarkopenie nachgewiesen wurde, lag nur bei zwei Individuen (3 %) gleichzeitig eine verringerte Muskelkraft vor, wodurch sich das Vorliegen einer Sarkopenie ergab (**Abbildung 6**). Bei beiden Personen wurde eine normale Gehgeschwindigkeit ($> 0,8$ m/s) gemessen, sodass keine schwere Form der Sarkopenie vorlag.

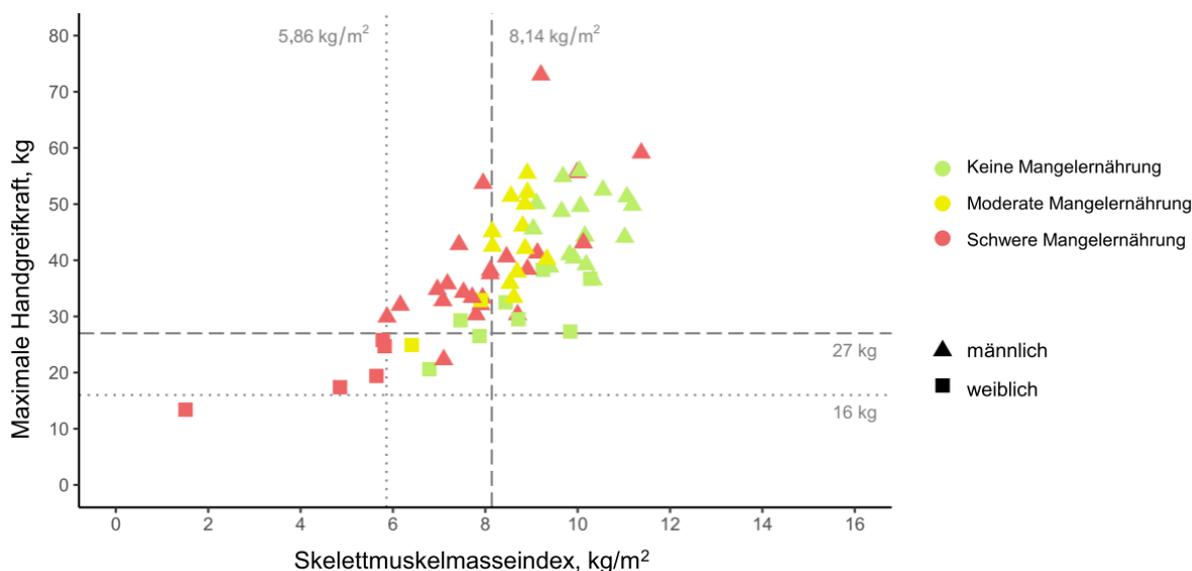


Abbildung 6 Korrelation zwischen Skelettmuskelmasseindex und maximaler Handgreifkraft von Patienten mit chronischer Pankreatitis stratifiziert nach Ernährungsstatus und Geschlecht

Die vertikalen und horizontalen Linien stellen die jeweils geschlechtsspezifischen Sarkopenie-Schwellenwerte für Muskelmasse und -kraft dar. Es wurde der Korrelationskoeffizient nach Spearman berechnet, um Stärke und Richtung der Assoziation zwischen den Variablen zu bestimmen. (mod. nach Wiese et al. 2022 [36])

Laborchemische Parameter

Im Hinblick auf die untersuchten Blutparameter ergaben sich insgesamt nur wenige Unterschiede zwischen mangelernährten und nicht mangelernährten Patienten (**Tabelle 7**). Es konnte lediglich ein erhöhtes mittleres korpuskuläres Volumen ($p=0,026$) sowie eine verringerte Konzentration an Cholinesterase ($p < 0,001$) bei Personen mit Mangelernährung festgestellt werden. Diese Unterschiede resultierten im Wesentlichen aus Abweichungen zwischen schwer und nicht mangelernährten Individuen. Allerdings zeigte sich auch bei moderater Mangelernährung ein Trend bezüglich reduzierter Cholinesterasespiegel, jedoch ohne statistische Signifikanz ($p=0,088$). Im Vergleich der Subgruppen der schwer und der nicht mangelernährten Patienten fanden sich hingegen bei weiteren Blutparametern signifikante Unterschiede. Die Konzentrationen von Kreatinin, Harnstoff und Harnsäure waren bei Individuen mit schwerer Mangelernährung erniedrigt. Zudem war das mittlere korpuskuläre Volumen erhöht. Des Weiteren wiesen Individuen mit schwerer Mangelernährung niedrigere Konzentrationen an mittlerem korpuskulären Hämoglobin sowie Harnsäure im Vergleich zu moderat mangelernährten Patienten auf. Hinsichtlich Inflammationsmarkern konnte lediglich eine signifikante Erhöhung an C-reaktivem Protein (CRP) bei schwerer Mangelernährung beobachtet werden. Bei moderater Mangelernährung zeigte sich hingegen kein Unterschied im Vergleich zu den nicht mangelernährten Patienten. Die übrigen untersuchten Entzündungsparameter waren nicht mit dem Ernährungsstatus assoziiert.

Tabelle 7 Vergleich laborchemischer Parameter von Patienten mit chronischer Pankreatitis stratifiziert nach Ernährungsstatus

	Fehlende Werte, n (%)	Keine Mangelernährung (n=24)	Moderate Mangelernährung (n=14)	Schwere Mangelernährung (n=28)	
Hämatologie					
Hämoglobin, mmol/L	-	8,5 (±1,4)	8,4 (±1,0)	8,1 (±1,2)	
Hämatokrit, L/L	-	0,406 (±0,059)	0,403 (±0,042)	0,396 (±0,054)	
MCV, fL	-	87,0 (±6,3)	89,0 (±5,0)	90,6 (±5,3)	* ‡
MCH, fmol	-	1,81 (±0,15)	1,86 (±0,11)	1,85 (±0,12)	
MCHC, mmol/L	-	20,8 (±0,9)	20,9 (±0,5)	20,4 (±0,6)	#
Leukozyten, 10 ⁹ /L ^a	-	7,4 (2,1)	7,0 (1,9)	8,4 (4,4)	
Thrombozyten, 10 ⁹ /L ^a	-	237 (62)	204 (83)	237 (129)	
Klinische Chemie					
Kreatinin, µmol/L ^a	-	75 (28)	82 (26)	63 (28)	‡
Cholinesterase, kU/L	-	13,1 (±2,1)	11,4 (±3,2)	10,1 (±3,2)	* ‡
Gesamtbilirubin, µmol/L ^a	-	7,9 (3,3)	7,5 (4,2)	7,7 (5,6)	
Harnstoff, mmol/L ^a	1 (2)	5,7 (2,3)	4,7 (3,5)	3,9 (2,2)	‡
Harnsäure, µmol/L ^a	-	322 (107)	318 (119)	275 (131)	‡ #
Albumin, g/L ^a	-	38 (6)	39 (6)	37 (11)	
Präalbumin, g/L	1 (2)	0,261 (±0,070)	0,263 (±0,069)	0,228 (±0,086)	
C-reaktives Protein, mg/L ^a	-	3,1 (4,7)	3,1 (1,7)	5,4 (27,5)	‡ #
Interleukin-6, pg/ml ^a	-	2,3 (4,7)	2,6 (3,1)	2,0 (6,8)	
Interleukin-1 beta, pg/ml ^a	4 (6)	4,9 (3,0)	2,0 (3,0)	5,0 (3,3)	
TNF alpha, pg/ml ^a	3 (4)	5,4 (4,1)	5,9 (2,0)	8,1 (4,7)	

MCH, Mittleres korpuskuläres Hämatokrit; MCHC, Mittlere korpuskuläre Hämoglobin-Konzentration; MCV, Mittleres korpuskuläres Volumen; TNF, Tumornekrosefaktor
Alle Werte sind dargestellt als Mittelwert (±SD), sofern nicht anders angegeben.

^a Werte sind dargestellt als Median (IQR).

Unterschiede zwischen den Gruppen wurden mittels zweiseitigem T-Test oder Mann-Whitney-U-Test geprüft.

* Signifikanter Unterschied zwischen mangelernährten und nicht mangelernährten Patienten, $p < 0,05$

‡ Signifikanter Unterschied zwischen nicht mangelernährten und schwer mangelernährten Patienten, $p < 0,05$

Signifikanter Unterschied zwischen moderat mangelernährten und schwer mangelernährten Patienten, $p < 0,05$

(mod. nach Wiese et al. 2022 [36])

Nahrungsaufnahme

Bei den Patienten mit CP stellten sich signifikante Unterschiede bezüglich der Zufuhr an Energie und Makronährstoffen in Abhängigkeit des Ernährungsstatus dar (**Tabelle 8**). Individuen mit Mangelernährung gaben eine signifikant höhere Energie- und Kohlenhydratzufuhr im Vergleich zu nicht mangelernährten Personen an, wohingegen sich keine Abweichungen bei der Zufuhr an Protein, Nahrungsfasern, Fett oder Alkohol ergaben. In der Subgruppenanalyse zeigte sich, dass diese Unterschiede ausschließlich zwischen schwer und nicht mangelernährten Patienten bestanden. Im Vergleich zu den nach Alter und Geschlecht gematchten gesunden Kontrollpersonen konnte in allen drei Gruppen eine niedrigere Alkoholzufuhr bei den Patienten festgestellt werden (**Tabelle 9**). Darüber hinaus lagen keine weiteren Abweichungen zwischen Patienten und Kontrollpersonen vor.

Tabelle 8 Vergleich der Energie- und Makronährstoffaufnahme von Patienten mit chronischer Pankreatitis stratifiziert nach Ernährungsstatus

	Keine Mangelernährung (n=23) ^a	Moderate Mangelernährung (n=14)	Schwere Mangelernährung (n=28)	
Energie, kcal/d	1576 (1421)	2024 (1082)	2171 (1002)	* ‡
Protein, g/d	59 (43)	83 (36)	78 (34)	
Kohlenhydrate, g/d	181 (136)	208 (143)	253 (100)	* ‡
Nahrungsfasern, g/d	21 (18)	20 (14)	23 (13)	
Fett, g/d	55 (61)	88 (45)	78 (50)	
Alkohol, g/d	0 (4)	1 (6)	0 (2)	

Alle Daten sind dargestellt als Median (IQR).

^a Ein Patient wurde bei nicht ausgefülltem Verzehrshäufigkeitsfragebogen von der Analyse ausgeschlossen. Unterschiede zwischen den Gruppen wurden mittels Mann-Whitney-U-Test geprüft.

* Signifikanter Unterschied zwischen mangelernährten und nicht mangelernährten Patienten, $p < 0,05$

‡ Signifikanter Unterschied zwischen nicht mangelernährten und schwer mangelernährten Patienten, $p < 0,05$ (mod. nach Wiese et al. 2022 [36])

Tabelle 9 Vergleich der Energie- und Makronährstoffaufnahme von Patienten mit chronischer Pankreatitis stratifiziert nach Ernährungsstatus und nach Alter und Geschlecht gematchten gesunden Kontrollpersonen

	Keine Mangelernährung (n=23) ^a			Moderate Mangelernährung (n=14)			Schwere Mangelernährung (n=28)		
	Kontrollen (n=23)	p-Wert		Kontrollen (n=14)	p-Wert		Kontrollen (n=28)	p-Wert	
Energie, kcal/d	1576 (1421)	,328		2024 (1082)	,511		2171 (1002)	,922	
Protein, g/d	59 (43)	,621		83 (36)	,541		78 (34)	,432	
Kohlenhydrate, g/d	181 (136)	,684		208 (143)	,285		253 (100)	,787	
Nahrungsfasern, g/d	21 (18)	,660		20 (14)	,571		23 (13)	,306	
Fett, g/d	55 (61)	,590		88 (45)	,150		78 (50)	,287	
Alkohol, g/d	0 (4)	< ,001		1 (6)	,049		0 (2)	< ,001	

Alle Daten sind dargestellt als Median (IQR).

^a Ein Patient wurde bei nicht ausgefülltem Verzehrshäufigkeitsfragebogen von der Analyse ausgeschlossen.

Unterschiede zwischen Patienten und Kontrollen wurden mittels Mann-Whitney-U-Test geprüft.

(mod. nach Wiese et al. 2022 [36])

Körperliche Aktivität

Bezüglich der körperlichen Aktivität waren bei den Patienten unterschiedliche Verteilungen der Aktivitätslevel in den drei Gruppen nachweisbar (**Tabelle 10**). Insgesamt zeichnete sich eine Tendenz hinsichtlich einer höheren körperlichen Aktivität bei mangelernährten Individuen im Vergleich zu nicht mangelernährten Personen ab ($p=0,057$). Die höchste körperliche Aktivität wurde von Patienten mit moderater Mangelernährung angegeben. Diese fiel signifikant höher aus als bei den nicht mangelernährten Individuen ($p=0,046$). In allen drei Patientengruppen lag eine vergleichbare körperliche Aktivität wie bei den jeweiligen gematchten Kontrollen vor (**Tabelle 11**).

Tabelle 10 Selbstberichtete körperliche Aktivitätslevel von Patienten mit chronischer Pankreatitis stratifiziert nach Ernährungsstatus

	Keine Mangelernährung (n=24)	Moderate Mangelernährung (n=14)	Schwere Mangelernährung (n=28)	
Körperliches Aktivitätslevel, n (%)				†
Niedrig	7 (29)	1 (7)	5 (18)	
Moderat	10 (42)	3 (21)	8 (29)	
Hoch	7 (29)	10 (71)	15 (54)	

Unterschiede zwischen den Gruppen wurden mittels Chi-Quadrat-Test oder exaktem Test nach Fisher geprüft.
 † Signifikanter Unterschied zwischen nicht mangelernährten und moderat mangelernährten Patienten, $p < 0,05$ (mod. nach Wiese et al. 2022 [36])

Tabelle 11 Selbstberichtete körperliche Aktivitätslevel von Patienten mit chronischer Pankreatitis stratifiziert nach Ernährungsstatus und nach Alter und Geschlecht gematchten gesunden Kontrollpersonen

	Keine Mangelernährung (n=24)	Kontrollen (n=24)	Moderate Mangelernährung (n=14)	Kontrollen (n=14)	Schwere Mangelernährung (n=28)	Kontrollen (n=28)
Körperliches Aktivitätslevel, n (%)						
Niedrig	7 (29)	3 (13)	1 (7)	3 (21)	5 (18)	7 (25)
Moderat	10 (42)	10 (42)	3 (21)	7 (50)	8 (29)	12 (43)
Hoch	7 (29)	11 (46)	10 (71)	4 (29)	15 (54)	9 (32)
p-Wert		,288		,103		,268

Unterschiede zwischen den Gruppen wurden mittels Chi-Quadrat-Test oder exaktem Test nach Fisher geprüft.
(mod. nach Wiese et al. 2022 [36])

3.3. Effekt einer intensivierten ernährungsmedizinischen Therapie bei mangelernährten Patienten mit chronischer Pankreatitis

Patientenauswahl

Der Prozess der Patientenauswahl ist schematisch in **Abbildung 7** dargestellt. Von den 73 Patienten mit CP, die hinsichtlich ihrer Eignung zur Studienteilnahme geprüft wurden, wurden elf in die Studie eingeschlossen. Die Ablehnung einer Studienteilnahme (n=27) sowie die Nichterfüllung von Einschlusskriterien (n=25) stellten die wesentlichen Ausschlussgründe dar.

Neun der eingeschlossenen Patienten durchliefen die gesamte Intervention. Zwei Individuen brachen ihre Teilnahme im Verlauf ab. Der Studienabbruch erfolgte im ersten Fall vor der ersten bzw. im zweiten Fall vor der dritten Follow-up Visite. Entsprechend flossen die Daten von neun und elf Patienten in die Per-Protocol- bzw. in die Intention-to-Treat-Analyse ein.

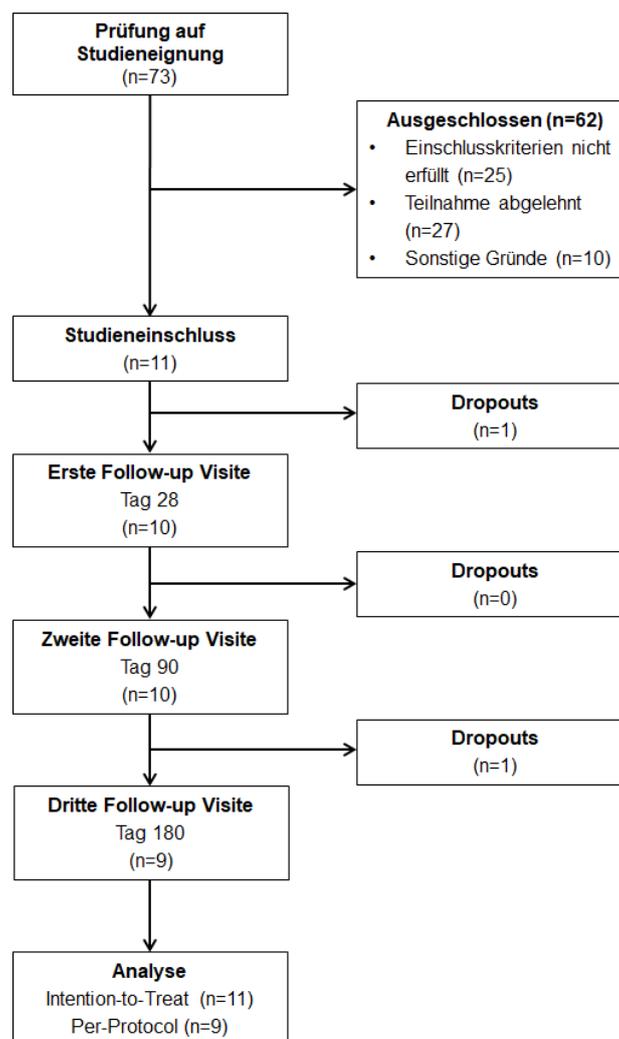


Abbildung 7 Flowchart zur Patientenrekrutierung für die Längsschnittstudie

Patientencharakteristika

Relevante demographische und klinische Patientencharakteristika zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses sind in **Tabelle 12** dargestellt. Das durchschnittliche Alter der Studienteilnehmenden betrug 56,2 Jahre. Zwei Drittel der Patienten waren männlich. Die Patientenrekrutierung erfolgte überwiegend im Rahmen einer ambulanten Vorstellung (78 %) und nur in zwei Fällen während eines stationären Aufenthalts.

Hinsichtlich der Ätiologie lag in etwa gleichen Anteilen eine idiopathische (56 %) oder eine alkoholische CP (44 %) vor. Weitere ätiologische Risikofaktoren stellten Nikotinabusus (78 %) sowie das Vorliegen von risikoerhöhenden Genmutationen (22 %) dar. Unter den Teilnehmenden mit vorausgegangenem Alkohol- oder Nikotinabusus bestand der Substanzabusus mit nur einer Ausnahme bei Studieneinschluss weiter fort. Bei 89 % der Patienten erfolgte eine Pankreasenzymsubstitution, wobei mittels Bestimmung der fäkalen Elastase-1 eine exokrine Pankreasinsuffizienz, nahezu ausschließlich schwerer Ausprägung, mit $< 100 \mu\text{g/g}$ Stuhl, nur bei 67 % nachgewiesen werden konnte. Eine zusätzliche endokrine Pankreasinsuffizienz lag bei einem Drittel der Individuen vor, bei denen zuvor jeweils eine Pankreasoperation durchgeführt worden war.

Der Anteil der Patienten, bei denen die Erstdiagnose der CP in den vergangenen 12 Monaten erfolgte und denen, wo diese schon länger zurück lag, war mit 56 % bzw. 44 % vergleichbar. Hinsichtlich des Krankheitsschweregrades wiesen jeweils ein Drittel der Individuen einen COPP-Score von A, B bzw. C auf. Alle Teilnehmenden gaben einen ungewollten Gewichtsverlust in den vergangenen zwei Jahren an. Die mediane Gewichtsabnahme lag bei 19,9 % in den letzten 24 Monaten bzw. 7,7 % bezogen auf die letzten sechs Monate. Zu Studienbeginn lag mit einer Ausnahme bei allen Patienten (89 %) eine schwere Mangelernährung nach GLIM-Kriterien vor, wobei nur 67 % ein positives Screening-Ergebnis ($\text{NRS-2002} \geq 3$) aufwiesen.

Tabelle 12 Charakterisierung der mangelernährten Patienten mit chronischer Pankreatitis, die sich der intensivierten ernährungsmedizinischen Intervention unterzogen (n=9)

Alter, Jahre ^a	56,2 (±14,8)
Geschlecht, n (%)	
Männlich	6 (67)
Weiblich	3 (33)
Ambulante Vorstellung, n (%)	7 (78)
Ätiologische Risikofaktoren, n (%)	
Alkohol	4 (44)
Nikotin	7 (78)
Idiopathisch	5 (56)
Genetische Risikofaktoren	2 (22)
Fortgesetzter Substanzabusus, n (%)	
Alkohol	2 (22)
Nikotin	6 (67)
Exokrine Pankreasinsuffizienz, n (%)	6 (67)
Fäkale Elastase 1 < 100 µg/g	5 (56)
Unbehandelte Insuffizienz	-
Pankreasenzymersatztherapie, n (%)	8 (89)
Endokrine Pankreasinsuffizienz, n (%)	3 (33)
Pankreasoperation, n (%)	3 (33)
Opioidaufnahme, n (%)	2 (22)
NRS Schmerz (0-10) ^b	2 (6)
Krankheitsdauer, n (%)	
≤ 12 Monate	5 (56)
> 12 Monate	4 (44)
COPP-Score, n (%)	
A	3 (33)
B	3 (33)
C	3 (33)
NRS-2002 ≥ 3, n (%)	6 (67)
Schweregrad der Mangelernährung ^c , n (%)	
Moderat	1 (11)
Schwer	8 (89)
Gewichtsverlust, % ^b	
In den letzten 6 Monaten	7,7 (15,5)
In den letzten 24 Monaten	19,9 (16,8)

COPP-Score, *Chronic Pancreatitis Prognosis Score*; NRS-2002, *Nutritional Risk Screening 2002*; NRS Schmerz, *Numerische Rating-Skala Schmerz*: 0 = kein Schmerz, 10 = schlimmster vorstellbarer Schmerz (in den vergangenen 7 Tagen)

^a Werte sind dargestellt als Mittelwert (±SD). ^b Werte sind dargestellt als Median (IQR).

^c Diagnose basierend auf den Kriterien der Global Leadership Initiative on Malnutrition

Compliance

Die Mehrheit der Patienten zeigte über den gesamten Interventionsverlauf unverändert Adhärenz hinsichtlich der einzelnen Empfehlungen der ernährungsmedizinischen Behandlung (**Abbildung 8**).

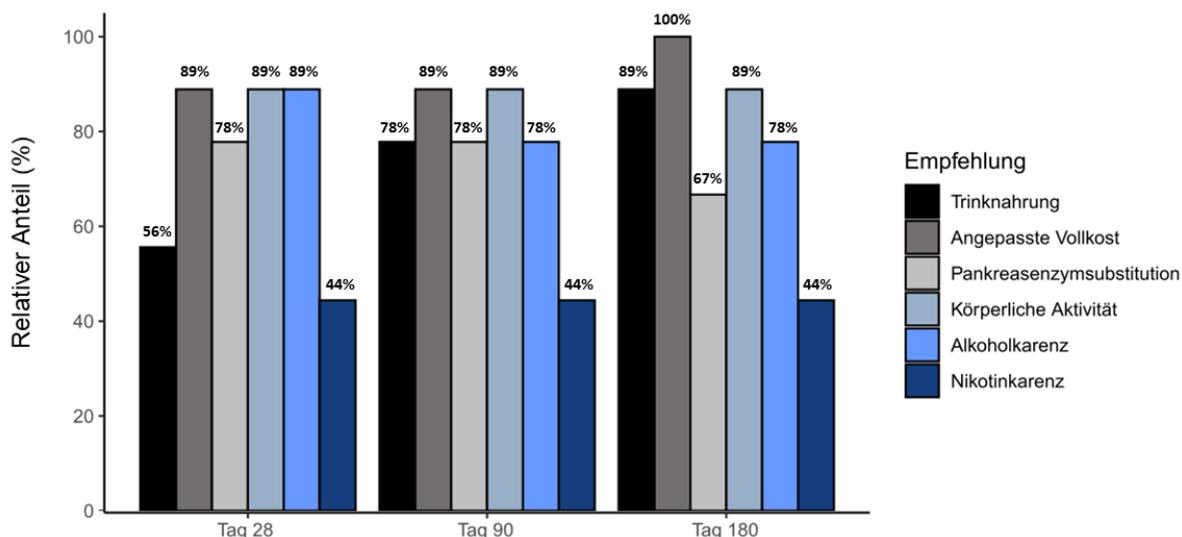


Abbildung 8 Therapieadhärenz der mangelernährten Patienten mit chronischer Pankreatitis zu den einzelnen Empfehlungen der intensivierten ernährungsmedizinischen Behandlung (n=9)

Die Nikotinkarenz stellte die einzige Vorgabe dar, hinsichtlich der bei weniger als der Hälfte der Teilnehmenden Compliance bestand. Diese wurde von 44 % der Patienten umgesetzt, wobei 33 % bereits zu Studieneinschluss das Rauchen eingestellt hatten. Im Verlauf der Intervention blieb das Rauchverhalten unverändert. Eine weitere Ausnahme stellte die Compliance bezüglich der Einnahme der Trinknahrung dar, welche sich im Studienverlauf verbesserte. Für den Zeitraum der ersten 28 Tage lag diese bei vorgegebener Einnahmemenge von mindestens zwei Flaschen bei 56 %, wobei eine adäquate Compliance als durchschnittliches Erreichen von 85 % der Zufuhrmenge definiert war. Die mittels Trinknahrungsprotokoll dokumentierte mittlere Energie- und Proteinzufuhr lag bei 514 kcal bzw. 21 g pro Tag (**Abbildung 9**). Mit der Umstellung auf eine individuelle empfohlene Zufuhrmenge stieg die Compliance auf 78 % (Tag 90) bzw. 89 % (Tag 180) an. Bei allen Patienten bestand auch nach Tag 90 noch die Notwendigkeit der Supplementierung mit Trinknahrung. Die notwendige Einnahmemenge lag nach 90 Tagen im Mittel bei eineinhalb Flaschen. Zur Abschlussuntersuchung war bei etwa der Hälfte der Teilnehmenden (44 %) eine weitere Einnahme nicht mehr erforderlich.

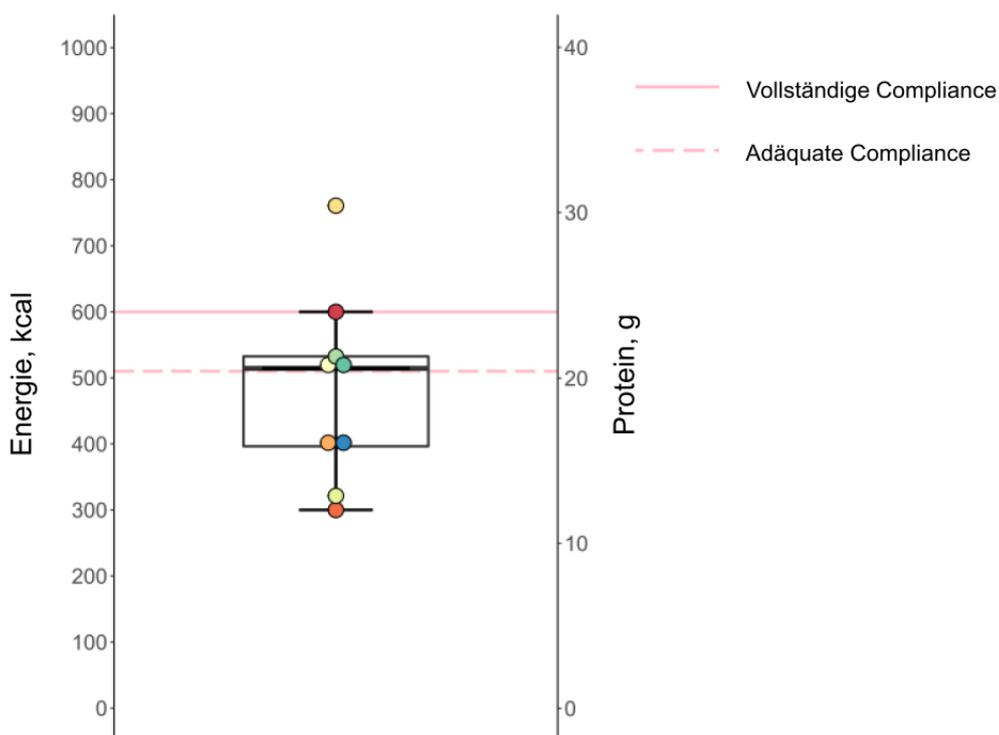


Abbildung 9 Mittlere tägliche Energie- und Proteinaufnahme durch hochkalorische Trinknahrung bei mangelernährten Patienten mit chronischer Pankreatitis in den ersten 28 Tagen der intensivierten ernährungsmedizinischen Behandlung (n=9)

Veränderung von Nahrungsaufnahme und körperlicher Aktivität

Die orale Nahrungsaufnahme der Studienteilnehmenden, ohne Berücksichtigung der Zufuhr durch hochkalorische Trinknahrung, bei Studieneinschluss sowie bei den Follow-up Untersuchungen ist in **Tabelle 13** dargestellt. Über den gesamten Interventionsverlauf ergaben sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Aufnahme von Energie oder Makronährstoffen.

Im Hinblick auf die körperliche Aktivität der Patienten konnte eine Steigerung im Verlauf der Intervention festgestellt werden (**Abbildung 10**). Im Vergleich zum Studieneinschluss stieg der Anteil der Teilnehmenden mit hoher körperlicher Aktivität zu den Follow-up Visiten an, während die Anzahl an Individuen mit niedriger körperlicher Aktivität abnahm. Der Anteil der Patienten mit einem moderaten Aktivitätslevel blieb hingegen konstant. Die Verteilung der Aktivitätslevel unterschied sich bei allen drei Follow-up Untersuchungen signifikant von der bei Studieneinschluss ($p < 0,001$). Zwischen den einzelnen Nachuntersuchungszeitpunkten bestand im Gegensatz dazu kein Unterschied.

Tabelle 13 Veränderung der oralen Nahrungsaufnahme im Verlauf der intensivierten ernährungsmedizinischen Behandlung bei mangelernährten Patienten mit chronischer Pankreatitis (n=9)

	Tag 0	Tag 28	Tag 90	Tag 180	p-Wert ^a
Energie, kcal/d	2244 (1380)	1773 (1059)	2240 (1545)	2447 (828)	,737
Energie, kcal/kg Körpergewicht	41 (28)	30 (24)	35 (26)	37 (17)	,833
Protein, g/d	83 (52)	69 (56)	83 (57)	90 (36)	,204
Protein, g/kg Körpergewicht	1,4 (0,9)	1,1 (0,9)	1,2 (0,8)	1,4 (0,7)	,506
Fett, g/d	91 (54)	61 (51)	98 (82)	88 (62)	,091
Kohlenhydrate, g/d	266 (216)	241 (128)	292 (169)	244 (51)	,865
Nahrungsfasern, g/d	20 (15)	20 (9)	17 (9)	21 (14)	,971
Alkohol, g/d	0 (2)	0 (1)	0 (2)	0 (1)	,564

Alle Werte sind dargestellt als Median (IQR).

^a Unterschiede im zeitlichen Verlauf wurden mittels Friedman-Test getestet.

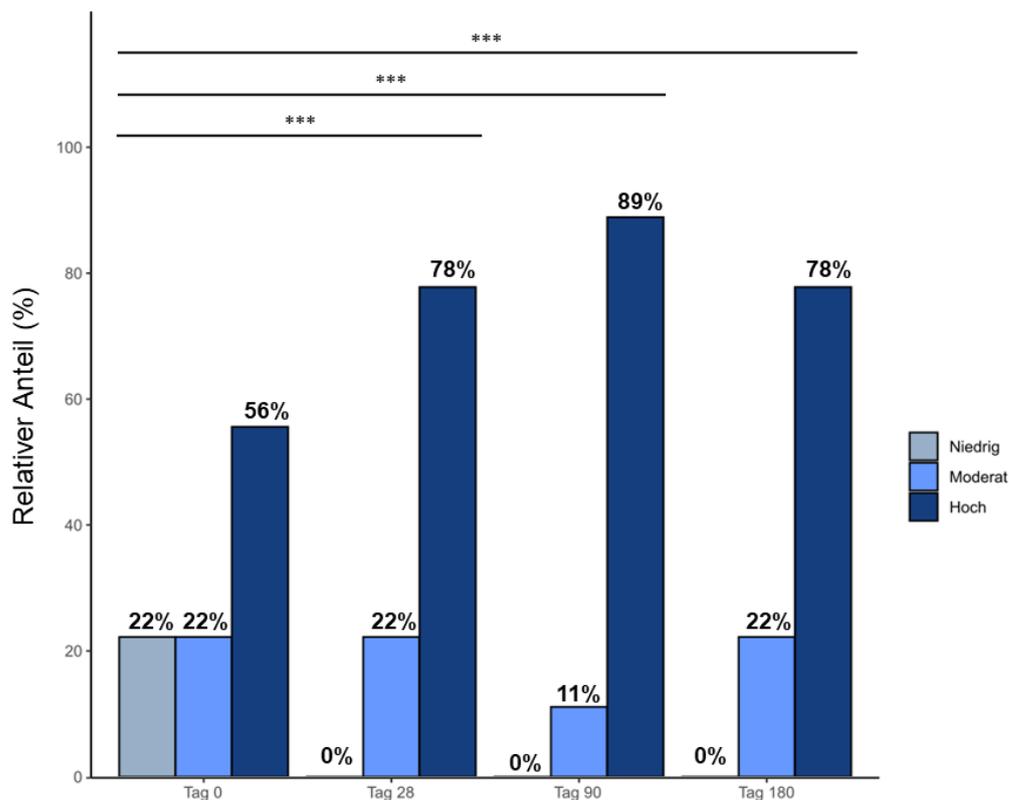


Abbildung 10 Veränderung der körperlichen Aktivität im Verlauf der intensivierten ernährungsmedizinischen Behandlung bei mangelernährten Patienten mit chronischer Pankreatitis (n=9). *** p < 0,001

Veränderung von Körpergewicht und -zusammensetzung

Über die sechsmonatige Intervention erfolgte mit einer Ausnahme bei allen Patienten eine Zunahme des Körpergewichts. Diese betrug im Mittel 5,3 kg bzw. 8,6 % des Ausgangsgewichts. Lediglich bei einem Patienten, bei welchem zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses Ödeme und Aszites vorlagen, kam es zu einer Gewichtsreduktion. Die Veränderungen von Körpergewicht, Skelettmuskel- und Fettmasse sind in **Abbildung 11a-c** jeweils als für die Körpergröße adjustierte Indizes illustriert. Für alle drei Parameter zeigte sich eine Zunahme im Interventionsverlauf. Ein signifikanter Unterschied im Vergleich zu der Ausgangsuntersuchung konnte jeweils erst nach 90 Tagen festgestellt werden. Während Körpergewicht und Fettmasse über den gesamten Studienzeitraum zunahmen, stieg die Skelettmuskelmasse nur in den ersten 90 Tagen an und blieb danach konstant. Der Verlauf des Verhältnisses von Skelettmuskelmasse zu Fettmasse (**Abbildung 11d**) zeigt, dass mit fortschreitender Interventionsdauer das Körperfett relativ zur Skelettmuskulatur stärker anstieg. Zum Zeitpunkt der Abschlussuntersuchung betrug die mittlere Zunahme an Fett- und Skelettmuskelmasse 3,5 kg bzw. 1,6 kg.

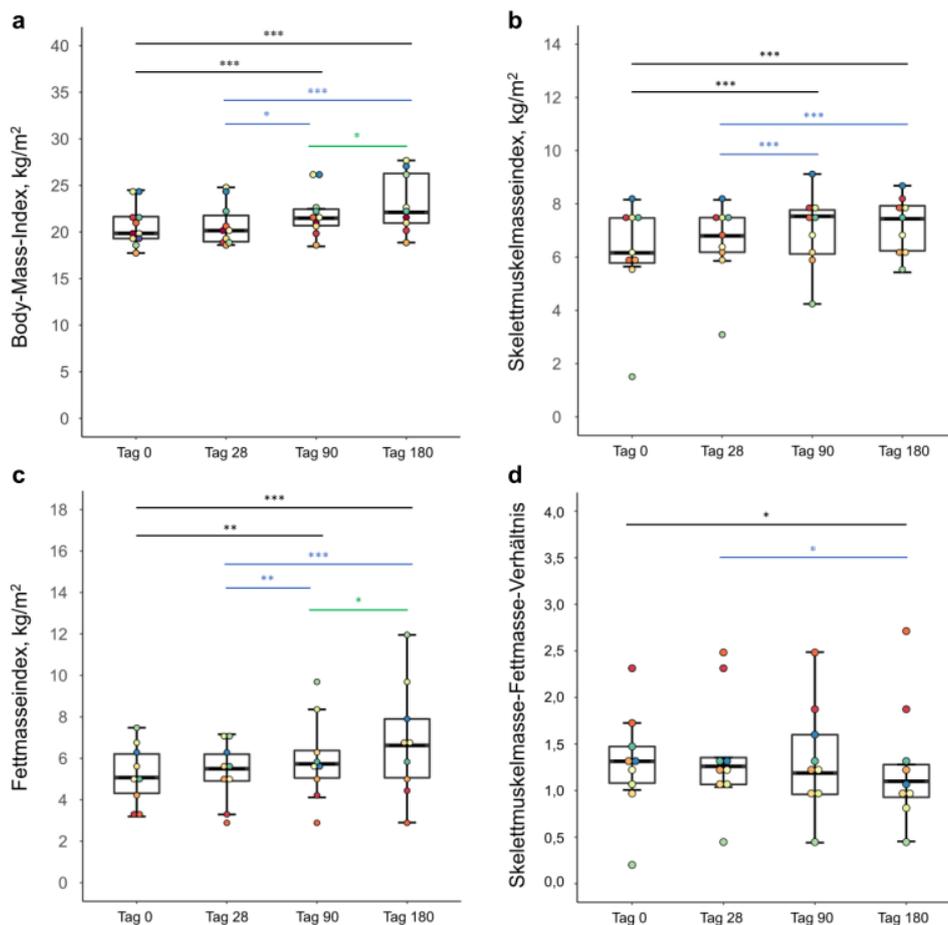


Abbildung 11 Veränderung von Body-Mass-Index (a), Skelettmuskelmasseindex (b), Fettmasseindex (c) und Skelettmuskelmasse-Fettmasse-Verhältnis (d) im Verlauf der intensivierten ernährungsmedizinischen Behandlung bei mangelernährten Patienten mit chronischer Pankreatitis (n=9). * p < 0,05, ** p < 0,01, *** p < 0,001

Veränderung laborchemischer Parameter

Für den Großteil der untersuchten laborchemischen Parameter ergaben sich keine Unterschiede zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten. Lediglich für Cholinesterase, IGF-1 und HDL-Cholesterol konnten signifikante Veränderungen im zeitlichen Verlauf festgestellt werden (**Tabelle 14**).

Tabelle 14 Veränderung laborchemischer Parameter im Verlauf der intensivierten ernährungsmedizinischen Behandlung bei mangelernährten Patienten mit chronischer Pankreatitis (n=9)

	Tag 0	Tag 28	Tag 90	Tag 180	p-Wert ^a
Hämatologie					
Hämoglobin, mmol/L	7,6 (1,5)	7,8 (1,2)	8,1 (1,7)	8,3 (1,5)	,087
Hämatokrit, L/L	,369 (,085)	,381 (,077)	,393 (,074)	,407 (,076)	,091
MCV, fL	88,7 (5,8)	89,9 (2,6)	89,3 (4,6)	90,3 (5,4)	,577
MCH, fmol	1,85 (,11)	1,85 (,10)	1,86 (,11)	1,86 (,10)	,427
MCHC, mmol/L	20,5 (1,4)	20,4 (,7)	20,4 (1,0)	20,5 (,7)	,462
Leukozyten, 10 ⁹ /L	7,46 (6,80)	6,74 (3,70)	7,43 (4,20)	7,82 (5,90)	,081
Thrombozyten, 10 ⁹ /L	219 (150)	267(215)	254 (115)	249 (118)	,145
Klinische Chemie					
Kreatinin, µmol/L	67 (48)	77 (32)	72 (28)	65 (32)	,945
ALAT, IU/L	28,2 (17,4)	28,2 (15,3)	31,2 (12,9)	25,8 (5,7)	,100
ASAT, IU/L	20,4 (8,7)	19,2 (13,2)	20,4 (10,2)	18,0 (6,0)	,392
Gamma-GT, IU/L	52,2 (100,2)	84,0 (97,5)	84,0 (125,9)	72,0 (63,3)	,154
AP, IU/L	78,0 (111,0)	96,0 (57,0)	90,0 (45,0)	102,0 (39,0)	,653
Cholinesterase, kU/L	8,3 (4,1)	11,7 (3,1)	11,5 (4,6)	12,4 (5,0)	<,001
Gesamtbilirubin, µmol/L	6,9 (5,6)	7,8 (3,6)	5,0 (2,6)	6,8 (2,7)	,082
Harnstoff, mmol/L	4,8 (3,4)	4,5 (3,8)	6,2 (3,2)	4,8 (3,3)	,189
Harnsäure, µmol/L	303 (228)	314 (102)	316 (98)	314 (136)	,954
Eisen, µmol/L	14,0 (8,1)	16,0 (5,5)	16,0 (8,1)	15,0 (9,7)	,105
Albumin, g/L	37 (15)	37 (7)	38 (4)	37 (3)	,792
Präalbumin, g/L	,223 (,173)	,262 (,051)	,268 (,041)	,257 (,062)	,316
C-reaktives Protein, mg/L	3,2 (86,3)	3,1 (,3)	3,1 (,0)	3,1 (1,9)	,423
Interleukin-6, pg/ml	2,0 (11,5)	1,5 (2,7)	1,8 (1,7)	1,8 (3,4)	,362
Interleukin-1 beta, pg/ml	2,0 (2,1)	2,0 (1,5)	3,9 (3,9)	2,4 (2,1)	,285
TNF alpha, pg/ml	8,3 (7,8)	8,4 (5,1)	7,8 (4,8)	6,3 (3,4)	,740
Insulin, µIU/ml	5,9 (5,6)	6,7 (5,3)	6,9 (6,9)	6,1 (5,2)	,932
IGF-1, ng/ml	101,2 (116,2)	131,7 (35,8)	141,9 (64,1)	151,9 (61,3)	,040
Triglyceride, gesamt mmol/L	1,53 (1,49)	1,64 (,86)	1,44 (1,19)	1,40 (1,06)	,769
Gesamtcholesterol, mmol/L	4,8 (2,0)	5,0 (,8)	5,5 (2,1)	5,4 (1,3)	,460
LDL-Cholesterol, mmol/L	3,09 (1,21)	2,84 (1,05)	2,97 (1,37)	3,01 (1,16)	,482
HDL-Cholesterol, mmol/L	1,11 (,89)	1,82 (1,05)	1,91 (1,17)	1,65 (1,16)	,045

ALAT, Alanin-Aminotransferase; AP, Alkalische Phosphatase; ASAT, Aspartat-Aminotransferase; Gamma-GT, Gamma-Glutamyltransferase; HDL, High-density Lipoprotein; IGF-1, Insulin-like growth factor 1; LDL, Low-density Lipoprotein; MCH, Mittleres korpuskuläres Hämatokrit; MCHC, Mittlere korpuskuläre Hämoglobin-Konzentration; MCV, Mittleres korpuskuläres Volumen; TNF, Tumornekrosefaktor

Alle Daten sind dargestellt als Median (IQR).

^a Veränderungen im zeitlichen Verlauf wurden mittels Friedman-Test auf Signifikanz geprüft.

Für diese drei Laborwerte zeigte sich jeweils nach 90 Tagen ein signifikanter Anstieg im Vergleich zur Ausgangsuntersuchung (**Abbildung 12**). Die Cholinesterase stellte dabei den einzigen Parameter dar, der über die gesamte Intervention kontinuierlich anstieg, während sich IGF-1 nach 90 Tagen nicht weiter erhöhte und das HDL-Cholesterol wieder absank.

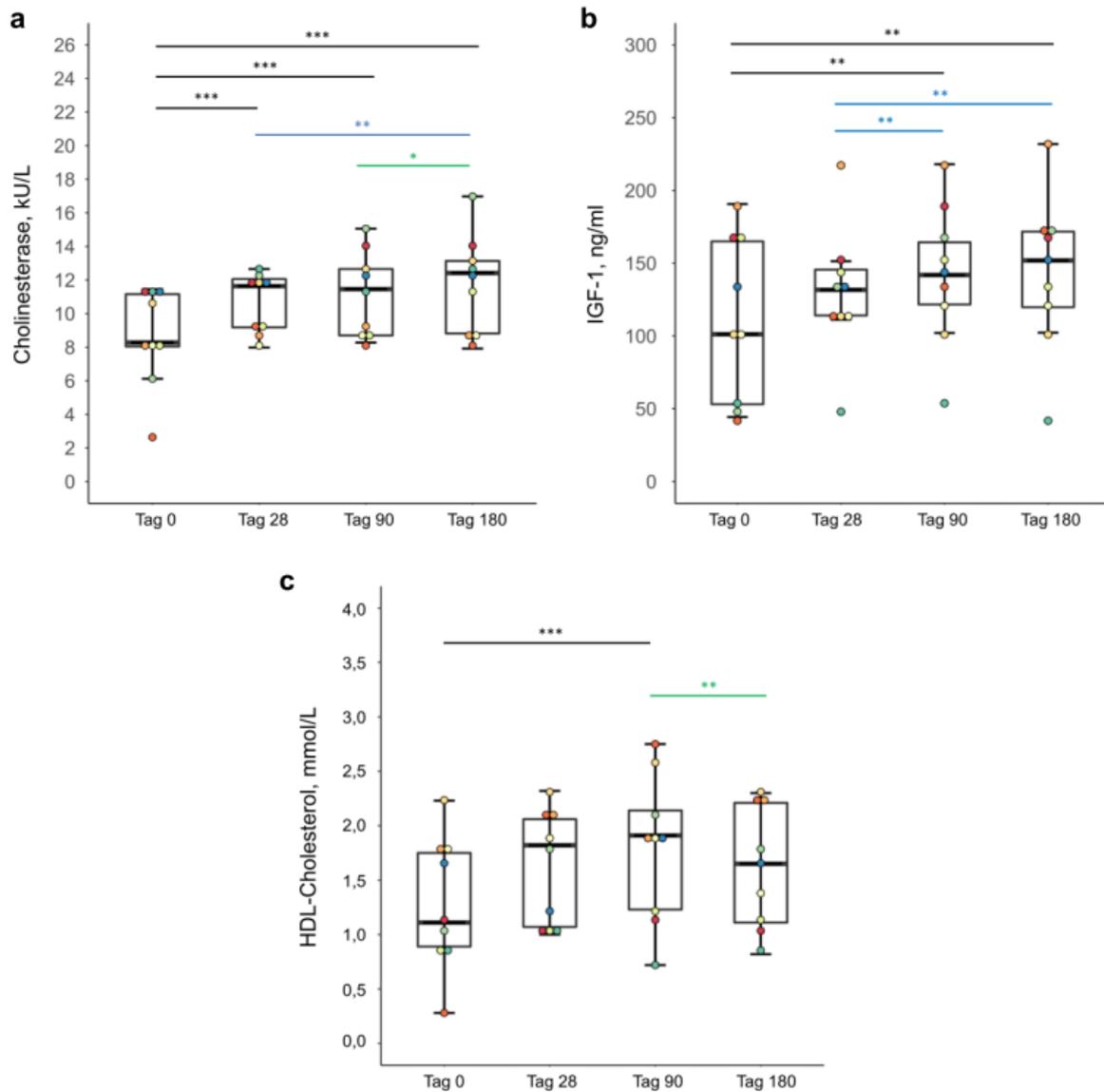


Abbildung 12 Veränderung von Cholinesterase (a), IGF-1 (b) und HDL-Cholesterol (c) im Verlauf der intensivierten ernährungsmedizinischen Behandlung bei mangelernährten Patienten mit chronischer Pankreatitis (n=9). * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$

Veränderung von Muskelkraft und -funktion

Hinsichtlich der maximalen Handgreifkraft ergab sich über den gesamten Zeitraum der Intervention keine signifikante Veränderung (**Abbildung 13a**). Im Gegensatz dazu stieg die Gehgeschwindigkeit (**Abbildung 13b**) fortlaufend über die gesamte Studiendauer an. Für jeden Nachuntersuchungszeitpunkt konnte eine signifikante Zunahme festgestellt werden.

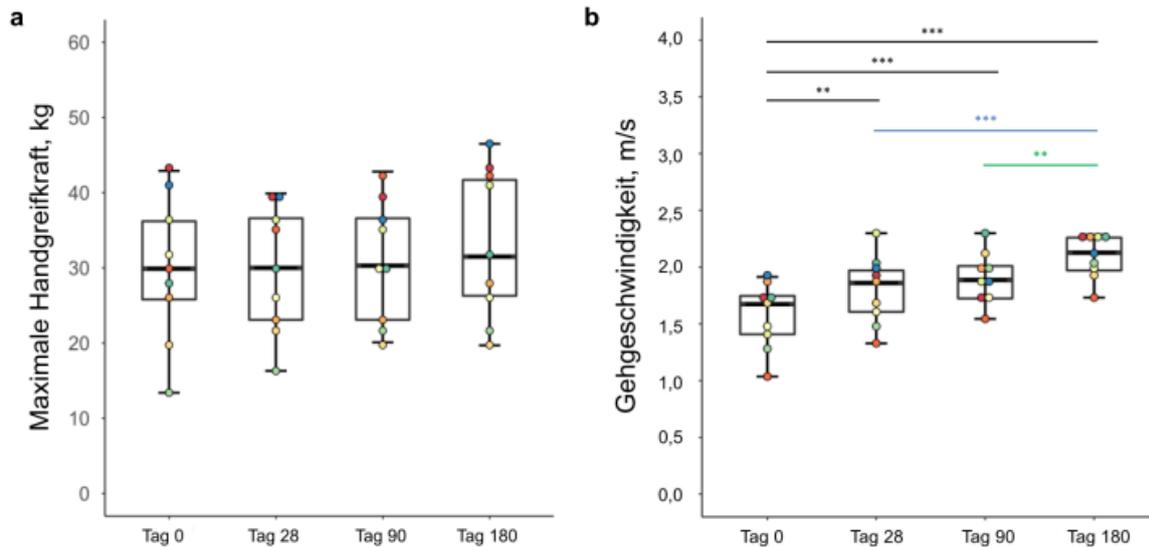


Abbildung 13 Veränderung von Handgreifkraft (a) und Gehgeschwindigkeit (b) im Verlauf der intensivierten ernährungsmedizinischen Behandlung bei mangelernährten Patienten mit chronischer Pankreatitis (n=9). ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$

Veränderung der Krankheitsschwere

Im Verlauf der Intervention kam es zu einer signifikanten Verbesserung des COPP-Scores (**Abbildung 14**). Zu Studienbeginn lagen die drei Kategorien in derselben Häufigkeit vor, wohingegen nach Beendigung der Intervention zwei Drittel der Patienten einen COPP-Score von A und nur 22 % sowie 11 % einen Score von B bzw. C aufwiesen. Während sich nach 28 Tagen noch keine Änderung ergab, konnte nach 90 Tagen eine signifikante Verbesserung festgestellt werden ($p < 0,001$).

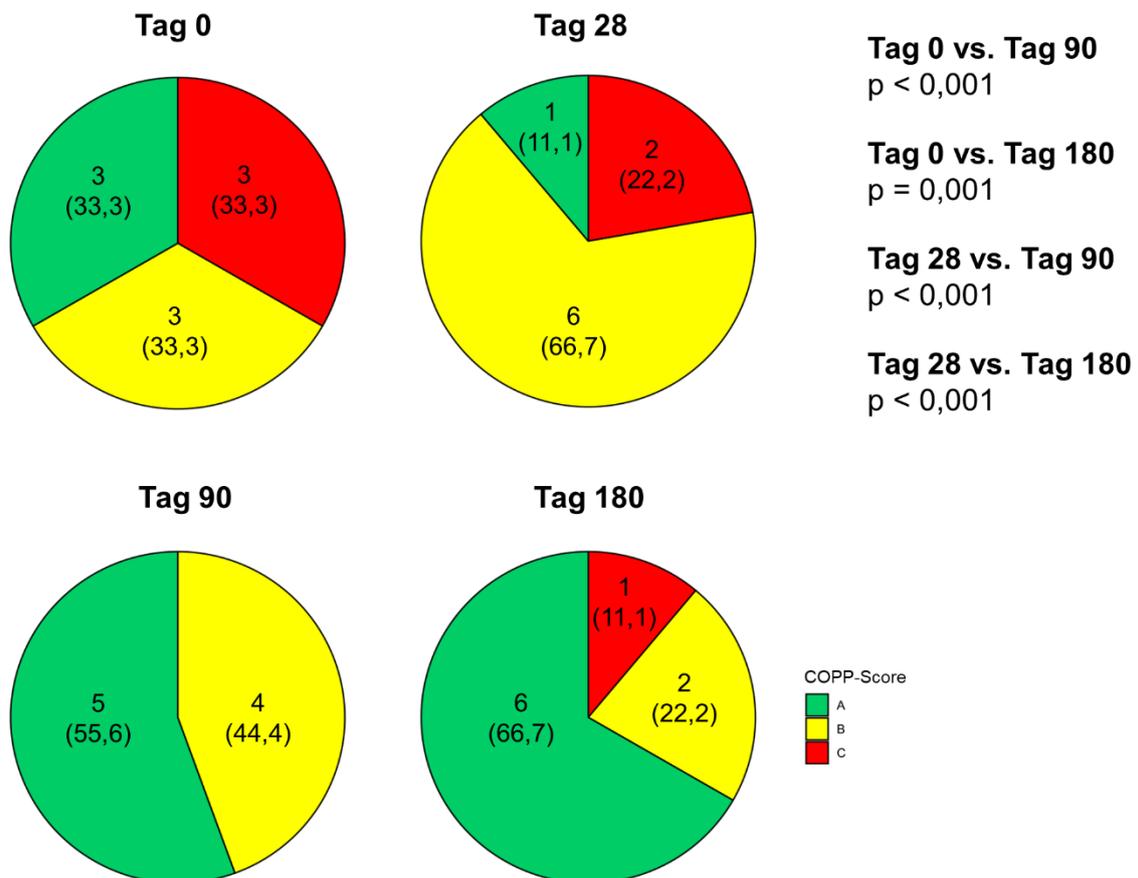


Abbildung 14 Veränderung des Chronic Pancreatitis Prognosis Scores im Verlauf der intensivierten ernährungsmedizinischen Behandlung bei mangelernährten Patienten mit chronischer Pankreatitis (n=9)

4. Diskussion

Diese Arbeit zeigt auf, dass hinsichtlich der Therapie von Mangelernährung bei Patienten mit CP nur in begrenztem Umfang Evidenz aus RCTs besteht. Indes belegen die vorliegenden Ergebnisse, dass Mangelernährung eine häufige Komplikation bei CP darstellt, die insbesondere durch einen Verlust von Skelettmuskelmasse charakterisiert ist, wobei Muskelkraft und -funktion in der Regel nicht pathologisch vermindert sind. Durch eine zumindest teilweise Umkehr dieser pathophysiologischen Veränderungen konnte des Weiteren nachgewiesen werden, dass durch eine intensivierete ernährungsmedizinische Therapie eine Mangelernährung bei CP effektiv behandelt werden kann.

4.1. Evidenz zur Therapie der Mangelernährung bei Patienten mit chronischer Pankreatitis

Die Ergebnisse der systematischen Übersichtsarbeit mit Metaanalyse belegen, dass sich die aktuellen Empfehlungen zur Behandlung von Mangelernährung bei Patienten mit CP nur vereinzelt aus qualitativ hochwertigen Interventionsstudien ableiten und in der Regel auf Erkenntnissen aus Beobachtungsstudien oder Expertenmeinungen basieren.

Lediglich für die Effektivität einer gezielten Substitution bei nachgewiesenem spezifischen Nährstoffmangel scheint eine gesicherte Evidenz zu existieren. Zwar wurde dies im Rahmen von RCTs bislang nur für Vitamin D nachgewiesen [49–51], allerdings ist eine Übertragbarkeit auf andere defizitäre Nährstoffe anzunehmen, sofern eine adäquate Darreichungsform gewählt wird. So zeigten vier RCTs, in denen primär die schmerzlindernde Wirkung einer Antioxidantientherapie untersucht werden sollte, einen signifikanten Anstieg der Plasmakonzentration der verabreichten Vitamine und Spurenelemente [44–46,48].

Hingegen wurden hinsichtlich der postulierten Schmerzreduktion durch die Gabe von Antioxidantien in den verschiedenen RCTs widersprüchliche Resultate festgestellt [43–48]. Die im Rahmen dieser Arbeit durchgeführte Metaanalyse ergab diesbezüglich keinen signifikanten Effekt. Dies widerspricht den Ergebnissen einiger älterer Metaanalysen, die einen solchen Effekt feststellten [54–56]. Neben der Nichtberücksichtigung neuerer Studien wurden bei diesen Analysen allerdings weniger strenge Einschlusskriterien angewendet. So wurden auch nicht randomisierte Studien berücksichtigt und es erfolgten keine Einschränkungen hinsichtlich Sprache, Publikationsstatus oder -art. Eine weitere aktuelle Metaanalyse [57], die nach Veröffentlichung der zugrundeliegenden Arbeit erschien, bestätigte darüber hinaus, dass unter Einbeziehung neuerer RCTs kein schmerzlindernder Effekt einer Antioxidantientherapie belegt werden kann und eine solche Behandlung nach aktuellen Erkenntnissen daher nicht zu empfehlen ist.

Ebenfalls kann nach aktueller Datenlage die Gabe von Symbiotika nicht empfohlen werden, da strenge Anforderungen an den Wirksamkeitsnachweis von Symbiotika geknüpft sind [58] und hierzu bislang nur eine Interventionsstudie vorliegt [53]. Zwar konnte in der Arbeit von Dos Santos et al. [53] eine Reduktion der täglichen Stuhlfrequenz sowie eine Verbesserung einzelner laborchemischer Parameter beobachtet werden, allerdings resultierte die Intervention in keiner signifikanten Verbesserung des Ernährungszustandes. Des Weiteren muss angeführt werden, dass in dieser Studie die intestinale Mikrobiomzusammensetzung zu keinem Zeitpunkt bestimmt wurde. Allgemein stellt die gezielte Modulation des Darmmikrobioms einen noch neuartigen Therapieansatz dar. Obwohl gezeigt werden konnte, dass die exokrine Pankreasfunktion einen wesentlichen Einfluss auf die Zusammensetzung des Darmmikrobioms ausübt [59] und bei Patienten mit CP eine intestinale Dysbiose vorliegt [60,61], bleibt der klinische Nutzen mikrobiommodulierender Interventionen, insbesondere im Kontext der Ernährungstherapie, gegenwärtig unklar.

Im Hinblick auf die Behandlung der krankheitsspezifischen Mangelernährung bei CP scheint vor allem die Bewertung der Wirksamkeit einer Supplementation mit Trinknahrung relevant. Wirksamkeit und Kosteneffektivität von Trinknahrung zur Behandlung von Mangelernährung in unterschiedlichen Patientenkollektiven sind durch Metaanalysen belegt und der Einsatz in der klinischen Praxis ist etabliert [62–65]. Allerdings kam ein aktueller Umbrella-Review zu der Schlussfolgerung, dass die Evidenz nicht eindeutig sei, da große Heterogenität zwischen einzelnen Übersichtsarbeiten vorliege [66]. Daher sei eine differenziertere Betrachtung z.B. hinsichtlich spezifischer Krankheitsbilder oder ätiologischer Ursachen der Mangelernährung erforderlich. Folglich kommt der einzigen Interventionsstudie, die bislang die Effektivität einer Supplementation mit Trinknahrung bei mangelernährten Patienten mit CP getestet hat, besondere Bedeutung zu. Singh et al. [52] demonstrierten, dass durch die Behandlung mit Trinknahrung über einen Zeitraum von drei Monaten eine Gewichtszunahme sowie eine Verbesserung diverser weiterer Indikatoren des Ernährungszustandes erzielt werden konnte. Allerdings war ein vergleichbarer Effekt in der Kontrollgruppe zu beobachten, die lediglich eine gezielte Ernährungsberatung erhielt. Aus den Ergebnissen dieser Untersuchung lässt sich ableiten, dass beide Behandlungsformen gleichermaßen wirksam sein können, um Mangelernährung bei CP zu therapieren.

Die systematische Bewertung der vorhandenen Evidenz aus RCTs spiegelt sich in der Entwicklung des intensivierten Behandlungskonzeptes zur Therapie von Mangelernährung bei Patienten mit CP wider. Das Konzept wurde so ausgelegt, dass sowohl die Supplementation mit Trinknahrung als auch eine personalisierte Ernährungsberatung als diätetische Maßnahmen integriert wurden. Ausschlaggebend hierfür war, dass beide Behandlungsformen für sich eine vergleichbare Wirksamkeit zeigen, allerdings nicht ausgeschlossen werden kann, dass darüber hinaus ein synergistischer Effekt besteht. So stellt

die Langzeitcompliance hinsichtlich der Einnahme der Trinknahrung ein mögliches Problem dar, da diese wesentlich durch sensorische Faktoren und persönliche Toleranz beeinflusst wird [63,67]. Andererseits liegen bei Patienten mit CP oftmals beschränkte finanzielle Mittel sowie gastrointestinale Beschwerden vor, die eine vollwertige orale Nahrungsaufnahme erheblich einschränken können [9,68,69]. In diesen Fällen kommt der Supplementation mit Trinknahrung eine umso größere Bedeutung zu. Darüber hinaus wurde berücksichtigt, dass Trinknahrung als bilanzierte Diät sämtliche essentiellen Nährstoffe beinhaltet und somit zur Prävention bzw. Korrektur von möglichen Mikronährstoffdefiziten bei eingeschränkter Nahrungsaufnahme oder -absorption beitragen kann.

4.2. Prävalenz, Risikofaktoren und Phänotyp der Mangelernährung bei Patienten mit chronischer Pankreatitis

Prävalenz

Die im Rahmen der Querschnittstudie durchgeführten Untersuchungen ergaben, dass etwa zwei Drittel der Patienten eine Mangelernährung nach GLIM-Kriterien aufwiesen. Diese Ergebnisse belegen, dass unter Anwendung der GLIM-Kriterien eine höhere Prävalenz festgestellt werden kann, als in bisherigen Publikationen gezeigt wurde [8,21,70,71]. In diesen früheren Arbeiten wurde das Vorliegen einer Mangelernährung mit sehr unterschiedlichen Häufigkeiten zwischen 8 % [8] und 46 % [70] beobachtet. Diesbezüglich ist zu beachten, dass in diesen Studien analog zu den GLIM-Kriterien ebenfalls das Verständnis einer krankheitsspezifischen Mangelernährung zugrunde gelegt wurde und nicht etwa das Vorliegen eines Nährstoffmangels. Die dennoch zum Teil erheblichen Abweichungen zu den Resultaten dieser Arbeiten müssen hinsichtlich der angewendeten Kriterien allerdings kritisch betrachtet werden. Die Diagnose erfolgte in diesen Studien in der Regel anhand des BMI, wobei mit 18,5 kg/m² [8,21] bzw. 20 kg/m² [71] unterschiedliche Schwellenwerte Anwendung fanden. Aktuelle Leitlinien weisen inzwischen jedoch explizit darauf hin, dass der BMI als alleiniges Kriterium zur Diagnose der Mangelernährung bei CP ungeeignet ist [1,28]. Diese Empfehlung basiert auf den Ergebnissen einer prospektiven Studie, die bei Patienten mit CP im Vergleich zu nach Alter und Geschlecht gematchten Kontrollpersonen eine reduzierte Muskelmasse und -funktion beobachtete, obwohl die Hälfte aller Patienten nach BMI-Klassifikation übergewichtig oder adipös war [24]. In dem in der Querschnittstudie untersuchten Patientenkollektiv resultierte die Diagnose der Mangelernährung v.a. aus einem ungewollten Gewichtsverlust bzw. einer reduzierten Muskelmasse und nur zu einem geringeren Teil aus einem niedrigen BMI. Daher ist anzunehmen, dass die tatsächliche Prävalenz der Mangelernährung anhand dieser früheren Studien unterschätzt wird. In einer weiteren Untersuchung wurde das *Subjective Global Assessment* (SGA) zur

Mangelernährungsdiagnostik angewendet [70]. Das SGA ist eine in der Klinik weit verbreitete Methode, bei welcher der Ernährungszustand anhand von Anamnese und körperlicher Untersuchung, allerdings ohne apparativen Aufwand, durch einen Untersuchenden eingeschätzt wird [72]. Zwar wird der Einsatz des SGA, u.a. auch wegen seines hohen prognostischen Werts, in verschiedenen klinischen Bereichen empfohlen, allerdings existiert auch Kritik hinsichtlich einer fehlenden Objektivierbarkeit sowie einer geringen Sensitivität gegenüber akuten Veränderungen des Ernährungszustandes [73,74]. Nichtsdestotrotz konnte in der Untersuchung, die das SGA einsetzte, mit 46 % die bislang höchste Mangelernährungsprävalenz festgestellt werden.

Mittlerweile wurde eine indische Arbeit veröffentlicht, die retrospektiv ebenfalls die GLIM-Kriterien zur Diagnostik anwendete [75]. Unter 297 Patienten mit CP wurde hierbei eine Mangelernährung bei 46 % der Individuen nachgewiesen. Obwohl in dieser Untersuchung eine ähnliche Methodik wie in der vorliegenden Arbeit eingesetzt wurde, fällt auf, dass bei 70 % der mangelernährten Patienten ein reduzierter BMI ($< 18,5 \text{ kg/m}^2$) vorlag, wohingegen die Diagnostik deutlich seltener aus ungewolltem Gewichtsverlust oder reduzierter Muskelmasse resultierte. In diesem Kontext ist zu berücksichtigen, dass insbesondere in Indien die phänotypische Präsentation der CP lange Zeit durch einen reduzierten BMI gekennzeichnet war. Infolge der wirtschaftlichen Entwicklung des Landes nähert sich die Erscheinung aber zunehmend dem in westlichen Populationen beobachteten Phänotyp mit klinisch unauffälligem BMI an [76,77]. Die Ergebnisse dieser aktuellen retrospektiven Analyse belegen allerdings, dass diesbezüglich nach wie vor offenbar relevante Unterschiede bestehen. Zudem liegt eine geographische Variation hinsichtlich der Ätiologie der CP vor. In Indien ist der Anteil der idiopathischen CP am höchsten, während in anderen Regionen der Welt eine alkoholbedingte Ätiologie am häufigsten beobachtet wird [2,78]. Folglich muss ein Vergleich der Resultate dieser retrospektiven Auswertung und der der vorliegenden Arbeit auch unter Berücksichtigung des geographischen Kontextes erfolgen.

Hinsichtlich des Schweregrades der Mangelernährung zeigen die Ergebnisse der Querschnitterhebung, dass eine schwere Form (42 %) doppelt so häufig vorlag wie eine moderate (21 %) und somit eher die Regel als die Ausnahme darstellt. Bezüglich der Schwere der Mangelernährung bei CP ist die bisherige Datenlage allerdings sehr begrenzt. Die fehlende Gewichtung des Schweregrades der Mangelernährung stellt dabei ein grundsätzliches Problem bei der Anwendung der GLIM-Kriterien dar, welches nicht nur die CP betrifft [79]. Lediglich die Arbeit, welche das SGA zur Diagnose der Mangelernährung anwendete, weist gesondert die Prävalenz von moderater und schwerer Form aus [70]. Hier lag in 42 % der Fälle eine moderate Mangelernährung vor, während nur 4 % der Patienten schwer mangelernährt waren. Diese widersprüchlichen Resultate müssen ebenfalls vor dem Hintergrund der unterschiedlichen diagnostischen Methoden und des geographischen Kontextes betrachtet

werden. So kann anhand der publizierten Daten zu BMI und Gewichtsverlust aus europäischen Studien, in denen die GLIM-Kriterien allerdings keine direkte Anwendung fanden, abgeleitet werden, dass die Prävalenz der schweren Mangelernährung bei CP deutlich höher als 4 % ausfällt [80,81]. Um dies zu bestätigen, bedarf es allerdings weiterer Studien, die phänotypische Kriterien der Mangelernährung konsequent untersuchen und eine Gewichtung des Schweregrades vornehmen.

Risikofaktoren

Bezüglich der Determinanten des Ernährungszustandes bei CP bestätigten sich bisherige Annahmen zu relevanten Einflussgrößen nicht. Das Vorliegen einer Mangelernährung war nicht mit ätiologischen Risikofaktoren, fortgesetztem Substanzabusus, Schmerz, exokriner oder endokriner Pankreasfunktion assoziiert. Obwohl der Einfluss dieser Faktoren sich eher aus pathophysiologischen Überlegungen als der Evidenz aus klinischen Studien ableitet [30], waren diese Ergebnisse unerwartet. Da bei fast der Hälfte der untersuchten Patienten die Erstdiagnose der CP in den letzten 12 Monaten gestellt worden war, ist es möglich, dass die zuvor genannten Faktoren erst mit längerer Krankheitsdauer oder bei inadäquater Therapie das Risiko für Mangelernährung erhöhen.

Im Gegensatz dazu wurde eine höhere Prävalenz der Mangelernährung bei den Patienten beobachtet, die eine kürzere Krankheitsdauer oder einen höheren COPP-Score aufwiesen. Ein ungewollter Gewichtsverlust, welcher bei den meisten mangelernährten Patienten vorlag, stellt ein häufiges Symptom bei CP dar, welches eine Hospitalisierung und weiterführende Diagnostik bedingt [82]. Dies könnte erklären, warum eine Mangelernährung häufiger bei den Patienten vorlag, welche die Erstdiagnose innerhalb des letzten Jahres erhalten hatten.

Ein höherer COPP-Score ist mit einem gesteigerten Risiko für Rehospitalisierung und längeren Krankenhausaufenthalt assoziiert [37,83]. Da der COPP-Score mehrere Parameter umfasst, die mit dem Ernährungszustand und Inflammation in Verbindung stehen, ist es allein anhand der Ergebnisse der Querschnittstudie nicht möglich zu beurteilen, ob es sich hierbei um Ursache oder Wirkung der Mangelernährung handelt. Die Resultate der Längsschnittstudie weisen allerdings darauf hin, dass eher Letzteres zutrifft. Unabhängig davon unterstreicht die Assoziation zwischen Ernährungszustand und COPP-Score die Beziehung zwischen Mangelernährung und unerwünschtem klinischem Outcome. Der COPP-Score könnte zudem hilfreich sein, Patienten mit einem besonderen Risiko für das Vorliegen einer Mangelernährung zu identifizieren.

Eine reduzierte Nahrungsaufnahme stellt einen weiteren Faktor dar, der die Entstehung einer Mangelernährung bei CP begünstigen könnte. Eine kürzlich veröffentlichte Metaanalyse

zeigte, dass die Energieaufnahme von Patienten nicht grundsätzlich niedriger ausfällt als bei gesunden Kontrollpersonen [84]. In dem Patientenkollektiv der Querschnittstudie gaben mangelernährte Individuen häufiger starke akute Einschränkungen der oralen Nahrungsaufnahme an. Andererseits wurde für den Monat, der dem Krankenhausaufenthalt vorausging, eine höhere Energieaufnahme als bei nicht mangelernährten Patienten erhoben, obwohl der BMI signifikant niedriger war. Diese Beobachtungen führen zu der Schlussfolgerung, dass der Gewichtsverlust bei Patienten mit CP eher durch umfängliche episodische Einschränkungen der Nahrungsaufnahme als durch eine dauerhafte Restriktion bedingt ist. Da das akute Schmerzempfinden nicht mit dem Ernährungszustand assoziiert war, ist anzunehmen, dass die eingeschränkte Nahrungsaufnahme durch andere Faktoren verursacht wird. Bei den Patienten mit schwerer Mangelernährung wurden erhöhte CRP-Konzentrationen festgestellt. Ein Zusammenhang zwischen einer CRP-Erhöhung und reduzierter Nahrungsaufnahme wurde mehrfach nachgewiesen [85,86] und könnte daher einen relevanten Mechanismus darstellen, der zu der Entwicklung von Mangelernährung bei CP beiträgt.

Phänotyp

In dieser Arbeit fand sich eine unterschiedliche phänotypische Präsentation der Mangelernährung in Abhängigkeit des jeweiligen Schweregrades. Patienten mit schwerer Mangelernährung waren gekennzeichnet durch einen ausgeprägten Gewichtsverlust, eine veränderte Körperzusammensetzung sowie laborchemische Parameter, die eine reduzierte Muskelmasse und erhöhte Inflammation widerspiegeln. Im Gegensatz dazu war die moderate Mangelernährung weniger deutlich abgrenzbar und vor allem durch anthropometrische und Körperzusammensetzungsparameter auszumachen.

Ein ungewollter Gewichtsverlust konnte wiederholt in Verbindung mit einem reduzierten Ernährungszustand bei Patienten mit CP beobachtet werden [75,81,87–90]. Während ein Zusammenhang zwischen Gewichtsverlust und reduziertem BMI mehrfach nachgewiesen wurde, ist eine Assoziation mit einer veränderten Körperzusammensetzung bislang nur in einer Studie belegt [90]. In Übereinstimmung mit den Ergebnissen der Querschnittstudie fanden sich in dieser Untersuchung bei mangelernährten Patienten reduzierte Fett- und Muskelmasse, die mittels anthropometrischer Messungen erfasst wurden [90]. Des Weiteren bestätigen mehrere Studien eine reduzierte Muskelmasse bei Patienten mit CP, auch unter denen, die einen BMI im normalen bis adipösen Bereich aufweisen [80,89,91,92]. Während die meisten dieser Arbeiten diese Veränderungen im Kontext der Sarkopenie untersuchten, bezogen nur Verhaegh et al. [89] ihre Ergebnisse auf den Zustand der Mangelernährung. In ihrer Arbeit zeigten sie mittels anthropometrischer Messungen und BIA, dass Patienten mit CP eine

geringere Muskelmasse als gesunde Kontrollpersonen besaßen. Etablierte Mangelernährungs-Screeninginstrumente wiesen allerdings keine ausreichende Sensitivität auf, um diese Veränderungen festzustellen. Die Resultate der vorliegenden Arbeiten unterstützen die Beobachtung, dass sowohl anthropometrische als auch Körperzusammensetzungsparameter Mangelernährung identifizieren können, sogar in einem früheren bzw. moderaten Stadium. Jedoch existieren für die meisten dieser Parameter bislang keine etablierten Schwellenwerte und die gegenwärtig verfügbaren Daten sind unzureichend, um solche Werte abzuleiten. Dies gilt insbesondere für das Vorliegen der moderaten Mangelernährung.

Im Hinblick auf laborchemische Parameter, die das Vorliegen einer Mangelernährung kennzeichnen, weisen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit in eine ähnliche Richtung. Es wurden mehrere Blutmarker identifiziert, die eine reduzierte Muskelmasse sowie erhöhte systemische Inflammation bei Patienten mit schwerer Mangelernährung widerspiegeln.

Eine Verbindung zwischen einem reduzierten Ernährungszustand und gesteigerter systemischer Inflammation bei Patienten mit CP wurde bereits in einer früheren Arbeit festgestellt [93]. In der Querschnittstudie fanden sich höhere CRP-Konzentrationen bei schwerer Mangelernährung sowohl im Vergleich zu moderat als auch nicht mangelernährten Patienten. Hingegen ergaben sich hinsichtlich der anderen untersuchten Entzündungsmarker keine Unterschiede. Eine CRP-Erhöhung ist ebenfalls mit verschiedenen anderen Krankheitsbildern assoziiert, die durch Muskelschwund charakterisiert sind, z.B. Sarkopenie [94], Kachexie [95] oder Frailty [96]. In Übereinstimmung mit den Resultaten der Querschnittstudie konnte eine Metaanalyse lediglich einen Zusammenhang zwischen dem Vorliegen von Sarkopenie und CRP, nicht aber Interleukin-6 oder Tumornekrosefaktor-alpha, feststellen [94]. Obwohl die Beziehung zwischen Muskelmasseverlust und CRP mechanistisch interessant ist, besteht diesbezüglich geringer diagnostischer Wert, da bei Patienten mit CP grundsätzlich höhere CRP-Konzentration im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen vorliegen. Darüber hinaus ist CRP als ein Akute-Phase-Protein mit einer Plasma-Halbwertszeit von weniger als 24 Stunden ungeeignet, um das Vorliegen von Mangelernährung bei einer Krankheit mit dynamischem Inflammationsgeschehen nachzuweisen [97].

Diskrepanz zwischen dem Vorliegen von Mangelernährung und Sarkopenie

Verglichen mit der hohen Prävalenz der Mangelernährung wurde in dieser Arbeit das Vorliegen einer Sarkopenie mit 3 % nur bei einem minimalen Anteil der Patienten mit CP festgestellt. Dieses Ergebnis überrascht in zweierlei Hinsicht:

Zum einen ist zu konstatieren, dass, obwohl 30 % der Patienten eine pathologisch reduzierte Skelettmuskelmasse aufwiesen, die Muskelkraft in den meisten Fällen im Normalbereich lag. Zwar existiert eine Abhängigkeit zwischen Muskelmasse und -kraft, wie es auch in dieser Arbeit gezeigt wurde, allerdings ist diese Beziehung komplex und wird durch verschiedene Faktoren beeinflusst, wie beispielsweise Alter und Geschlecht, aber auch dem Vorliegen von Begleiterkrankungen [98–101]. Mit einem mittleren Alter von unter 60 Jahren waren die Patienten der Querschnittstudie verhältnismäßig jung verglichen mit geriatrischen Populationen, in welchen üblicherweise die Beziehung zwischen Muskelmasse und -kraft im Kontext der Sarkopenie untersucht wird. In diesem Zusammenhang liefert die Arbeit von Johnson et al. [102] Hinweise darauf, dass bei jüngeren Menschen erst ein extremer Muskelmasseverlust vorliegen muss, bis eine Abnahme der Handgreifkraft festzustellen ist. Diese Beobachtung bestätigt sich in den Ergebnissen der Querschnittstudie insofern, dass nur bei Patienten mit schwerer Mangelernährung eine im Vergleich zu den Kontrollpersonen verringerte Muskelkraft gemessen wurde. Des Weiteren kann die geringe Übereinstimmung zwischen reduzierter Muskelmasse und -kraft möglicherweise durch Unterschiede in der Muskelqualität begründet sein. Das Konzept der Muskelqualität ist verhältnismäßig neu und bezieht sich allgemein auf das Ausmaß, in welchem das Muskelgewebe seine Funktionen erfüllt [103]. Gängige Ansätze zur Bestimmung der Muskelqualität sind die Berechnung der pro Einheit Muskelmasse erzeugten Kraft oder die Erfassung makro- und mikroskopischer Veränderungen der Muskelarchitektur und -zusammensetzung mittels hochauflösender bildgebender Verfahren [41]. Das Resultat, dass die mangelernährten Individuen trotz einer im Vergleich zu den nicht mangelernährten Patienten reduzierten Skelettmuskelmasse eine ähnliche Muskelkraft besaßen, legt daher nahe, dass tatsächlich Unterschiede bezüglich der Muskelqualität vorliegen. Einerseits ist es möglich, dass die geringere Muskelqualität der nicht mangelernährten Patienten durch den Phänotyp der beginnenden Adipositas bedingt ist. Eine inverse Beziehung zwischen exzessiver Fettmasse und Muskelqualität konnte wiederholt nachgewiesen werden [104–106]. Andererseits kann eine gesteigerte Muskelqualität bei mangelernährten Patienten ebenfalls einen Kompensationsmechanismus darstellen. Eine höhere Muskelqualität im Vergleich zu den nicht mangelernährten Personen könnte durch vermehrte körperliche Aktivität vermittelt sein, die insbesondere bei den Patienten mit moderater Mangelernährung beobachtet wurde. Körperliche Aktivität stellt eine wesentliche Determinante der Muskelqualität dar und könnte daher eine entscheidende Rolle bei der

Kompensation von verringerter Muskelmasse durch gesteigerte Muskelqualität spielen [107–110]. Da die Muskelqualität, insbesondere im Hinblick auf strukturelle Veränderungen der Muskulatur, nicht Gegenstand der vorliegenden Arbeit war, sind weitere spezifischere Untersuchungen erforderlich, um zu klären, ob die Unterschiede zwischen dem Vorliegen von reduzierter Muskelmasse und -kraft durch eine veränderte Muskelqualität bedingt sind.

Der zweite Punkt, der hinsichtlich der niedrigen Prävalenz von Sarkopenie bei den Patienten mit CP auffällt, ist die Diskrepanz zu früheren Arbeiten. Eine aktuelle Metaanalyse fand eine gepoolte Prävalenz der Sarkopenie bei CP von 42 %, wobei die in dieser Analyse berücksichtigten Studien Häufigkeiten zwischen 17 % und 68 % berichteten [111]. Die deutlich höheren Prävalenzen in diesen früheren Untersuchungen resultieren aus der Anwendung unterschiedlicher Diagnosekriterien. In fünf von sechs Studien dieser Metaanalyse erfolgte die Diagnosestellung ausschließlich basierend auf dem Befund einer reduzierten Muskelmasse gemessen mittels Computertomographie-Bildgebung. In der vorliegenden Arbeit hingegen wurden in Übereinstimmung mit aktuellen internationalen Empfehlungen zur Sarkopeniediagnostik zusätzlich Muskelkraft und Leistungsfähigkeit berücksichtigt [41,112]. Die einzige Studie der Metaanalyse, die ebenfalls die Muskelfunktion untersuchte, stellte mit 17 % die niedrigste Prävalenz fest, was den Ergebnissen dieser Arbeit am nächsten kommt [80]. Es ist daher legitim anzunehmen, dass die Prävalenz der Sarkopenie als Komplikation der CP aufgrund des methodischen Vorgehens bislang systematisch überschätzt wurde und tatsächlich vielmehr das Vorliegen einer schweren Mangelernährung widerspiegelt. Durch die geringe Anzahl der Patienten mit Sarkopenie ist die vorliegende Arbeit allerdings hinsichtlich tiefergehender Analysen limitiert. Daher bedarf es auch hier weiterführender Studien, die untersuchen, welche Faktoren Sarkopenie bzw. Mangelernährung jeweils bedingen. Die Ergebnisse dieser Arbeit deuten allerdings darauf hin, dass diesbezüglich Unterschiede existieren, die möglicherweise auch andere Therapieformen erfordern. Die Ergebnisse der Längsschnittstudie stützen diese Annahme. Zwar konnte eine klinisch relevante Zunahme an Skelettmuskelmasse erzielt werden, allerdings zeigten sich hinsichtlich der Handgreifkraft während des gesamten Interventionsverlaufs keine signifikanten Verbesserungen.

4.3. Therapie von Mangelernährung bei Patienten mit chronischer Pankreatitis

Durchführbarkeit einer intensivierten ernährungsmedizinischen Therapie

Auf die Frage der Durchführbarkeit einer intensivierten ernährungsmedizinischen Therapie bei mangelernährten Patienten mit CP muss anhand der Ergebnisse der Längsschnittstudie eine differenzierte Antwort erfolgen. Zwei wesentliche Beobachtungen konnten zu diesem Punkt gemacht werden:

Zum einen ist festzustellen, dass weniger als die Hälfte aller Patienten, die sich für einen Studieneinschluss qualifizierten, sich zu einer Teilnahme bereiterklärten. Die drastische Differenz der Anzahl an Patienten, die für eine Studienteilnahme potentiell in Frage kämen, und denen, die letztendlich rekrutiert werden, stellt ein grundsätzliches und unter dem Namen „Lasagna’s Law“ bekanntes Phänomen in der klinischen Forschung dar [113]. Nichtsdestotrotz ergeben sich insbesondere im Kontext einer Machbarkeitsstudie hieraus Fragen nach den Ursachen für eine so geringe Teilnahmebereitschaft. Da seitens der Patienten keine Angaben zu Gründen für eine Nichtteilnahme erfolgen mussten, können diesbezüglich nur Mutmaßungen angestellt werden. Bezüglich der Ursachen für eine Teilnahme bzw. Nichtteilnahme an klinischen Studien wurde nachgewiesen, dass diese sich selbst für unterschiedliche Krankheitsbilder und Demographien ähneln und in 20 verschiedene Motive kategorisieren lassen [114]. Der Vergleich der klinischen und demografischen Charakteristika zwischen Patienten, bei denen in der Querschnittstudie das Vorliegen einer Mangelernährung festgestellt wurde, und den Teilnehmenden der Längsschnittstudie liefert zumindest Anhaltspunkte für diese Beweggründe. Tendenziell wiesen die Patienten, die an der Längsschnittstudie teilnahmen, häufiger eine schwere Mangelernährung, charakterisiert durch einen größeren Gewichtsverlust und eine niedrigere Skelettmuskelmasse, auf. Dies könnte darauf hindeuten, dass bei Patienten mit moderatem Schweregrad ein geringes Therapiebedürfnis besteht, möglicherweise bei fehlendem Bewusstsein der Konsequenzen und empfundener geringer Beeinträchtigung durch die Mangelernährung. Infolgedessen wurden wahrscheinlich auch die Modalitäten der Intervention wie beispielsweise die regelmäßigen telefonischen Coachingeinheiten oder die engmaschigen Verlaufsuntersuchungen als belastender empfunden. Des Weiteren lag unter den Teilnehmenden der Längsschnittstudie tendenziell häufiger eine schwere exokrine Pankreasinsuffizienz und eine bereits laufende Pankreasenzymsubstitution vor. Hier spiegelt sich unter Umständen die Hoffnung bzw. die Erwartung einer Besserung des Ernährungszustandes bei bislang frustraner Therapie wider. Hinsichtlich weiterer Charakteristika, insbesondere ätiologischer Risikofaktoren oder fortgesetztem Substanzabusus, ergaben sich hingegen keine Anzeichen für eine selektive Patiententeilnahme. Dies ist insofern interessant, da in der Vergangenheit vor allem ein

bestehender Alkoholabusus als ein Hindernis bei der Patientenrekrutierung identifiziert wurde [115,116]. Menschen mit Alkoholabusus zeigen zudem eine verringerte Inanspruchnahme von Leistungen des Gesundheitswesens, insbesondere im ambulanten Setting [117,118]. In Anbetracht der begrenzten Patientenzahl sind die Ergebnisse der Längsschnittstudie in ihrer Aussagekraft allerdings limitiert. Es lässt sich daher abschließend nicht klären, ob hinsichtlich der Realisierbarkeit einer intensivierten ernährungsmedizinischen Therapie bei mangelernährten Patienten mit CP besondere Hindernisse vorliegen und diese bestimmte Patientensubgruppen stärker betreffen.

Als zweite relevante Beobachtung hinsichtlich der Durchführbarkeit der intensivierten ernährungsmedizinischen Therapie ist die geringe Dropout-Rate sowie die hohe Compliance hinsichtlich der einzelnen Empfehlungen zu konstatieren. Diese Ergebnisse sind vergleichbar mit den Daten der Studie von Singh et al. [52], die ebenfalls eine niedrige Dropout-Rate sowie eine adäquate Patientenadhärenz berichteten. Allerdings erfolgte in dieser Arbeit die Ernährungsintervention nur über drei Monate. Anhand der vorliegenden Ergebnisse scheint aber auch eine längere Intervention bei mangelernährten Patienten mit CP bei unveränderter Compliance machbar.

Hinsichtlich der Einnahme der Trinknahrung als zentrales Element der Ernährungstherapie bestand insgesamt eine gute Adhärenz. Diese fiel initial mit 56 % geringer aus, konnte aber mit zunehmender Studiendauer auf 78 % bzw. 89 % gesteigert werden. Eine vergleichbare Compliance hinsichtlich der Einnahme von Trinknahrung wurde in einer Metaanalyse berichtet [63]. In dieser wurde eine durchschnittliche Compliance von 78 % entsprechend einer täglichen Energieaufnahme von 433 kcal berechnet. Ursächlich für die geringere Adhärenz in den ersten 28 Tage könnten einerseits patientenbezogene Faktoren sein, z.B. Schwierigkeiten bezüglich der Einnahme oder Probleme bei der Beschaffung, welche im Interventionsverlauf behoben werden konnten. Andererseits ist es auch möglich, dass die Compliance initial niedriger ausfiel, da nur zu Beginn eine verbindliche, nicht individuell angepasste Vorgabe bezüglich der Mindesteinnahmemenge bestand und zudem eine genauere Dokumentation anhand des Protokolls erfolgte.

Die Umsetzung einer angepassten Vollkost sowie die adäquate Pankreasenzymaufnahme waren hingegen über die gesamte Studiendauer unverändert hoch. Dies könnte darauf hinweisen, dass die Patienten diesbezüglich in der Vergangenheit bereits geschult worden waren und ein entsprechendes Verhalten schon bei Studieneinschluss bestand. Diese Vermutung wird gestützt durch das Ergebnis, dass hinsichtlich der Aufnahme von Energie und Makronährstoffen durch die reguläre Kost über den gesamten Interventionsverlauf keine signifikanten Änderungen beobachtet wurden. Diese Beobachtung unterstreicht zusätzlich die Bedeutung der Supplementation mit hochkalorischer Trinknahrung für den Therapieerfolg, da

offensichtlich nur hierdurch die für eine Zunahme an Körpergewicht und Muskelmasse notwendige Energie- und Proteinaufnahme gewährleistet werden konnte.

Ebenfalls konnte über den gesamten Interventionsverlauf eine sehr gute Compliance bezüglich der Steigerung der körperlichen Aktivität beobachtet werden. Auch hier ist zu berücksichtigen, dass das Bewegungcoaching und die konkreten Empfehlungen individuell an die Leistungsfähigkeit des Patienten angepasst waren. Daher lassen sich spezifische Aktivitätsformen zur Unterstützung des Muskelaufbaus hinsichtlich ihrer Umsetzbarkeit nicht differenziert beurteilen. Grundsätzlich wird für mangelernährte Patienten ein an die individuelle Belastbarkeit adaptiertes Übungsprogramm empfohlen. Dieses sollte idealerweise sowohl anaerobes als auch Widerstandstraining beinhalten, wobei Letzteres hinsichtlich der Anregung der Muskelproteinsynthese und der Umkehr von Muskelabbau bedeutsamer scheint [119,120]. Da in dieser Arbeit eine reduzierte Skelettmuskelmasse als charakteristisches phänotypisches Merkmal der Mangelernährung bei CP identifiziert wurde, könnte insbesondere Widerstandstraining von zentraler Bedeutung für die Therapie sein. Gegenwärtig existieren allerdings keine Untersuchungen, die spezielle Empfehlungen hinsichtlich Art und Umfang von körperlicher Aktivität bei Patienten mit CP erlauben [121]. Zur Behandlung von Sarkopenie wird gegenwärtig explizit ein strukturiertes Widerstandstraining als Erstlinientherapie empfohlen. Allerdings bestehen in der Praxis zahlreiche Hindernisse, wie beispielsweise Transport, Kostenübernahme oder die Einbindung von spezialisiertem Fachpersonal, die eine längerfristige Realisierbarkeit limitieren [122,123]. In Anbetracht dessen scheint die Integration eines an die individuelle Leistungsfähigkeit angepassten Bewegungcoachings, wie es in der Machbarkeitsstudie erfolgte, in ein intensiviertes ernährungsmedizinisches Behandlungskonzept möglich. Sofern sich allerdings Evidenz hinsichtlich der Notwendigkeit eines strukturierten Trainingsprogramms zur Revision von Muskelmasseverlusten bei mangelernährten Patienten mit CP ergeben sollte, wäre eine Ausgliederung zu erwägen. Denn die gesteigerte Komplexität eines einzelnen Behandlungskonzeptes könnte die effiziente Umsetzung von diätetischen und bewegungstherapeutischen Maßnahmen wechselseitig einschränken und die Teilnahmebereitschaft reduzieren.

Im Hinblick auf die Adhärenz bezüglich der Empfehlungen zu Alkohol- und Nikotinkarenz konnte gleichermaßen ein über die Intervention unverändertes Verhalten der Patienten beobachtet werden. Während die meisten Individuen einen Verzicht auf Alkohol konsequent umsetzten, wurde das Rauchen nur von einer Minderheit der Teilnehmenden unterbunden. Dieses Ergebnis spiegelt die Beobachtungen zum Suchtverhalten von Patienten mit CP wider, die belegen, dass infolge der Diagnose eine Alkoholabstinenz sehr viel häufiger praktiziert wird als eine Nikotinkarenz, unabhängig davon, ob eine alkoholische oder eine andere Ätiologie vorliegt [124,125]. Mittlerweile ist hinreichend gesichert, dass sowohl Alkoholkonsum als auch Rauchen die Progression der Erkrankung begünstigen und daher eine vollständige Karenz

erfolgen sollte [2]. Bei Patienten mit alkoholbedingter CP besteht oftmals gleichzeitiger Nikotinabusus. Da es schwierig sein kann, eine Abstinenz bezüglich beider Noxen bei Patienten mit CP zu erzielen, müssen bei der Behandlung wohlmöglich Kompromisse hinsichtlich der Nikotinkarenz gemacht werden, um zumindest eine Alkoholabstinenz zu gewährleisten [126]. Bei bestehender Suchtproblematik, sowohl Alkohol als auch Nikotin betreffend, wird grundsätzlich eine Verhaltensintervention empfohlen. Ob eine psychologische Mitbetreuung diesbezüglich vorteilhaft ist, konnte bislang nicht belegt werden. Allerdings scheint eine psychologische Behandlung bei Patienten mit einer auf eine Suchterkrankung zurückzuführenden Ätiologie sinnvoll [2]. Dies bestätigen die Ergebnisse der Längsschnittstudie insofern, dass die Patienten ihr Verhalten in Bezug auf Alkohol und Nikotin, welches bei Studieneinschluss bestand, im weiteren Verlauf im Wesentlichen beibehielten. Nur in einem einzelnen Fall erfolgte tatsächlich eine Verhaltensänderung. Eine Integration in niederschwelliger Form, wie in der Machbarkeitsstudie umgesetzt, scheint machbar und sollte in Anbetracht des beschleunigten Krankheitsprogresses durch beide Noxen obligatorisch erfolgen. Zudem kann diese Form der Intervention zumindest das Beibehalten einer bereits bestehenden Karenz unterstützen. Um eine grundlegende Änderung diesbezüglich zu erzielen, scheint aber eine spezifische Intervention notwendig. Auch diese sollte aber aus den bereits genannten möglichen Folgen einer übermäßigen Komplexität gesondert erfolgen. Die Notwendigkeit einer Einbindung in ein ernährungsmedizinisches Behandlungskonzept ist zudem kritisch zu betrachten, da in der Querschnittstudie gezeigt werden konnte, dass keine unmittelbare Verbindung mit dem Ernährungsstatus besteht. Gegebenenfalls können diesbezüglich aber behandelnde Hausärzte oder auch telemedizinische Konzepte eingebunden werden, um eine höhere Akzeptanz der Intervention bei den Patienten zu erzielen.

Zusammenfassend lässt sich bezüglich der Durchführbarkeit einer intensivierten ernährungsmedizinischen Therapie festhalten, dass das Konzept insbesondere von Patienten mit einem dringenden Behandlungswunsch in Anspruch genommen wurde. Bei den Teilnehmenden konnte mit Ausnahme der Nikotinkarenz bezüglich der einzelnen Interventionskomponenten eine hohe Compliance festgestellt werden, die über die gesamte Dauer von sechs Monaten aufrechterhalten werden konnte.

Effekt einer intensivierten ernährungsmedizinischen Therapie

Die Resultate der Längsschnittstudie demonstrieren, dass durch die sechsmonatige Intervention eine klinisch relevante Besserung des Ernährungszustandes der Patienten erreicht werden konnte. Dies wird in erster Linie durch die Zunahme von Körpergewicht, Fett- und Skelettmuskelmasse belegt. In der Arbeit von Singh et al. [52] konnten infolge einer

dreimonatigen Ernährungsintervention, die entweder eine Supplementation mit Trinknahrung oder eine gezielte Ernährungsberatung umfasste, ebenfalls Verbesserungen dieser Parameter festgestellt werden. In dieser Untersuchung erfolgte allerdings keine Bestimmung der Körperzusammensetzung. Die Ergebnisse basieren daher lediglich auf Veränderungen anthropometrischer Messungen, die keine quantitativen Aussagen zu einer Veränderung der Fett- und Skelettmuskelmasse ermöglichen. Der Nutzen einer Ernährungstherapie bei mangelernährten Patienten mit CP wird ebenfalls durch eine aktuelle retrospektive Analyse sowie den Ergebnissen einer Phase-IV-Studie gestützt [81,127]. In der retrospektiven Arbeit von Bourne et al. [81] fand sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Gewichtsverlaufs von Patienten mit CP, die an eine Ernährungsfachkraft überwiesen wurden, und denen, die keine Überweisung erhielten. Während die Patienten ohne Ernährungsberatung nach Erstvorstellung kontinuierlich an Körpergewicht verloren, stabilisierte sich dieses bei denen, die eine Ernährungstherapie erhielten. Zudem wurde eine positive Korrelation zwischen der Anzahl der Ernährungsberatungen und der Gewichtsveränderung festgestellt. In der Phase-IV-Studie zu einer oralen Elementarnahrung konnten infolge einer zwölfwöchigen Supplementation ein Anstieg des Körpergewichtes sowie eine Verbesserung mehrerer mit dem Ernährungsstatus verbundener laborchemischer Parameter beobachtet werden [127]. Eine signifikante Gewichtszunahme erfolgte dabei ausschließlich bei Patienten mit einem BMI unter 25 kg/m². Zudem fand sich eine von einer Analgetika-Einnahme unabhängige Schmerzreduktion.

Bedingt durch die sechsmonatige Beobachtungsphase mit umfangreichen Verlaufsuntersuchungen konnten in der Längsschnittstudie indes Resultate gewonnen werden, die über die allgemeine Wirksamkeit im Sinne einer Zunahme an Körpermasse hinausgehen. So weisen die Ergebnisse darauf hin, dass mit längerer Interventionsdauer eine Zunahme der Körperfettmasse relativ zu einem Aufbau von Skelettmuskelmasse begünstigt wird. Dies ist insofern relevant, da in der Querschnittstudie gezeigt werden konnte, dass Mangelernährung bei Patienten mit CP v.a. durch eine reduzierte Muskelmasse charakterisiert ist. Die Bedeutung der Skelettmuskulatur ist in den vergangenen Jahren zunehmend in den Fokus der Diagnose und Therapie von Mangelernährung gerückt, sodass nunmehr eine Optimierung der Nahrungsaufnahme mit dem Ziel eines Muskelaufbaus anstelle einer allgemeinen Gewichtszunahme empfohlen wird. Zudem sollte die Ernährungstherapie in ein multimodales Konzept eingebunden sein, welches insbesondere auch körperliche Aktivität einbezieht [120,128,129]. Zur Erklärung der Veränderungen hinsichtlich der Zunahme von Fett- und Muskelmasse im zeitlichen Verlauf kann eine Berücksichtigung des Konzeptes der „anabolen Kompetenz“ hilfreich sein. Diese ist definiert als Zustand, der optimal die Muskelproteinsynthese und fettfreie Masse, globale Aspekte der Muskel- und Organfunktion sowie die Immunantwort unterstützt [130]. Dieser Definition folgend wäre die schwächere

Zunahme an Muskelmasse mit längerem Interventionsverlauf durch eine abnehmende anabole Kompetenz zu erklären. Diese Hypothese wird durch die Veränderungen der Konzentrationen von IGF-1 unterstützt. Diese stiegen im Interventionsverlauf lediglich bis Tag 90 an, wohingegen im Folgenden, analog zur Skelettmuskelmasse, keine weitere Veränderung gemessen wurde. Hinsichtlich Muskelwachstum, -differenzierung und -regeneration kommt IGF-1 eine zentrale Rolle zu [131–133], sodass diese Beobachtung als Beleg für eine verminderte anabole Kompetenz verstanden werden kann. Hieraus ergibt sich die Frage nach den Ursachen dieser Abnahme. Diese könnte einerseits durch ein verändertes Verhalten der Patienten hinsichtlich Nahrungsaufnahme oder körperlicher Aktivität bedingt sein, welche wesentliche Determinanten der anabolen Kompetenz darstellen [130,134]. Diesbezüglich liefern die erhobenen Daten allerdings keinen Anhalt, da sich das Patientenverhalten hinsichtlich beider Aspekte nach Studieneinschluss unverändert darstellte. Andererseits könnte ein verändertes „internes Milieu“ hormoneller und metabolischer Faktoren, welches die dritte Determinante der anabolen Kompetenz darstellt und durch die Pathophysiologie der Erkrankung bedingt ist, ursächlich sein [134]. Neben IGF-1 konnten diesbezüglich zwar keine weiteren Parameter identifiziert werden, die eine solche Veränderung belegen, allerdings ist nicht auszuschließen, dass andere möglicherweise relevante Faktoren im Rahmen der Studie nicht bestimmt wurden.

Die weiteren Veränderungen laborchemischer Parameter, die im Interventionsverlauf beobachtet wurden, weisen ebenfalls auf eine Verbesserung des Ernährungszustandes infolge der intensivierten Ernährungstherapie hin. Bereits in der Querschnittstudie konnte eine Assoziation zwischen Ernährungsstatus und Cholinesterase nachgewiesen werden. In der Längsschnittstudie zeigte sich infolge der Intervention ein kontinuierlicher Anstieg der Plasmakonzentration der Cholinesterase, welcher parallel zu der Besserung des Ernährungszustandes zu verzeichnen war. Dieses Resultat deutet darauf hin, dass die Cholinesterase einen möglichen Biomarker für das Vorliegen einer Mangelernährung oder zumindest einen Parameter zur Beurteilung des Ernährungsstatus darstellen könnte. Bereits in der Vergangenheit wurde die Cholinesterase als Indikator für die Feststellung einer Protein-Energie-Mangelernährung diskutiert. Erniedrigte Plasmakonzentrationen gehen sowohl mit einer verminderten Verfügbarkeit von Aminosäuren als auch mit Entzündungsprozessen einher. Zudem weist die Cholinesterase mit etwa 12 Tagen eine günstige Halbwertszeit auf und wird weniger stark von akutem Inflammationsgeschehen beeinflusst als andere negative Akute-Phase-Proteine wie beispielsweise Albumin [135]. Allerdings können erniedrigte Cholinesterasekonzentrationen auch bei verschiedenen anderen Krankheitsbildern, z.B. chronischen Lebererkrankungen, beobachtet werden, sodass wohlmöglich keine ausreichende Spezifität besteht [135,136]. Des Weiteren scheint für die Beurteilung des Ernährungszustandes bei Patienten mit CP vor allem die Änderung der Plasmakonzentration

von Bedeutung. Denn mit wenigen Ausnahmen lagen die bei den Teilnehmenden bestimmten Blutwerte während der gesamten Intervention innerhalb des jeweiligen Normbereichs.

Ein weiterer laborchemischer Parameter, der sich infolge der Ernährungsintervention verändert darstellte, ist das HDL-Cholesterol. Diesbezüglich konnte zunächst ein Anstieg der Konzentrationen im Interventionsverlauf beobachtet werden, wobei nach Tag 90 eine erneute geringfügige Abnahme zu verzeichnen war. In der Vergangenheit wurde ein erniedrigtes HDL-Cholesterol primär als Risikofaktor für Herz-Kreislaufkrankungen und die damit einhergehende Mortalität betrachtet. Obwohl neuere Studienergebnisse zeigen, dass hierbei eine nicht lineare Beziehung besteht und der Zusammenhang sich daher komplex darstellt, ist der interventionsbedingte Anstieg als eine günstige Veränderung zu bewerten, da in einem Konzentrationsbereich, wie er in der Längsschnittstudie beobachtet wurde, eine inverse Assoziation mit dem Risiko für Herz-Kreislaufkrankungen besteht [137,138]. Da die intensiverte Ernährungstherapie auf die Modifikation mehrerer Parameter abzielte, die ursächlich für diese Konzentrationserhöhung sein könnten, ist es allerdings nicht möglich die Ursache für diese Änderung eindeutig zu identifizieren. Einerseits könnte der Konzentrationsanstieg durch eine interventionsbedingte Ernährungsumstellung bedingt sein. Im Studienverlauf zeigte sich die Makronährstoffaufnahme zwar nicht signifikant verändert, allerdings scheinen der Verzehr bestimmter Lebensmittelgruppen und das damit verbundene Fettsäuremuster einen größeren Einfluss auf das Verhältnis der Lipoproteinfraktionen auszuüben [139,140]. Ebenfalls könnte der Anstieg des HDL-Cholesterols durch die gesteigerte körperliche Aktivität der Teilnehmenden bedingt sein. Eine Metaanalyse aus dem Jahr 2018 fand heraus, dass bereits 30 Minuten zusätzlicher leichter körperlicher Aktivität pro Tag eine signifikante Zunahme bewirken [141]. Schließlich ist auch möglich, dass die erhöhten Konzentrationen des HDL-Cholesterols eine Folge des gebesserten Ernährungszustandes darstellen. In Untersuchungen zu Lipoproteinveränderungen bei Personen mit Protein-Energie-Mangelernährung konnten wiederholt erniedrigte Konzentrationen festgestellt werden, welche am ehesten durch eine verminderte Eiweißsynthese der Leber bedingt sind [142–144]. In Anbetracht der Tatsache, dass verschiedene plausible Erklärungen für den Anstieg des HDL-Cholesterols vorliegen, kann auch ein kombinierter Effekt nicht ausgeschlossen werden. Unabhängig davon ist dieser Effekt als ein Beleg für die Wirksamkeit der intensivierten ernährungsmedizinischen Behandlung zu verstehen. Ob sich hieraus ein zusätzlicher Nutzen durch die Verwendung des HDL-Cholesterols als Verlaufsparemeter, der Therapieansprechen oder -compliance widerspiegelt, ergibt, kann anhand der Daten der Machbarkeitsstudie nicht abschließend geklärt werden. Diesbezüglich sind daher noch weitere tiefergehende Untersuchungen erforderlich.

Weitere interessante Beobachtungen konnten hinsichtlich der Veränderungen der Muskelfunktion im Interventionsverlauf gemacht werden. Hier zeigte sich trotz der signifikanten

Zunahme der Skelettmuskelmasse lediglich eine verbesserte Gehgeschwindigkeit nicht aber eine gesteigerte Handgreifkraft. Bislang existieren keine Studien, die den Zusammenhang zwischen diesen beiden funktionellen Parametern bei Patienten mit CP betrachten. In der Vergangenheit wurde diese Beziehung allerdings in verschiedenen anderen Patientenkollektiven bereits untersucht [145–147]. Harris-Love et al. [145] konnten bei nicht institutionalisierten älteren Männern den stärksten Zusammenhang zwischen funktioneller Performance und der Kraft der unteren Extremitäten feststellen. Im Gegensatz zur Gehgeschwindigkeit korrelierte die Handgreifkraft allerdings weder mit der Kraft der unteren Extremitäten noch mit der funktionellen Performance. In einer anderen Studie wurde zudem bei Patienten mit Pre-Frailty im Vergleich zur Handgreifkraft eine stärkere Korrelation zwischen gesundheitsbezogener Lebensqualität und Gehgeschwindigkeit gezeigt [146]. Des Weiteren wurden in einer niederländischen Studie Unterschiede hinsichtlich der Veränderungen von Gehgeschwindigkeit und Handgreifkraft im zeitlichen Verlauf beschrieben. Bei Patienten mit einem Alter von mindestens 70 Jahren wurde hierbei beobachtet, dass sich drei Monate nach einer akuten Hospitalisierung trotz eines Muskelmasseverlustes die Gehgeschwindigkeit verbesserte, während die Handgreifkraft unverändert blieb [147]. Diese Ergebnisse verdeutlichen, dass nicht unmittelbar eine lineare Beziehung zwischen Parametern der Muskelfunktion sowie der Muskelmasse bestehen muss. Obwohl eine Übertragbarkeit dieser Resultate kritisch betrachtet werden darf, ist festzuhalten, dass in der Querschnitterhebung bei mangelernährten Patienten mit CP ebenfalls eine Diskrepanz zwischen dem Verlust von Muskelmasse und -funktion festgestellt wurde. In Anbetracht dessen ist fraglich, inwiefern Untersuchungen der Muskelfunktion in einem Patientenkollektiv, welches nur selten pathologische Veränderungen diesbezüglich aufweist, als Verlaufsparemeter von Bedeutung sind.

Zur Beurteilung der klinischen Relevanz der intensivierten ernährungsmedizinischen Therapie kann indes insbesondere die deutliche Verbesserung des COPP-Scores im Interventionsverlauf Aufschluss geben. Zwar stellt der COPP-Score ein vergleichsweise neues Klassifikationssystem für die CP dar, allerdings wird die Anwendung aufgrund entsprechender Validierungsergebnisse bereits jetzt zur Abschätzung des Schweregrades des kurz- und mittelfristigen Verlaufs empfohlen [2]. Somit ist davon auszugehen, dass sich mit einer intensivierten Ernährungstherapie die Anzahl an Rehospitalisierungen und die Dauer zukünftiger Krankenhausaufenthalte effektiv reduzieren lassen. Hierdurch könnte durch verringerte Behandlungskosten und eine gesteigerte Lebensqualität der Patienten sowohl gesundheitsökonomischer als auch individueller Nutzen generiert werden [14,148–150]. Um diesen Mehrwert allerdings tatsächlich belegen zu können, bedarf es größer angelegter RCTs, die insbesondere im Hinblick auf zukünftige klinische Outcomes eine entsprechend lange Nachbeobachtungphase umfassen sollten. Nichtsdestotrotz verdeutlicht die Verbesserung

des COPP-Scores, dass die Ernährungstherapie eine zentrale Rolle in der Behandlung der CP einnehmen sollte, da bei bestehender Mangelernährung hierdurch wahrscheinlich eine bessere Krankheitsprognose erreicht werden kann.

Limitationen

Trotz der umfassenden Adressierung der untersuchten Fragestellungen unter systematischer quantitativer Auswertung der vorhandenen Literatur sowie der Durchführung zweier prospektiver klinischer Studien unterliegt diese Arbeit einigen Limitationen.

Ein wesentlicher Punkt, der bei der Interpretation der Ergebnisse zu berücksichtigen ist, stellt die Frage nach der externen Validität dar. Es ist diesbezüglich nicht gänzlich auszuschließen, dass hinsichtlich der Patientenrekrutierung ein Selektionsbias bestand. So ist es möglich, dass insbesondere Patienten mit einer bestehenden Ernährungsproblematik sich für eine Teilnahme an der Querschnittstudie entschieden, wodurch die tatsächliche Prävalenz der Mangelernährung unter Umständen überschätzt wird. Allerdings konnte eine ähnlich hohe Häufigkeit der Mangelernährung nach GLIM-Kriterien auch in einer retrospektiven Analyse festgestellt werden [75]. Ebenfalls könnte die zugrundeliegende Ätiologie die Teilnahmebereitschaft beeinflusst haben. Diesbezüglich zeigte sich sowohl in der Querschnitt- als auch in der Längsschnittstudie, dass alkoholbedingte und idiopathische CP die häufigsten Formen darstellten. Zwar fiel in beiden Studien der Anteil der Individuen mit alkoholbedingter Ätiologie geringfügig niedriger aus, als es in der Literatur beschrieben wird [2,78], dennoch waren diese Patienten in relevanter Anzahl repräsentiert. Da zudem kein signifikanter Zusammenhang zwischen Ernährungsstatus und Ätiologie festgestellt wurde, scheint die externe Validität hierdurch nicht gefährdet. Auch die Ergebnisse der Längsschnittstudie sind unter dem Gesichtspunkt einer möglicherweise selektiven Patiententeilnahme zu betrachten. Dies gilt sowohl für die Beobachtungen hinsichtlich Dropout-Rate und Compliance sowie den Effekten der intensivierten ernährungsmedizinischen Behandlung. Es ist anzunehmen, dass die Patienten, die für die Machbarkeitsstudie rekrutiert werden konnten, eine ausgeprägte intrinsische Motivation besaßen und die Resultate daher nicht ohne Weiteres auf das Kollektiv aller mangelernährten Menschen mit CP übertragbar sind. Allerdings betrifft diese Einschränkung grundsätzlich nahezu jegliche Form der Intervention insofern, dass bei unzureichender Compliance ein maximaler Therapieeffekt nicht erreicht werden kann. Die durchgeführten Intention-to-Treat-Analysen zeigten zwar keine diskrepanten Resultate, allerdings sind diese bei der geringen Patientenzahl in ihrer Aussagekraft begrenzt. In welchem Ausmaß sich positive Effekte auch bei einer geringeren Patientenadhärenz ergeben, ist daher eine Fragestellung, die es zukünftig noch zu beantworten gilt.

Des Weiteren existieren einige Limitationen, die sich aus dem Studiendesign und den verwendeten Methoden ergeben. Sowohl für die Querschnitt- als auch die Längsschnittstudie gilt, dass die Nichtsignifikanz bestimmter Assoziationen durch eine unzureichende statistische Power bedingt sein könnte. Da allerdings durchaus statistisch signifikante Zusammenhänge festgestellt werden konnten, ist zumindest anzunehmen, dass bei den übrigen Parametern allenfalls eine schwächere Assoziation und folglich eine geringe klinische Relevanz besteht. Darüber hinaus wurde bei den Untersuchungen zum Teil auf subjektive Erhebungsinstrumente wie z.B. die Fragebögen zu Nahrungsaufnahme und körperlicher Aktivität zurückgegriffen. Es ist somit nicht auszuschließen, dass die Angaben möglicherweise Verzerrungen durch soziale Erwünschtheit oder Recall-Bias unterliegen. So ist beispielsweise hinreichend belegt, dass ein Misreporting der Energieaufnahme durch das Körpergewicht bzw. die Wahrnehmung desselbigen begünstigt wird. Während ein Underreporting häufiger bei adipösen Individuen bzw. solchen, die ihr gegenwärtiges Gewicht als zu hoch empfinden, beobachtet werden kann, erfolgt ein Overreporting vermehrt unter Personen mit niedrigem BMI oder dem Wunsch nach einer Gewichtszunahme [151–153]. Ob diese Phänomene auch bei Patienten mit CP auftreten, ist bislang zwar unklar, dennoch sollten die Resultate, die mittels dieser subjektiven Erhebungsinstrumente erfasst wurden, mit gewisser Skepsis betrachtet werden. Andererseits sind gegenwärtig nach wie vor für viele Parameter praktikable objektive Messinstrumente nicht verfügbar. Unter Anbetracht der fehlenden Alternativen können die mittels subjektiver Instrumente gewonnenen Daten zumindest Anhalt für mögliche Zusammenhänge liefern, welche, wenn möglich, in zukünftigen Untersuchungen mittels objektiverer Methoden überprüft werden sollten.

Zuletzt muss bezüglich der Interpretation der Resultate der Längsschnittuntersuchung erwähnt werden, dass diese als einarmige Machbarkeitsstudie konzipiert wurde. Durch das Fehlen einer Kontrollgruppe ist es folglich nicht möglich, abschließende Aussagen hinsichtlich Kausalität und Effektstärke der intensivierten ernährungsmedizinischen Behandlung zu tätigen. Allerdings entspricht dies auch nicht der Intention einer Machbarkeitsstudie. Allgemein zielt das Studiendesign darauf ab zu prüfen, inwiefern sich bestimmte Konzepte für eine Testung im Rahmen einer Interventionsstudie qualifizieren [154,155]. Das primäre Ziel der im Rahmen der vorliegenden Arbeit durchgeführten Machbarkeitsstudie stellte daher die Untersuchung von Umsetzbarkeit und Akzeptanz einer intensivierten Ernährungstherapie bei mangelernährten Patienten mit CP dar. Nichtsdestotrotz ermöglichen die longitudinalen Daten eine erste Abschätzung des Effektes einer solchen Behandlung und erlauben in Verbindung mit den Resultaten der Querschnittstudie, tiefergehende Analysen hinsichtlich der Ursachen und Folgen von Mangelernährung. Dies kann allerdings nicht die Notwendigkeit der Durchführung einer RCT aufheben, um definitive Erkenntnisse zu den Effekten einer intensivierten Ernährungstherapie zu erlangen. Dieses Erfordernis ist besonders

hervorzuheben, da im Rahmen dieser Arbeit auch festgestellt wurde, dass die evidenzbasierte Therapie der Mangelernährung bei CP durch das Fehlen solch hochwertiger Interventionsstudien erschwert wird.

Fazit

Mangelernährung stellt eine häufige Komplikation der CP dar und ist insbesondere durch den Verlust von Muskelmasse nicht aber -funktion charakterisiert. Da dieser Zustand erst in fortgeschrittenem Stadium deutlich ersichtlich wird, sollte eine regelmäßige und frühere Bestimmung der Körperzusammensetzung erfolgen, um rechtzeitig eine adäquate Behandlung einleiten zu können. Diesbezüglich scheint das Konzept einer intensivierten ernährungsmedizinischen Therapie umsetzbar und effektiv die mangelernährungsbedingten pathologischen Veränderungen umzukehren und hierdurch den Krankheitsverlauf positiv zu beeinflussen. Eine Überlegenheit dieses Konzeptes gegenüber dem gegenwärtigen Behandlungsstandard gilt es indes in einer sich anschließenden RCT zu prüfen, um die erforderliche Evidenz für starke Empfehlungen zur Behandlung von mangelernährten Patienten mit CP zu generieren. Des Weiteren sollten sich zukünftige Untersuchungen der Identifizierung von Biomarkern der Mangelernährung sowie der Aufklärung des Zusammenhangs zwischen dem Verlust von Muskelmasse und -funktion widmen.

5. Zusammenfassung

Infolge des Verlustes von exokriner und endokriner Pankreasfunktion besteht bei Patienten mit chronischer Pankreatitis ein erhöhtes Mangelernährungsrisiko. Zu Früherkennung, Diagnostik und Therapie von Mangelernährung bei dieser Krankheitsentität liegen indes nur unzureichende Erkenntnisse vor. Ziel dieser Arbeit ist es daher, die bestehenden Wissenslücken hinsichtlich Risikofaktoren, Früherkennung und Behandlung von Mangelernährung bei chronischer Pankreatitis zu schließen.

Zur Identifizierung von Behandlungsansätzen erfolgte mittels einer systematischen Übersichtsarbeit mit Metaanalyse eine Auswertung der Evidenz aus randomisierten kontrollierten Studien. Risikofaktoren, Phänotyp und gesundheitliche Folgen der Mangelernährung wurden in einer prospektiven multizentrischen Querschnittstudie untersucht. Schließlich erfolgte die Testung der Umsetzbarkeit und des Effekts einer intensivierten ernährungsmedizinischen Therapie im Rahmen einer einarmigen Machbarkeitsstudie.

Die systematische Übersichtsarbeit mit Metaanalyse ergab, dass hinsichtlich der Behandlung von Mangelernährung bei chronischer Pankreatitis nur sehr begrenzt Daten aus hochwertigen randomisierten kontrollierten Studien vorliegen. Aktuelle Empfehlungen basieren daher in der Regel auf Erkenntnissen aus Beobachtungsstudien oder Expertenmeinungen. In der Querschnittstudie zeigte sich, dass eine Mangelernährung bei etwa zwei Dritteln der Patienten vorlag. Die mangelernährten Individuen wiesen häufiger eine kürzere Krankheitsdauer sowie eine höhere Krankheitsschwere auf. Der Phänotyp der Mangelernährung war insbesondere durch den Verlust von Muskelmasse nicht aber -funktion charakterisiert und trat bei Vorliegen einer schweren Mangelernährung ausgeprägter in Erscheinung als bei moderatem Schweregrad. Infolge der intensivierten Ernährungstherapie konnten diese pathologischen Veränderungen teilweise umkehrt werden. Neben einer Gewichtssteigerung resultierte die Intervention in einer Zunahme an Muskelmasse sowie einer Verbesserung des Krankheitsschweregrades. Hinsichtlich der Umsetzbarkeit konnte für die meisten Interventionskomponenten eine hohe Compliance beobachtet werden. Zudem ergab sich nur eine geringe Dropout-Rate im Interventionsverlauf.

Mangelernährung stellt in der Tat eine häufige Komplikation der chronischen Pankreatitis dar und ist insbesondere durch eine verringerte Muskelmasse charakterisiert. Hierdurch ist die Muskelfunktion zwar kaum kompromittiert, allerdings geht dieser Zustand mit einer höheren Krankheitsschwere einher. Eine intensivierte ernährungsmedizinische Therapie bei mangelernährten Patienten mit chronischer Pankreatitis ist umsetzbar und verbessert effektiv den Ernährungszustand, aber auch funktionale und prognostische Parameter. Anschließende Untersuchungen sind indes erforderlich, um Früherkennung und Behandlung weiter zu optimieren und die notwendige Evidenz für starke Empfehlungen zu generieren.

Literaturverzeichnis

- [1] Löhr JM, Dominguez-Munoz E, Rosendahl J, Besselink M, Mayerle J, Lerch MM et al. United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU). *United European Gastroenterol. j.* 2017;5(2):153–99. <https://doi.org/10.1177/2050640616684695>.
- [2] Beyer G, Hoffmeister A, Michl P, Gress TM, Huber W, Algül H et al. S3-Leitlinie Pankreatitis – Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) – September 2021 – AWMF Registernummer 021-003. *Z Gastroenterol* 2022;60(03):419–521. <https://doi.org/10.1055/a-1735-3864>.
- [3] Xiao AY, Tan MLY, Wu LM, Asrani VM, Windsor JA, Yadav D et al. Global incidence and mortality of pancreatic diseases: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression of population-based cohort studies. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology* 2016;1(1):45–55. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(16\)30004-8](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(16)30004-8).
- [4] Petrov MS, Yadav D. Global epidemiology and holistic prevention of pancreatitis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2019;16(3):175–84. <https://doi.org/10.1038/s41575-018-0087-5>.
- [5] Lerch MM, Mayerle J, Aghdassi AA, Budde C, Nitsche C, Sauter G et al. Advances in the etiology of chronic pancreatitis. *Digestive diseases (Basel, Switzerland)* 2010;28(2):324–9. <https://doi.org/10.1159/000319408>.
- [6] Nitsche C, Simon P, Weiss FU, Fluhr G, Weber E, Gärtner S et al. Environmental risk factors for chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *Dig Dis* 2011;29(2):235–42. <https://doi.org/10.1159/000323933>.
- [7] Weiss FU, Laemmerhirt F, Lerch MM. Etiology and Risk Factors of Acute and Chronic Pancreatitis. *Visc Med* 2019;35(2):73–81. <https://doi.org/10.1159/000499138>.
- [8] Pezzilli R, Morselli-Labate AM, Frulloni L, Cavestro GM, Ferri B, Comparato G et al. The quality of life in patients with chronic pancreatitis evaluated using the SF-12 questionnaire: a comparative study with the SF-36 questionnaire. *Digestive and liver disease official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver* 2006;38(2):109–15. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2005.09.015>.
- [9] Mokrowiecka A, Pinkowski D, Malecka-Panas E, Johnson CD. Clinical, emotional and social factors associated with quality of life in chronic pancreatitis. *Pancreatology* 2010;10(1):39–46. <https://doi.org/10.1159/000225920>.

- [10] Gastard J, Joubaud F, Farbos T, Loussouarn J, Marion J, Pannier M et al. Etiology and course of primary chronic pancreatitis in Western France. *Digestion* 1973;9(5):416–28. <https://doi.org/10.1159/000197470>.
- [11] Miyake H, Harada H, Kunichika K, Ochi K, Kimura I. Clinical course and prognosis of chronic pancreatitis. *Pancreas* 1987;2(4):378–85. <https://doi.org/10.1097/00006676-198707000-00003>.
- [12] Nøjgaard C, Bendtsen F, Becker U, Andersen JR, Holst C, Matzen P. Danish patients with chronic pancreatitis have a four-fold higher mortality rate than the Danish population. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8(4):384–90. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2009.12.016>.
- [13] Everhart JE, Ruhl CE. Burden of digestive diseases in the United States Part III: Liver, biliary tract, and pancreas. *Gastroenterology* 2009;136(4):1134–44. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.02.038>.
- [14] Hall TC, Garcea G, Webb MA, Al-Leswas D, Metcalfe MS, Dennison AR. The socio-economic impact of chronic pancreatitis: a systematic review. *J Eval Clin Pract* 2014;20(3):203–7. <https://doi.org/10.1111/jep.12117>.
- [15] Johnson CD, Williamson N, Janssen-van Solingen G, Arbuckle R, Johnson C, Simpson S et al. Psychometric evaluation of a patient-reported outcome measure in pancreatic exocrine insufficiency (PEI). *Pancreatology* 2019;19(1):182–90. <https://doi.org/10.1016/j.pan.2018.11.013>.
- [16] Ewald N, Hardt PD. Diagnosis and treatment of diabetes mellitus in chronic pancreatitis. *WJG* 2013;19(42):7276–81. <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i42.7276>.
- [17] El Kurdi B, Babar S, El Iskandarani M, Bataineh A, Lerch MM, Young M et al. Factors That Affect Prevalence of Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Chronic Pancreatitis: A Systematic Review, Meta-Analysis, and Meta-Regression. *Clin Transl Gastroenterol* 2019;10(9):e00072. <https://doi.org/10.14309/ctg.0000000000000072>.
- [18] Drewes AM, Bellin MD, Besselink MG, Bouwense SA, Olesen SS, van Santvoort H et al. Assessment of pain associated with chronic pancreatitis: An international consensus guideline. *Pancreatology* 2021. <https://doi.org/10.1016/j.pan.2021.07.004>.
- [19] O'Brien SJ, Omer E. Chronic Pancreatitis and Nutrition Therapy. *Nutr Clin Pract* 2019;34 Suppl 1:S13-S26. <https://doi.org/10.1002/ncp.10379>.
- [20] Hébuterne X, Hastier P, Péroux JL, Zeboudj N, Delmont JP, Rampal P. Resting energy expenditure in patients with alcoholic chronic pancreatitis. *Digest Dis Sci* 1996;41(3):533–9. <https://doi.org/10.1007/BF02282334>.

- [21] Regunath H, Shivakumar BM, Kurien A, Satyamoorthy K, Pai CG. Anthropometric measurements of nutritional status in chronic pancreatitis in India: comparison of tropical and alcoholic pancreatitis. *Indian J Gastroenterol* 2011;30(2):78–83. <https://doi.org/10.1007/s12664-011-0093-9>.
- [22] Marotta F, Labadarios D, Frazer L, Girdwood A, Marks IN. Fat-soluble vitamin concentration in chronic alcohol-induced pancreatitis. Relationship with steatorrhea. *Digest Dis Sci* 1994;39(5):993–8. <https://doi.org/10.1007/BF02087550>.
- [23] Klapdor S, Richter E, Klapdor R. Vitamin D status and per-oral vitamin D supplementation in patients suffering from chronic pancreatitis and pancreatic cancer disease. *Anticancer research* 2012;32(5):1991–8.
- [24] Duggan SN, Smyth ND, O'Sullivan M, Feehan S, Ridgway PF, Conlon KC. The prevalence of malnutrition and fat-soluble vitamin deficiencies in chronic pancreatitis. *Nutr Clin Pract* 2014;29(3):348–54. <https://doi.org/10.1177/0884533614528361>.
- [25] Min M, Patel B, Han S, Bocelli L, Kheder J, Vaze A et al. Exocrine Pancreatic Insufficiency and Malnutrition in Chronic Pancreatitis: Identification, Treatment, and Consequences. *Pancreas* 2018;47(8):1015–8. <https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000001137>.
- [26] Cederholm T, Jensen GL, Correia MITD, Gonzalez MC, Fukushima R, Higashiguchi T et al. GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition - A consensus report from the global clinical nutrition community. *Clin Nutr* 2019;38(1):1–9. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.08.002>.
- [27] Fitzsimmons D, Kahl S, Butturini G, van Wyk M, Bornman P, Bassi C et al. Symptoms and quality of life in chronic pancreatitis assessed by structured interview and the EORTC QLQ-C30 and QLQ-PAN26. *Am J Gastroenterology* 2005;100(4):918–26. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2005.40859.x>.
- [28] Arvanitakis M, Ockenga J, Bezmarevic M, Gianotti L, Krznarić Ž, Lobo DN et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in acute and chronic pancreatitis. *Clin Nutr* 2020;39(3):612–31. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2020.01.004>.
- [29] Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med* 2009;6(7):e1000097. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000097>.
- [30] Wiese M, Gärtner S, Doller J, Tran QT, Frost F, Bannert K 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://doi.org/10.1111/jgh.15230>.

- [31] Jadad AR, Moore R, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DM, Gavaghan DJ et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary? *Controlled Clinical Trials* 1996;17(1):1–12. [https://doi.org/10.1016/0197-2456\(95\)00134-4](https://doi.org/10.1016/0197-2456(95)00134-4).
- [32] Higgins J, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ et al. (eds.). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Hoboken, NJ, Chichester: Wiley Blackwell; 2019.
- [33] Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557–60. <https://doi.org/10.1136/bmj.327.7414.557>.
- [34] R Core Team. *R: A Language and Environment for Statistical Computing*; Available from: <https://www.R-project.org/>.
- [35] Schwarzer G. meta: An R package for meta-analysis. *R News* 2007(7):40–5.
- [36] Wiese ML, Gärtner S, Essen N von, Doller J, Frost F, Tran QT et al. Malnutrition Is Highly Prevalent in Patients With Chronic Pancreatitis and Characterized by Loss of Skeletal Muscle Mass but Absence of Impaired Physical Function. *Front. Nutr.* 2022;9. <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.889489>.
- [37] Beyer G, Mahajan UM, Budde C, Bulla TJ, Kohlmann T, Kuhlmann L et al. Development and Validation of a Chronic Pancreatitis Prognosis Score in 2 Independent Cohorts. *Gastroenterology* 2017;153(6):1544-1554.e2. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.08.073>.
- [38] Ewald N, Bretzel RG. Diabetes mellitus secondary to pancreatic diseases (Type 3c)--are we neglecting an important disease? *Eur J Intern Med* 2013;24(3):203–6. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2012.12.017>.
- [39] Haftenberger M, Heuer T, Heidemann C, Kube F, Krems C, Mensink GBM. Relative validation of a food frequency questionnaire for national health and nutrition monitoring. *Nutr J* 2010;9:36. <https://doi.org/10.1186/1475-2891-9-36>.
- [40] Peine S, Knabe S, Carrero I, Brundert M, Wilhelm J, Ewert A et al. Generation of normal ranges for measures of body composition in adults based on bioelectrical impedance analysis using the seca mBCA. *International journal of body composition research (Int J Body Composition Res)* 2013;11(3/4):67–76.
- [41] Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing* 2019;48(1):16–31. <https://doi.org/10.1093/ageing/afy169>.
- [42] Verband der Diätassistenten, Pabst Science Publishers. *Manual für den German-Nutrition Care Process (G-NCP): Ein Standardwerk für die Durchführung, Weiterentwicklung, Überprüfung und Qualitätssicherung der Diätetik in Deutschland*. Lengerich: Pabst Science Publishers; 2015.

- [43] Durgaprasad S, Pai CG, Vasanthkumar, Alvres JF, Namitha S. A pilot study of the antioxidant effect of curcumin in tropical pancreatitis. *Indian J Med Res* 2005;122(4):315–8.
- [44] Kirk GR, White JS, McKie L, Stevenson M, Young I, Clements WDB et al. Combined antioxidant therapy reduces pain and improves quality of life in chronic pancreatitis. *J Gastrointest Surg* 2006;10(4):499–503. <https://doi.org/10.1016/j.gassur.2005.08.035>.
- [45] Bhardwaj P, Garg PK, Maulik SK, Saraya A, Tandon RK, Acharya SK. A randomized controlled trial of antioxidant supplementation for pain relief in patients with chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 2009;136(1):149-159.e2. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2008.09.028>.
- [46] Siriwardena AK, Mason JM, Sheen AJ, Makin AJ, Shah NS. Antioxidant therapy does not reduce pain in patients with chronic pancreatitis: the ANTICIPATE study. *Gastroenterology* 2012;143(3):655-663.e1. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2012.05.046>.
- [47] Dhingra R, Singh N, Sachdev V, Upadhyay AD, Saraya A. Effect of antioxidant supplementation on surrogate markers of fibrosis in chronic pancreatitis: a randomized, placebo-controlled trial. *Pancreas* 2013;42(4):589–95. <https://doi.org/10.1097/MPA.0b013e31826dc2d7>.
- [48] Singh N, Ahuja V, Sachdev V, Upadhyay AD, Goswami R, Ramakrishnan L et al. Antioxidants for Pancreatic Functions in Chronic Pancreatitis: A Double-blind Randomized Placebo-controlled Pilot Study. *J Clin Gastroenterol* 2020;54(3):284–93. <https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000001178>.
- [49] Bang UC, Matzen P, Benfield T, Beck Jensen J-E. Oral cholecalciferol versus ultraviolet radiation B: effect on vitamin D metabolites in patients with chronic pancreatitis and fat malabsorption - a randomized clinical trial. *Pancreatology* 2011;11(4):376–82. <https://doi.org/10.1159/000330224>.
- [50] Bang UC, Brandt L, Benfield T, Jensen J-EB. 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):1213–8. <https://doi.org/10.1097/MPA.0b013e31824da377>.
- [51] Reddy SVB, Ramesh V, Bhatia E. Double blind randomized control study of intramuscular vitamin D3 supplementation in tropical calcific pancreatitis. *Calcif Tissue Int* 2013;93(1):48–54. <https://doi.org/10.1007/s00223-013-9726-6>.
- [52] Singh S, Midha S, Singh N, Joshi YK, Garg PK. Dietary counseling versus dietary supplements for malnutrition in chronic pancreatitis: a randomized controlled trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6(3):353–9. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2007.12.040>.

- [53] Dos Santos PQ, Guedes JC, Jesus RP de, Santos RRD, Fiaconne RL. Effects of using symbiotics in the clinical nutritional evolution of patients with chronic pancreatitis: Study prospective, randomized, controlled, double blind. *Clin Nutr ESPEN* 2017;18:9–15. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2017.01.005>.
- [54] Cai G-H, Huang J, Zhao Y, Chen J, Wu H-H, Dong Y-L et al. Antioxidant therapy for pain relief in patients with chronic pancreatitis: systematic review and meta-analysis. *Pain Physician* 2013;16(6):521–32.
- [55] Rustagi T, Njei B. Antioxidant therapy for pain reduction in patients with chronic pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Pancreas* 2015;44(5):812–8. <https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000000327>.
- [56] Zhou D, Wang W, Cheng X, Wei J, Zheng S. Antioxidant therapy for patients with chronic pancreatitis: A systematic review and meta-analysis. *Clin Nutr* 2015;34(4):627–34. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2014.07.003>.
- [57] Mohta S, Singh N, Gunjan D, Kumar A, Saraya A. Systematic review and meta-analysis: Is there any role for antioxidant therapy for pain in chronic pancreatitis. *JGH Open* 2021;5(3):329–36. <https://doi.org/10.1002/jgh3.12433>.
- [58] Swanson KS, Gibson GR, Hutkins R, Reimer RA, Reid G, Verbeke K et al. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of synbiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2020;17(11):687–701. <https://doi.org/10.1038/s41575-020-0344-2>.
- [59] Frost F, Kacprowski T, Rühlemann M, Bülow R, Kühn J-P, Franke A et al. Impaired Exocrine Pancreatic Function Associates With Changes in Intestinal Microbiota Composition and Diversity. *Gastroenterology* 2019;156(4):1010–5. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.10.047>.
- [60] Zhou C-H, Meng Y-T, Xu J-J, Fang X, Zhao J-L, Zhou W et al. Altered diversity and composition of gut microbiota in Chinese patients with chronic pancreatitis. *Pancreatol* 2020;20(1):16–24. <https://doi.org/10.1016/j.pan.2019.11.013>.
- [61] Frost F, Weiss FU, Sandler M, Kacprowski T, Rühlemann M, Bang C et al. The Gut Microbiome in Patients With Chronic Pancreatitis Is Characterized by Significant Dysbiosis and Overgrowth by Opportunistic Pathogens. *Clin Transl Gastroenterol* 2020;11(9):e00232. <https://doi.org/10.14309/ctg.0000000000000232>.
- [62] Stratton RJ, Elia M. A review of reviews: A new look at the evidence for oral nutritional supplements in clinical practice. *Clinical Nutrition Supplements* 2007;2(1):5–23. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2007.04.004>.
- [63] Hubbard GP, Elia M, Holdoway A, Stratton RJ. A systematic review of compliance to oral nutritional supplements. *Clin Nutr* 2012;31(3):293–312. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2011.11.020>.

- [64] Stratton RJ, Hébuterne X, Elia M. A systematic review and meta-analysis of the impact of oral nutritional supplements on hospital readmissions. *Ageing Res Rev* 2013;12(4):884–97. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2013.07.002>.
- [65] Elia M, Normand C, Laviano A, Norman K. A systematic review of the cost and cost effectiveness of using standard oral nutritional supplements in community and care home settings. *Clin Nutr* 2016;35(1):125–37. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2015.07.012>.
- [66] Baldwin C, Smith R, Gibbs M, Weekes CE, Emery PW. Quality of the Evidence Supporting the Role of Oral Nutritional Supplements in the Management of Malnutrition: An Overview of Systematic Reviews and Meta-Analyses. *Adv Nutr* 2021;12(2):503–22. <https://doi.org/10.1093/advances/nmaa108>.
- [67] Ravasco P. Aspects of taste and compliance in patients with cancer. *Eur J Oncol Nurs* 2005;9 Suppl 2:S84-91. <https://doi.org/10.1016/j.ejon.2005.09.003>.
- [68] Chowdhury RS, Forsmark CE, Davis RH, Toskes PP, Verne GN. Prevalence of gastroparesis in patients with small duct chronic pancreatitis. *Pancreas* 2003;26(3):235–8. <https://doi.org/10.1097/00006676-200304000-00005>.
- [69] Pezzilli R, Morselli-Labate AM, Fantini L, Campana D, Corinaldesi R. Assessment of the quality of life in chronic pancreatitis using Sf-12 and EORTC QLQ-C30 questionnaires. *Digestive and Liver Disease* 2007;39(12):1077–86. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2007.06.014>.
- [70] Tinju J, Reshmi S, Rajesh G, Balakrishnan V. Anthropometric, biochemical, clinical and dietary assessment for malnutrition in south Indian patients with chronic pancreatitis. *Trop Gastroenterol* 2010;31(4):285–90.
- [71] Olesen SS, Frandsen LK, Poulsen JL, Vestergaard P, Rasmussen HH, Drewes AM. The prevalence of underweight is increased in chronic pancreatitis outpatients and associates with reduced life quality. *Nutrition* 2017;43-44:1–7. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2017.06.019>.
- [72] Detsky AS, McLaughlin JR, Baker JP, Johnston N, Whittaker S, Mendelson RA et al. What is subjective global assessment of nutritional status? *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1987;11(1):8–13. <https://doi.org/10.1177/014860718701100108>.
- [73] Barbosa-Silva MCG, Barros AJD. Indications and limitations of the use of subjective global assessment in clinical practice: an update. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2006;9(3):263–9. <https://doi.org/10.1097/01.mco.0000222109.53665.ed>.
- [74] Xu YC, Vincent JL. Clinical measurement properties of malnutrition assessment tools for use with patients in hospitals: a systematic review. *Nutr J* 2020;19(1):106. <https://doi.org/10.1186/s12937-020-00613-0>.

- [75] Gopi S, Qamar S, Singh N, Agarwal S, Yegurla J, Rana A et al. Malnutrition by GLIM criteria in chronic pancreatitis: Prevalence, predictors, and its impact on quality of life. *Pancreatology* 2022. <https://doi.org/10.1016/j.pan.2022.02.004>.
- [76] Garg PK. Chronic pancreatitis in India: untying the nutritional knot. *Indian J Gastroenterol* 2011;30(2):63–5. <https://doi.org/10.1007/s12664-011-0096-6>.
- [77] Garg PK, Narayana D. Changing phenotype and disease behaviour of chronic pancreatitis in India: evidence for gene-environment interactions. *Glob Health Epidemiol Genom* 2016;1:e17. <https://doi.org/10.1017/gheg.2016.13>.
- [78] Pezzilli R. Etiology of chronic pancreatitis: has it changed in the last decade? *WJG* 2009;15(38):4737–40. <https://doi.org/10.3748/wjg.15.4737>.
- [79] Correia MITD, Tappenden KA, Malone A, Prado CM, Evans DC, Sauer AC et al. Utilization and validation of the Global Leadership Initiative on Malnutrition (GLIM): A scoping review. *Clin Nutr* 2022;41(3):687–97. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2022.01.018>.
- [80] Olesen SS, Büyüksulu A, Køhler M, Rasmussen HH, Drewes AM. Sarcopenia associates with increased hospitalization rates and reduced survival in patients with chronic pancreatitis. *Pancreatology* 2019;19(2):245–51. <https://doi.org/10.1016/j.pan.2019.01.006>.
- [81] Bourne DM, White H, French JJ, Leeds JS. A retrospective cohort study of nutritional status, nutritional interventions and hospital admissions in patients with chronic pancreatitis managed at a tertiary referral centre. *Clin Nutr ESPEN* 2021;43:290–5. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2021.03.038>.
- [82] Duggan SN, Ní Chonchubhair HM, Lawal O, O'Connor DB, Conlon KC. Chronic pancreatitis: A diagnostic dilemma. *World J Gastroenterol* 2016;22(7):2304–13. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i7.2304>.
- [83] Maheshwari A, Patra PS, Ray S, Dhali GK, Das K. External validation of Chronic Pancreatitis Prognosis Score(COPPS): A prospective cohort study. *Digestive and liver disease official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver* 2021. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2021.08.022>.
- [84] UI Ain Q, Bashir Y, Kelleher L, Bourne DM, Egan SM, McMahon J et al. Dietary intake in patients with chronic pancreatitis: A systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2021;27(34):5775–92. <https://doi.org/10.3748/wjg.v27.i34.5775>.
- [85] Gariballa S, Forster S. Effects of acute-phase response on nutritional status and clinical outcome of hospitalized patients. *Nutrition* 2006;22(7-8):750–7. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2006.04.011>.

- [86] Pourhassan M, Cederholm T, Trampisch U, Volkert D, Wirth R. Inflammation as a diagnostic criterion in the GLIM definition of malnutrition-what CRP-threshold relates to reduced food intake in older patients with acute disease? *Eur J Clin Nutr* 2022;76(3):397–400. <https://doi.org/10.1038/s41430-021-00977-4>.
- [87] Midha S, Singh N, Sachdev V, Tandon RK, Joshi YK, Garg PK. Cause and effect relationship of malnutrition with idiopathic chronic pancreatitis: prospective case-control study. *J Gastroenterol Hepatol* 2008;23(9):1378–83. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2008.05459.x>.
- [88] Sathiaraj E, Gupta S, Chutke M, Mahurkar S, Mansard MJ, Rao GV et al. Malnutrition is not an etiological factor in the development of tropical pancreatitis—a case-control study of southern Indian patients. *Trop Gastroenterol* 2010;31(3):169–74.
- [89] Verhaegh BPM, Reijven PLM, Prins MH, Brouns JHM, Masclee AAM, Keulemans YCA. Nutritional status in patients with chronic pancreatitis. *Eur J Clin Nutr* 2013;67(12):1271–6. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2013.199>.
- [90] Arutla M, Sarkar S, Unnisa M, Sarkar P, Raj MA, Mrudula MR et al. Malnutrition after pancreatic enzyme replacement therapy in chronic pancreatitis: Risk factors in real world practice. *Pancreatology* 2021;21(1):34–41. <https://doi.org/10.1016/j.pan.2020.11.027>.
- [91] Kasatkina E. CT assessment of sarcopenia in patients with pancreatic cancer and chronic pancreatitis. *European Congress of Radiology*; 2012.
- [92] OConnor D, Kok T, Purcell C, Duggan S, Conlon K. Investigating the prevalence of sarcopenia in chronic pancreatitis in an Irish cohort: A CT-scan based pilot study. *Pancreatology* 2014;14(3):S74. <https://doi.org/10.1016/j.pan.2014.05.628>.
- [93] Greer JB, Greer P, Sandhu BS, Alkaade S, Wilcox CM, Anderson MA et al. Nutrition and Inflammatory Biomarkers in Chronic Pancreatitis Patients. *Nutr Clin Pract* 2019;34(3):387–99. <https://doi.org/10.1002/ncp.10186>.
- [94] Bano G, Trevisan C, Carraro S, Solmi M, Luchini C, Stubbs B et al. Inflammation and sarcopenia: A systematic review and meta-analysis. *Maturitas* 2017;96:10–5. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2016.11.006>.
- [95] Tavares P, Gonçalves DM, Santos LL, Ferreira R. Revisiting the clinical usefulness of C-reactive protein in the set of cancer cachexia. *Porto Biomedical Journal* 2021;6(1):e123. <https://doi.org/10.1097/j.pbj.000000000000123>.
- [96] Soysal P, Stubbs B, Lucato P, Luchini C, Solmi M, Peluso R et al. Inflammation and frailty in the elderly: A systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev* 2016;31:1–8. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2016.08.006>.
- [97] Habtezion A. Inflammation in acute and chronic pancreatitis. *Curr Opin Gastroenterol* 2015;31(5):395–9. <https://doi.org/10.1097/MOG.000000000000195>.

- [98] Reed RL, Pearlmutter L, Yochum K, Meredith KE, Mooradian AD. The relationship between muscle mass and muscle strength in the elderly. *J Am Geriatr Soc* 1991;39(6):555–61. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.1991.tb03592.x>.
- [99] Harris T. Muscle mass and strength: relation to function in population studies. *J Nutr* 1997;127(5 Suppl):1004S-1006S. <https://doi.org/10.1093/jn/127.5.1004S>.
- [100] Chen L, Nelson DR, Zhao Y, Cui Z, Johnston JA. Relationship between muscle mass and muscle strength, and the impact of comorbidities: a population-based, cross-sectional study of older adults in the United States. *BMC Geriatr* 2013;13:74. <https://doi.org/10.1186/1471-2318-13-74>.
- [101] Hayashida I, Tanimoto Y, Takahashi Y, Kusabiraki T, Tamaki J. Correlation between muscle strength and muscle mass, and their association with walking speed, in community-dwelling elderly Japanese individuals. *PLoS One* 2014;9(11):e111810. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0111810>.
- [102] Johnson MJ, Friedl KE, Frykman PN, Moore RJ. Loss of muscle mass is poorly reflected in grip strength performance in healthy young men. *Med Sci Sports Exerc* 1994;26(2):235–40. <https://doi.org/10.1249/00005768-199402000-00015>.
- [103] Correa-de-Araujo R, Harris-Love MO, Miljkovic I, Fragala MS, Anthony BW, Manini TM. The Need for Standardized Assessment of Muscle Quality in Skeletal Muscle Function Deficit and Other Aging-Related Muscle Dysfunctions: A Symposium Report. *Front Physiol* 2017;8:87. <https://doi.org/10.3389/fphys.2017.00087>.
- [104] Tallis J, Hill C, James RS, Cox VM, Seebacher F. The effect of obesity on the contractile performance of isolated mouse soleus, EDL, and diaphragm muscles. *J Appl Physiol (1985)* 2017;122(1):170–81. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00836.2016>.
- [105] Valenzuela PL, Maffiuletti NA, Tringali G, Col A de, Sartorio A. Obesity-associated poor muscle quality: prevalence and association with age, sex, and body mass index. *BMC Musculoskelet Disord* 2020;21(1):200. <https://doi.org/10.1186/s12891-020-03228-y>.
- [106] Khanal P, Williams AG, He L, Stebbings GK, Onambele-Pearson GL, Thomis M et al. Sarcopenia, Obesity, and Sarcopenic Obesity: Relationship with Skeletal Muscle Phenotypes and Single Nucleotide Polymorphisms. *J Clin Med* 2021;10(21). <https://doi.org/10.3390/jcm10214933>.
- [107] Barbat-Artigas S, Rolland Y, Vellas B, Aubertin-Leheudre M. Muscle quantity is not synonymous with muscle quality. *J Am Med Dir Assoc* 2013;14(11):852.e1-7. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2013.06.003>.

- [108] Barbat-Artigas S, Dupontgand S, Pion CH, Feiter-Murphy Y, Aubertin-Leheudre M. Identifying recreational physical activities associated with muscle quality in men and women aged 50 years and over. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2014;5(3):221–8. <https://doi.org/10.1007/s13539-014-0143-0>.
- [109] Distefano G, Standley RA, Zhang X, Carnero EA, Yi F, Cornell HH et al. Physical activity unveils the relationship between mitochondrial energetics, muscle quality, and physical function in older adults. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2018;9(2):279–94. <https://doi.org/10.1002/jcsm.12272>.
- [110] Vella CA, Michos ED, Sears DD, Cushman M, van Hollebeke RB, Wiest MM et al. Associations of Sedentary Behavior and Abdominal Muscle Density: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *J Phys Act Health* 2018;15(11):827–33. <https://doi.org/10.1123/jpah.2018-0028>.
- [111] Maev IV, Andreev DN, Kucheryavyy YA, Levchenko AI. The prevalence of sarcopenia in patients with chronic pancreatitis: a meta-analysis. *Ter Arkh* 2020;92(12):43–7. <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.12.200430>.
- [112] Chen L-K, Woo J, Assantachai P, Auyeung T-W, Chou M-Y, Iijima K et al. Asian Working Group for Sarcopenia: 2019 Consensus Update on Sarcopenia Diagnosis and Treatment. *J Am Med Dir Assoc* 2020;21(3):300-307.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2019.12.012>.
- [113] Bogin V. Lasagna’s law: A dish best served early. *Contemp Clin Trials Commun* 2022;26:100900. <https://doi.org/10.1016/j.conctc.2022.100900>.
- [114] Rodríguez-Torres E, González-Pérez MM, Díaz-Pérez C. Barriers and facilitators to the participation of subjects in clinical trials: An overview of reviews. *Contemp Clin Trials Commun* 2021;23:100829. <https://doi.org/10.1016/j.conctc.2021.100829>.
- [115] Ahacic K, Kåreholt I, Helgason AR, Allebeck P. Non-response bias and hazardous alcohol use in relation to previous alcohol-related hospitalization: comparing survey responses with population data. *Subst Abuse Treat Prev Policy* 2013;8:10. <https://doi.org/10.1186/1747-597X-8-10>.
- [116] Comerford M, Lourens S, Liangpunsakul S, Chalasani NP, Sanyal AJ, Shah VH et al. Challenges in Patient Enrollment and Retention in Clinical Studies for Alcoholic Hepatitis: Experience of the TREAT Consortium. *Alcoholism, clinical and experimental research* 2017;41(12):2000–6. <https://doi.org/10.1111/acer.13515>.
- [117] Zarkin GA, Bray JW, Babor TF, Higgins-Biddle JC. Alcohol drinking patterns and health care utilization in a managed care organization. *Health Serv Res* 2004;39(3):553–70. <https://doi.org/10.1111/j.1475-6773.2004.00244.x>.

- [118] Miquel L, Manthey J, Rehm J, Vela E, Bustins M, Segura L et al. Risky Alcohol Use: The Impact on Health Service Use. *Eur Addict Res* 2018;24(5):234–44. <https://doi.org/10.1159/000493884>.
- [119] García Almeida JM, Bascuñana Ambrós H, Terrados N, Sanz Barriuso R, López Pedrosa JM, Campos Gorgona N et al. The role of muscle in disease-related malnutrition. *Decalogue of Good Practices. Progress in Nutrition* 2018;20(3):447–54. <https://doi.org/10.23751/pn.v20i3.6987>.
- [120] Deutz NEP, Ashurst I, Ballesteros MD, Bear DE, Cruz-Jentoft AJ, Genton L et al. The Underappreciated Role of Low Muscle Mass in the Management of Malnutrition. *J Am Med Dir Assoc* 2019;20(1):22–7. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2018.11.021>.
- [121] Monaghan B, Monaghan A, Mockler D, Ul Ain Q, Duggan SN, Conlon KC et al. Physical activity for chronic pancreatitis: a systematic review. *HPB (Oxford)* 2022. <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2022.02.003>.
- [122] Dent E, Morley JE, Cruz-Jentoft AJ, Arai H, Kritchevsky SB, Guralnik J et al. International Clinical Practice Guidelines for Sarcopenia (ICFSR): Screening, Diagnosis and Management. *J Nutr Health Aging* 2018;22(10):1148–61. <https://doi.org/10.1007/s12603-018-1139-9>.
- [123] Hurst C, Robinson SM, Witham MD, Dodds RM, Granic A, Buckland C et al. Resistance exercise as a treatment for sarcopenia: prescription and delivery. *Age Ageing* 2022;51(2). <https://doi.org/10.1093/ageing/afac003>.
- [124] Iglesias-García J, Luaces-Regueira M, Lariño-Noia J, Castiñeira-Alvariño M, Nieto-García L, Domínguez-Muñoz JE. Smoking abstinence is more relevant than alcohol abstinence to prevent progression of chronic pancreatitis (CP). *Pancreatology* 2014;14(3):S18. <https://doi.org/10.1016/j.pan.2014.05.435>.
- [125] Jeon CY, Feldman R, Pendergast FJ, Alkaade S, Brand RE, Guda N et al. Divergent trends in lifetime drinking and smoking between Black and White Americans diagnosed with chronic pancreatitis. *Pancreatology* 2020;20(8):1667–72. <https://doi.org/10.1016/j.pan.2020.10.031>.
- [126] Witt H, Apte MV, Keim V, Wilson JS. Chronic pancreatitis: challenges and advances in pathogenesis, genetics, diagnosis, and therapy. *Gastroenterology* 2007;132(4):1557–73. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2007.03.001>.
- [127] Kataoka K, Sakagami J, Hirota M, Masamune A, Shimosegawa T. 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):451–7. <https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000000038>.

- [128] Mareschal J, Achamrah N, Norman K, Genton L. Clinical Value of Muscle Mass Assessment in Clinical Conditions Associated with Malnutrition. *J Clin Med* 2019;8(7). <https://doi.org/10.3390/jcm8071040>.
- [129] Prado CM, Laviano A, Gillis C, Sung AD, Gardner M, Yalcin S et al. Examining guidelines and new evidence in oncology nutrition: a position paper on gaps and opportunities in multimodal approaches to improve patient care. *Support Care Cancer* 2022;30(4):3073–83. <https://doi.org/10.1007/s00520-021-06661-4>.
- [130] Langer CJ, Hoffman JP, Ottery FD. Clinical Significance of weight loss in cancer patients: Rationale for the use of anabolic agents in the treatment of cancer-related cachexia. *Nutrition* 2001;17(1):S1-S21. [https://doi.org/10.1016/S0899-9007\(01\)80001-0](https://doi.org/10.1016/S0899-9007(01)80001-0).
- [131] Musaro A, Rosenthal N. The Critical Role of Insulin-Like Growth Factor-1 Isoforms in the Physiopathology of Skeletal Muscle. *CG* 2006;7(1):19–32. <https://doi.org/10.2174/138920206776389784>.
- [132] Ascenzi F, Barberi L, Dobrowolny G, Villa Nova Bacurau A, Nicoletti C, Rizzuto E et al. Effects of IGF-1 isoforms on muscle growth and sarcopenia. *Aging Cell* 2019;18(3):e12954. <https://doi.org/10.1111/acer.12954>.
- [133] Yoshida T, Delafontaine P. Mechanisms of IGF-1-Mediated Regulation of Skeletal Muscle Hypertrophy and Atrophy. *Cells* 2020;9(9). <https://doi.org/10.3390/cells9091970>.
- [134] Reckman GAR, Gomes-Neto AW, Vonk RJ, Ottery FD, van der Schans CP, Navis GJ et al. Anabolic competence: Assessment and integration of the multimodality interventional approach in disease-related malnutrition. *Nutrition* 2019;65:179–84. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2019.03.010>.
- [135] Santarpia L, Grandone I, Contaldo F, Pasanisi F. Butyrylcholinesterase as a prognostic marker: a review of the literature. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2013;4(1):31–9. <https://doi.org/10.1007/s13539-012-0083-5>.
- [136] MENG F, YIN X, MA X, GUO X-D, Jin B, LI H. Assessment of the value of serum cholinesterase as a liver function test for cirrhotic patients. *Biomed Rep* 2013;1(2):265–8. <https://doi.org/10.3892/br.2013.60>.
- [137] Jomard A, Osto E. High Density Lipoproteins: Metabolism, Function, and Therapeutic Potential. *Front Cardiovasc Med* 2020;7:39. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2020.00039>.
- [138] Liu L, Han M, Qie R, Li Q, Zhang X, Zhang J et al. A dose-response meta-analysis to evaluate the relationship between high-density lipoprotein cholesterol and all-cause and cardiovascular disease mortality. *Journal of endocrinological investigation* 2022;45(3):551–62. <https://doi.org/10.1007/s40618-021-01690-6>.

- [139] Schwingshackl L, Hoffmann G, Iqbal K, Schwedhelm C, Boeing H. Food groups and intermediate disease markers: a systematic review and network meta-analysis of randomized trials. *Am J Clin Nutr* 2018;108(3):576–86. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqy151>.
- [140] Pinart M, Jeran S, Boeing H, Stelmach-Mardas M, Standl M, Schulz H et al. Dietary Macronutrient Composition in Relation to Circulating HDL and Non-HDL Cholesterol: A Federated Individual-Level Analysis of Cross-Sectional Data from Adolescents and Adults in 8 European Studies. *J Nutr* 2021;151(8):2317–29. <https://doi.org/10.1093/jn/nxab077>.
- [141] Del Pozo-Cruz J, García-Hermoso A, Alfonso-Rosa RM, Alvarez-Barbosa F, Owen N, Chastin S et al. Replacing Sedentary Time: Meta-analysis of Objective-Assessment Studies. *American Journal of Preventive Medicine* 2018;55(3):395–402. <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2018.04.042>.
- [142] Taylor GO, Agbedana EO, Johnson AO. High-density-lipoprotein-cholesterol in protein-energy malnutrition. *Br J Nutr* 1982;47(3):489–94. <https://doi.org/10.1079/bjn19820061>.
- [143] Das S, Tripathy BB, Samal KC, Panda NC. Plasma lipids and lipoprotein cholesterol in undernourished diabetic subjects and adults with protein energy malnutrition. *Diabetes Care* 1984;7(6):579–86. <https://doi.org/10.2337/diacare.7.6.579>.
- [144] Monarque-Favard C, Garcia I, Abidi H, Bannier E, Riviere J, Draï J et al. Malnourished elderly people and lipid status. *J Nutr Health Aging* 2002;6(6):370–4.
- [145] Harris-Love MO, Benson K, Leasure E, Adams B, McIntosh V. The Influence of Upper and Lower Extremity Strength on Performance-Based Sarcopenia Assessment Tests. *J Funct Morphol Kinesiol* 2018;3(4). <https://doi.org/10.3390/jfmk3040053>.
- [146] Laksmi PW, Setiati S, Tamin TZ, Soewondo P, Rochmah W, Prihartono N et al. Health-related Quality of Life and Muscle Functions among Pre-frail Elderly Outpatients: Stronger Correlation with Gait Speed than Handgrip Strength. *J Geriatr Med Gerontol* 2018;4(2). <https://doi.org/10.23937/2469-5858/1510043>.
- [147] Aarden JJ, Reijnierse EM, van der Schaaf M, van der Esch M, Reichardt LA, van Seben R et al. Longitudinal Changes in Muscle Mass, Muscle Strength, and Physical Performance in Acutely Hospitalized Older Adults. *J Am Med Dir Assoc* 2021;22(4):839-845.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2020.12.006>.
- [148] Wehler M, Reulbach U, Nichterlein R, Lange K, Fischer B, Farnbacher M et al. Health-related quality of life in chronic pancreatitis: a psychometric assessment. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 2003;38(10):1083–9. <https://doi.org/10.1080/00365520310005956>.

- [149] van Loo ES, van Baal MCPM, Gooszen HG, Ploeg RJ, Nieuwenhuijs VB. Long-term quality of life after surgery for chronic pancreatitis. *Br J Surg* 2010;97(7):1079–86. <https://doi.org/10.1002/bjs.7103>.
- [150] Walsh RM, Saavedra JRA, Lentz G, Guerron AD, Scheman J, Stevens T et al. Improved quality of life following total pancreatectomy and auto-islet transplantation for chronic pancreatitis. *J Gastrointest Surg* 2012;16(8):1469–77. <https://doi.org/10.1007/s11605-012-1914-6>.
- [151] Johansson L, Solvoll K, Bjørneboe GE, Drevon CA. Under- and overreporting of energy intake related to weight status and lifestyle in a nationwide sample. *Am J Clin Nutr* 1998;68(2):266–74. <https://doi.org/10.1093/ajcn/68.2.266>.
- [152] Murakami K, Livingstone MBE, Okubo H, Sasaki S. Prevalence and characteristics of misreporting of energy intake in Japanese adults: the 2012 National Health and Nutrition Survey. *Asia Pac J Clin Nutr* 2018;27(2):441–50. <https://doi.org/10.6133/apjcn.042017.11>.
- [153] Kagawa M, Hills AP. Preoccupation with Body Weight and Under-Reporting of Energy Intake in Female Japanese Nutrition Students. *Nutrients* 2020;12(3). <https://doi.org/10.3390/nu12030830>.
- [154] Bowen DJ, Kreuter M, Spring B, Cofta-Woerpel L, Linnan L, Weiner D et al. How we design feasibility studies. *American Journal of Preventive Medicine* 2009;36(5):452–7. <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2009.02.002>.
- [155] Tickle-Degnen L. Nuts and bolts of conducting feasibility studies. *Am J Occup Ther* 2013;67(2):171–6. <https://doi.org/10.5014/ajot.2013.006270>.

Danksagungen

Zunächst möchte ich allen Patienten für ihre Bereitschaft zur Teilnahme an den Studienuntersuchungen danken, ohne welche die in dieser Arbeit präsentierten Ergebnisse nicht möglich gewesen wären.

Des Weiteren gilt mein Dank allen Mitarbeitenden der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin A der Universitätsmedizin Greifswald sowie den Verbundpartnern in Rostock, Dummerstorf und Neubrandenburg, die durch ihre kollegiale Zusammenarbeit zum Gelingen meiner Forschung beigetragen haben.

Ganz besonderen Dank möchte ich folgenden Personen aussprechen: Ich danke meinem Doktorvater Herrn Prof. Markus M. Lerch für die Möglichkeit zur Promotion, die sehr gute Betreuung auch von München aus sowie die konstruktive Kritik und wertvollen Ratschläge beim Schreiben dieser Arbeit. Gleichmaßen gilt mein Dank Herrn Prof. Ali A. Aghdassi, der mir als Ansprechpartner und Mitstreiter mit Rat und Tat stets zur Seite stand und mich mit seinem großen Zutrauen in meinem wissenschaftlichen Streben sehr bestärkt hat. Ebenfalls möchte ich mich bei Frau Deborah Gorisch für ihre Assistenz bei der Rekrutierung und Untersuchung von Studienpatienten bedanken. Mit ihrem Einsatz war sie eine zuverlässige Unterstützung für meine Arbeit. Abschließend möchte ich speziellen Dank gegenüber meinen Eltern, Ulrike und Thomas Wiese, ausdrücken. Insbesondere danke ich Ihnen dafür, dass sie mir meine akademische Ausbildung ermöglicht und mich bei der Verwirklichung meiner Träume jederzeit unterstützt haben.

META ANALYSIS AND SYSTEMATIC REVIEW

Nutritional management of chronic pancreatitis: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials

Mats Wiese,* Simone Gärtner,* Julia Doller,* Quang Trung Tran,*[†] Fabian Frost,* Karen Bannert,[‡] Robert Jaster,[‡] Peggy Berlin,[‡] Luzia Valentini,[§] Fatuma Meyer,[§] Cornelia C Metges,[¶] Georg Lamprecht,[‡] Markus M Lerch* and Ali A Aghdassi*

*Department of Medicine A, University Medicine Greifswald, Greifswald, [†]Department of Medicine II, Division of Gastroenterology, Rostock University Medical Center, Rostock, [§]Institute of Evidence-based Dietetics (NIED), University of Applied Sciences Neubrandenburg, Neubrandenburg, [¶]Institute of Nutritional Physiology "Oskar Kellner", Leibniz Institute for Farm Animal Biology (FBN), Dummerstorf, Germany; and [‡]Internal Medicine Department, University of Medicine and Pharmacy, Hue University, Hue, Vietnam

Key words

chronic pancreatitis, diet therapy, meta-analysis, micronutrients, systematic review.

Accepted for publication 16 August 2020.

Correspondence

Dr Ali A. Aghdassi, Department of Medicine A, University Medicine Greifswald, Ferdinand-Sauerbruch-Straße, Greifswald D-17475, Germany.
Email: ali.aghdassi@med.uni-greifswald.de

Declaration of conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Financial support: This work was conducted as part of the joint research project "EnErGie" and is supported by the European Social Fund (ESF) [grants: ESF/14-BM-A55-0007/18, ESF/14-BM-A55-0008/18, ESF/14-BM-A55-0009/18, ESF/14-BM-A55-0010/18] and the Ministry of Education, Science and Culture of Mecklenburg-Vorpommern, Germany. It was further supported by the PePPP consortium grant (ESF/14-BM-A55-45/16) and the RESPONSE project (BMBF 03ZZ0921E) [Correction added on 13 January 2021, after first online publication: the second affiliation of Trung Quang Tran has been amended]

Introduction

Chronic pancreatitis (CP) is a progressive inflammatory disease of the pancreas, in which repeated episodes of inflammation induce fibrosis¹ that eventually results in gradual loss of pancreatic exocrine and endocrine function.² The worldwide incidence has been reported to range from 1.6 to 23 per 100 000.³ Various modifiable and non-modifiable⁴ risk factors for CP have been identified. Among them, immoderate consumption of alcohol and tobacco smoke is the best established one.^{5–7} The burden related to CP is considerable, both for the patient and the health-care system.⁸

Abstract

Background and Aim: Malnutrition is a frequent complication of chronic pancreatitis. Adequate nutritional support is imperative, but there is still uncertainty about the optimal nutritional treatment. This work systematically compiles evidence from randomized controlled trials investigating dietary interventions in chronic pancreatitis and, in a further step, contrasts those findings with existing dietary recommendations.

Methods: The literature search (PubMed and Cochrane Central Register of Controlled Trials) included English and German full-text articles, which had been published in peer-reviewed journals. Two independent reviewers identified and selected studies. For meta-analysis, forest plots with 95% confidence intervals were generated using a random-effects model.

Results: Eleven randomized controlled trials fulfilled all selection criteria. In these trials, the following dietary interventions were tested: antioxidant treatment ($n = 6$), vitamin D supplementation ($n = 3$), supplementation with oral nutritional supplements ($n = 1$), and symbiotics supplementation ($n = 1$). Studies were of good methodological quality (mean Jadad score of 3.6) but heterogeneous in terms of interventions and study populations. Only for vitamin D, there was convincing evidence for efficacy of supplementation. We found no effect for antioxidant treatment on pain relief (standardized mean difference = -0.12 ; 95% confidence interval -0.73 to 0.48) and limited generalizability for interventions with oral nutritional supplements and symbiotics.

Conclusions: Nutritional management in chronic pancreatitis remains challenging. As well-designed randomized controlled trials are scarce, in large part, recommendations can only be based on low-level evidence studies or expert opinion. For now, consumption of a balanced diet remains the cornerstone recommendation for prevention, whereas more goal-directed interventions are indicated for specific nutrient deficiencies.

Individual implications of CP include overall reduced quality of life (QoL),^{9,10} unemployment or early retirement,^{11,12} and ultimately an increased mortality risk.^{12,13} Beyond that, annual costs for the treatment of CP consume significant amounts of public resources despite occurring in a relatively small number of individuals.^{14,15}

Malnutrition is a frequent complication of CP caused by pancreatic exocrine insufficiency,¹⁶ small intestinal bacterial overgrowth,¹⁷ pain-induced anorexia, or ongoing alcohol and nicotine consumption. In ~30–50% of patients, elevated resting energy expenditure may further impair nutritional status.¹⁸ Although there are inconsistent definitions for malnutrition, which

make an accurate estimation of malnutrition in CP patients difficult, current data suggest that energy and/or nutrient deficiency is rather the norm than the exception in patients with CP. For instance, prevalence of malnutrition based on body mass index (BMI) ranges from 8% to 39%,^{9,19} and fat-soluble vitamin deficiency varies from 1% to 35% and from 33% to 87% for vitamin A^{20–23} and vitamin D^{21–23} deficiency, respectively.

Because concomitant malnutrition is associated with increased morbidity and mortality in CP patients,^{13,23} nutrition therapy can be regarded as imperative. Consequently, the question arises, which dietary treatment CP patients should receive. To answer this question, the concept of evidence-based medicine requires that treatment must be based not only on clinical expertise but also on the best available evidence from research. It is widely recognized that randomized controlled trials (RCTs) provide the highest

quality of evidence regarding the effectiveness of a given intervention. Therefore, this work systematically compiles available evidence from RCTs investigating the effect of dietary interventions in CP patients compared with placebo or routine care on nutritional status, QoL, and pain. In a further step, those findings are contrasted with existing dietary recommendations.

Methods

This systematic review with meta-analysis was conducted and reported according to the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses statement.²⁴

Identification of potentially eligible studies. A systematic literature search was performed to identify studies

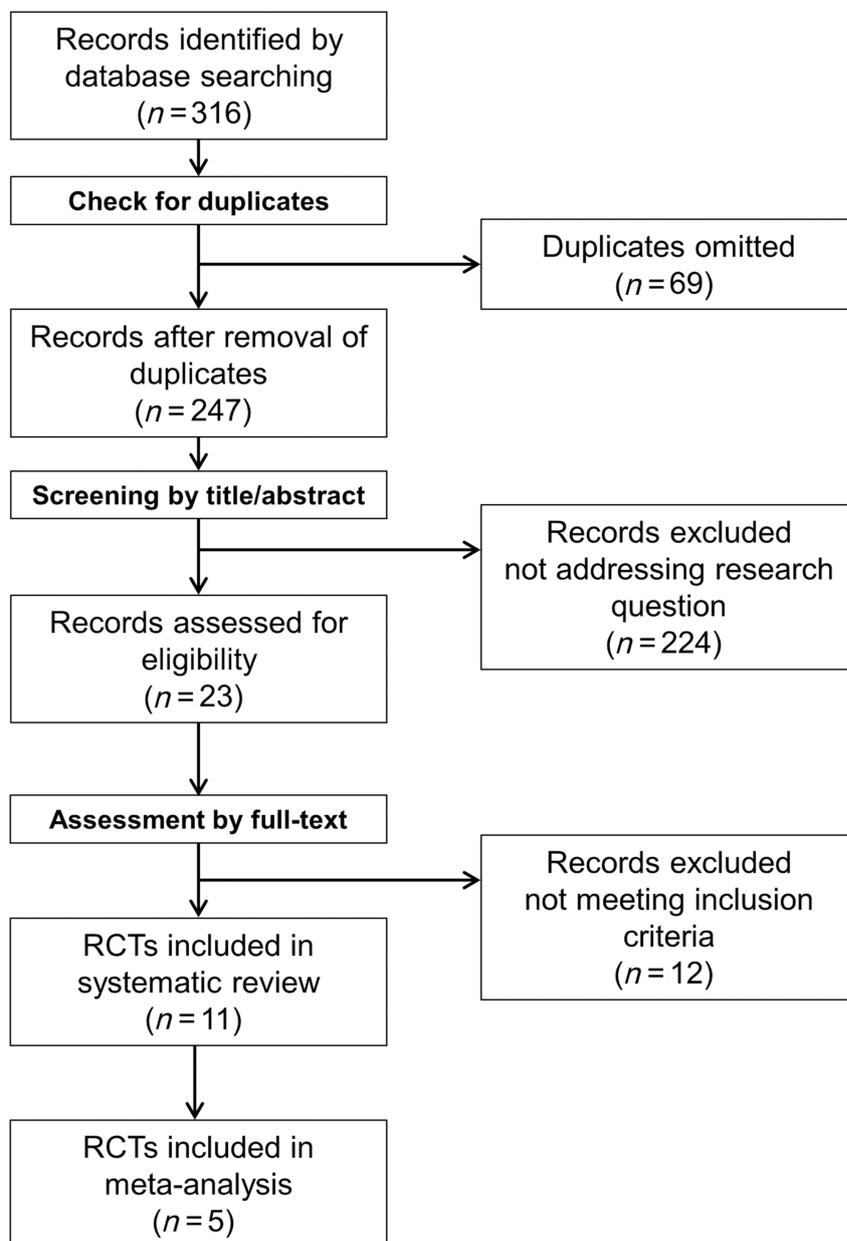


Figure 1 Flowchart illustrating the study selection process. RCTs, randomized controlled trials.

Table 1 Characteristics of the randomized controlled trials testing dietary interventions in patients with chronic pancreatitis

Study	Country	Design	Total number of participants (etiology)	Duration	Intervention	Control treatment	Principal findings
AO treatment Durgaprasad et al. ³⁹	India	Parallel	20 (tropical)	6 weeks	Daily supplementation of 1500 mg curcumin + 15 mg piperine	Placebo	Significant reduction of malonyldialdehyde in red blood cells No significant increase of glutathione in red blood cells No significant difference in perceived pain Improved QoL and reduction of pain
Kirk et al. ⁴¹	Ireland	Cross-over	36 (not specified)	10 weeks	Daily AO supplementation (300 µg selenium, 12 mg β-carotene, 188 mg d-α-tocopherol acetate, 600 mg ascorbic acid, and 1.6 g methionine)	Placebo	Significant increase in serum levels of selenium, vitamin C, vitamin E, and β-carotene but not in total serum AO capacity Significantly higher reduction in the number of painful days and number of analgesic tablets
Bhardwaj et al. ³⁷	India	Parallel	147 (miscellaneous)	6 months	Daily AO supplementation (600 µg organic selenium, 540 mg ascorbic acid, 9000 IU β-carotene, 270 IU α-tocopherol, and 2 g methionine)	Placebo	Significantly increased levels of AOs and lowered markers of oxidative stress in blood
Siriwardena et al. ³⁸	United Kingdom	Parallel	92 (miscellaneous)	6 months	Daily AO supplementation (300 µg selenomethionine, 757.8 mg ascorbic acid, 25.2 mg β-carotene, 680.4 mg α-tocopherol, and 2.88 g methionine)	Placebo	No significant difference in change of reported pain between the two groups Significantly increased AO blood levels only in the treatment group
Dhingra et al. ⁴²	India	Parallel	61 (alcoholic and idiopathic)	3 months	Daily AO supplementation (600 µg organic selenium, 540 mg ascorbic acid, 9000 IU β-carotene, 270 IU α-tocopherol, and 2 g methionine)	Placebo	Significant reduction in serum levels of platelet-derived growth factor but not transforming growth factor β1 Reduction in platelet-derived growth factor levels was associated with reduction in pain and analgesic requirements

(Continues)

Table 1 (Continued)

Study	Country	Design	Total number of participants (etiology)	Duration	Intervention	Control treatment	Principal findings
Singh <i>et al.</i> ⁴⁰	India	Parallel	107 (miscellaneous)	6 months	Daily AO supplementation (600 µg organic selenium, 540 mg ascorbic acid, 9000 IU β-carotene, 270 IU α-tocopherol, and 2 g methionine)	Placebo	No significant difference in endocrine and exocrine function, markers of fibrosis, oxidative stress and inflammation, nutritional status, pain, and QoL
Vitamin D supplementation Bang <i>et al.</i> ⁴³	Denmark	Parallel	30 (miscellaneous)	10 weeks	Daily oral vitamin D supplementation (1520 IU cholecalciferol) + 800 mg calcium + 6-min tanning bed w/o UVB radiation weekly	(1) 6-min tanning bed with UVB radiation weekly + 800 mg calcium (2) Placebo + 800 mg calcium + 6-min tanning bed w/o UVB radiation weekly	Significantly greater change in 25-hydroxyvitamin D, but not calcitriol, concentrations
Bang <i>et al.</i> ⁴⁴	Denmark	Parallel	30 (miscellaneous)	10 weeks	Daily oral vitamin D supplementation (1520 IU cholecalciferol) + 800 mg calcium + 6-min tanning bed w/o UVB radiation weekly	(1) 6 min tanning bed with UVB radiation weekly + 800 mg calcium (2) Placebo + 800 mg calcium + 6-min tanning bed w/o UVB radiation weekly	Significantly higher increase in ionized calcium but no other marker of bone metabolism Significant correlation of changes in 25-hydroxyvitamin D and calcitriol with maturation of CD4 ⁺ and CD8 ⁺ regulatory T lymphocytes Significant difference in proportion of vitamin D sufficiency between groups
Reddy <i>et al.</i> ⁴⁵	India	Parallel	40 (tropical)	9 months	(1) Single intramuscular injection of 600 000 IU vitamin D ₃ + 1 g calcium and 500 IU vitamin D ₃ orally per day (2) Single intramuscular injection of 300 000 IU vitamin D ₃ + 1 g calcium and 500 IU vitamin D ₃ orally per day	Placebo + 1 g calcium and 500 IU vitamin D ₃ orally per day	Significant difference between groups 1 and 2 after 6 months but no longer after 9 months
Supplementation with ONS Singh <i>et al.</i> ⁴⁶	India	Parallel	60 (alcoholic and idiopathic)	3 months	Adjuvant supplementation of MCT-enriched ONS	Dietary counseling for an isoenergetic homemade diet	Improvements in dietary intake, anthropometric measures, nitrogen balance, and pain in both groups without significant differences between treatments

(Continues)

Table 1 (Continued)

Study	Country	Design	Total number of participants (etiology)	Duration	Intervention	Control treatment	Principal findings
Symbiotics supplementation Dos Santos et al. ⁴⁷	Brazil	Parallel	60 (miscellaneous)	3 months	12 g of symbiotics (composed of fructooligosaccharides, <i>Lactobacillus casei</i> , <i>Lactobacillus rhamnosus</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> , and <i>Bifidobacterium bifidum</i>)	Placebo	Significant reduction in bowel frequency No significant changes in anthropometric characteristics Significant increase in levels of hemoglobin, hematocrit, red blood cells, total lymphocyte count, serum magnesium, and albumin Significant reduction of total cholesterol levels

AO, antioxidant; MCT, medium chain triglyceride; ONS, oral nutritional supplements; QoL, quality of life; UVB, ultraviolet B.

potentially eligible for this review. The PubMed and Cochrane Central Register of Controlled Trials databases were searched for all English and German language full-text articles published in peer-reviewed journals up to this date (last inquiry May 12, 2020). As a search strategy, the following three groups of search terms, of which at least one had to be present in title or abstract of the article for each group, were compiled: (i) “randomized,” “randomised,” “clinical trial,” and “clinical study”; (ii) “diet,” “nutrition,” “nutrition therapy,” “carbohydrate,” “dietary fiber,” “fat,” “medium chain triglycerides,” “protein,” “alcohol,” “vitamins,” “minerals,” “trace elements,” “antioxidants,” “supplementation,” “supplements,” “oral nutritional supplements,” “enteral nutrition,” and “parenteral nutrition”; and (iii) “chronic pancreatitis” or “exocrine pancreatic insufficiency.”

Study selection. For this systematic review, all studies met the following inclusion criteria: (i) study design: RCTs investigating effects of dietary interventions in CP patients; (ii) treatments: interventions consisting of supplementation of single nutrients or nutrient combinations, provision of oral nutritional supplements (ONS), and enteral or parenteral nutrition; (iii) comparison: control patients receiving either placebo or standard medical care; and (iv) outcomes: changes in anthropometric measures, body composition, biomarkers reflecting nutritional status, QoL, or pain.

Further, diagnosis of CP had to be confirmed by imaging modalities and/or function tests. No restrictions in terms of etiology were made; that is, results on patients with any form of CP, including tropical and idiopathic CP, were included. Clinical studies not restricted to CP patients and covering other entities were excluded, unless separate subgroup data for CP could be extracted from the article.

Two reviewers (M. W. and A. A. A.) independently screened the title and abstract of records identified during the search for fulfillment of the above eligibility criteria. In case of disagreement between the reviewers regarding the eligibility of a particular article, a consensus decision was reached on the basis of the full text of the article.

Data extraction. One reviewer (M. W.) entered data on study design, publication year, country, patient characteristics, interventions, control treatments, and outcome data into a standardized data extraction form. A second reviewer (A. A. A.) checked data extraction process for quality.

Quality and risk of bias assessment. Scientific quality of the studies included was assessed by employment of the Jadad score. Briefly, the Jadad score is an easy-to-use tool to assess the quality of reporting of RCTs by answering five questions on randomization, blinding, and dropouts.²⁵ High scientific quality is indicated by scores > 2, meaning that reliable conclusions can be drawn from this trial.²⁶

Studies included were also assessed for risk of bias using domain-based risk of bias tables, as recommended in the *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (<https://training.cochrane.org/handbook>). Therefore, each study was examined with regard to random sequence generation, allocation concealment, blinding, reporting of incomplete outcome data, and selective reporting.

Data synthesis and statistical analysis. If two or more RCTs addressed the same research question, feasibility of a

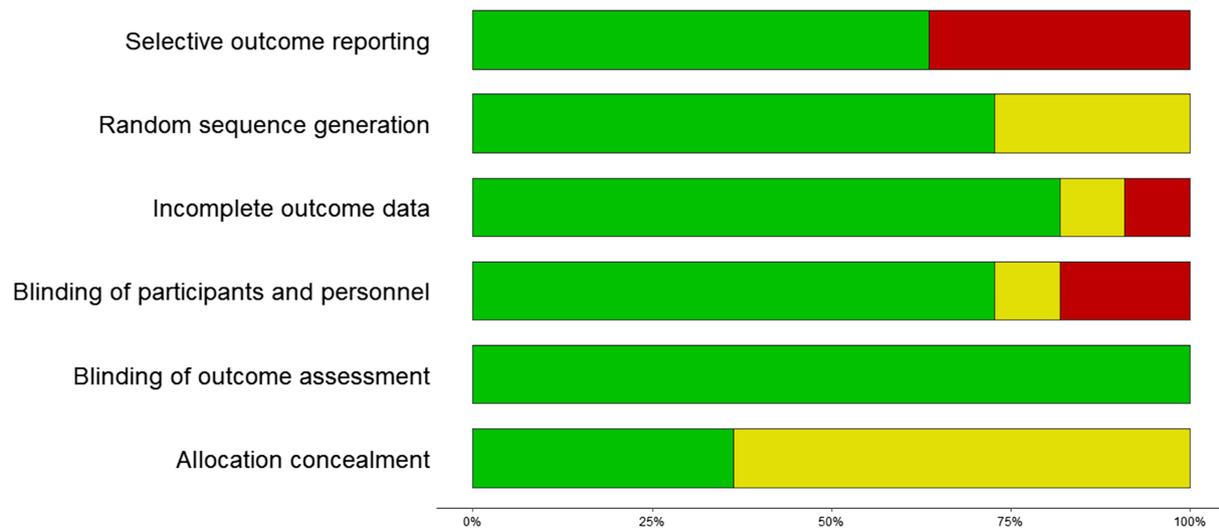


Figure 2 Risk of bias summary for randomized controlled trials testing dietary interventions in patients with chronic pancreatitis (■, low risk of bias; ■, unclear risk of bias; ■, high risk of bias).

meta-analysis to estimate the overall effect of an intervention was checked based on the extracted data. In case of feasibility of a meta-analysis, data were pooled using a random-effects model applying the Hartung–Knapp–Sidik–Jonkman method to obtain a more conservative estimate of the treatment effect.^{27–31} We also conducted sensitivity analyses applying the DerSimonian–Laird method for the random-effects model as well as a fixed effects model.³² The estimates of treatment effects were expressed as standardized mean difference (SMD) with 95% confidence interval (CI) for continuous data and risk ratio (RR) with 95% CI for binary data. SMD was calculated as a summary statistic for all continuous variables to take employment of various scales and scoring systems into account. In case an effect was reported in form of multiple outcome measures, we included the data specified as the primary outcome measure by the authors. If such specification was missing, we chose the outcome measure that provided best comparability between the studies. Sensitivity analyses were performed to test for an effect of outcome selection on the estimate of treatment effect. For binary data, we used continuity correction by adding the value 0.5 in all cells where a zero value was reported.³³ Heterogeneity between studies was assessed using the I^2 statistic and the χ^2 test. Significant heterogeneity was defined as $I^2 \geq 25\%$ and/or $P < 0.10$ for χ^2 test. Degree of heterogeneity was classified as low, moderate, and high for I^2 values $\geq 25\%$, $\geq 50\%$ and $\geq 75\%$, respectively.³⁴ To address heterogeneity between studies, we performed subgroup analyses. Forest plots were generated to illustrate results for all meta-analyses. We also created funnel plots to examine the risk of publication bias.

All statistical analyses were performed with R software (R Core Team, Vienna, Austria) for statistical computing (version 3.6.1)³⁵ employing the “meta” package.³⁶

Results

Study identification and selection. The process of study identification and selection is outlined in Figure 1. Briefly,

316 initially identified records (247 after removal of duplicates) were screened by title and abstract. Following exclusion of irrelevant records, 23 records were checked for eligibility on the basis of the full-text articles. Of these, 12 records were excluded for non-fulfillment of the predefined criteria, leaving 11 RCTs to be included in this review, of which 5 were also comprised in the meta-analysis.

Study characteristics. The characteristics of the included RCTs are summarized in Table 1. With regard to dietary interventions, the RCTs tested the following treatments: antioxidant (AO) treatment ($n = 6$),^{37–42} vitamin D supplementation ($n = 3$),^{43–45} supplementation with ONS ($n = 1$),⁴⁶ and symbiotics supplementation ($n = 1$).⁴⁷ Considerable differences in duration were found between the identified RCTs. The shortest duration was 6 weeks,³⁹ whereas the longest intervention lasted 9 months.⁴⁵ In addition, there was a wide variation in the number of participants included in the studies. While the largest RCT³⁷ included 147 participants, the smallest sample size was 20.³⁹ Most RCTs^{37–40,42–47} used a parallel design, with the exception of one trial⁴¹ that was designed as a cross-over study. In the majority of studies,^{37,38,40–44,46,47} patients with miscellaneous etiologies of CP were included, with alcoholic or idiopathic CP being the most common forms. Two RCTs from India,^{39,45} however, only tested the intervention in patients with what was then termed tropical pancreatitis. Six of the eligible studies^{37,39,40,42,45,46} were conducted in India, whereas four originated from European countries^{38,41,43,44} and one from Brazil.⁴⁷ Overall, the included trials were of good methodological quality as indicated by a mean Jadad score of 3.6 (single scores not shown). In total, we also found only low to moderate risk of bias in the included studies. Only selective reporting of outcome data was identified to present substantial risk of bias in about one-third of all trials (Fig. 2).

Antioxidant treatment. In five single-center studies,^{37,38,40–42} the effect of AO treatment in CP was

investigated, and a combination of selenium, β -carotene, α -tocopherol, ascorbic acid, and methionine was administered. Although the primary outcome measures differed between studies, all RCTs examined an effect on pain. Overall, daily doses of AO supplementation were similar among studies. While three studies^{37,40,42} used identical doses of the individual compounds (600 μ g organic selenium, 540 mg ascorbic acid, 9000 IU β -carotene, 270 IU α -tocopherol, and 2 g methionine), the formulations administered in the RCTs by Kirk *et al.*⁴¹ (300 μ g selenium, 12 mg β -carotene, 188 mg α -tocopherol, 600 mg ascorbic acid, and 1.6 g methionine) and Siriwardena *et al.*³⁸ (300 μ g selenomethionine, 757.8 mg ascorbic acid, 25.2 mg β -carotene, 680.4 mg α -tocopherol, and 2.88 g methionine) were slightly different. With respect to the effectiveness of AO treatment, three studies^{37,41,42} found an attenuation of pain indicated by ease of reported pain^{41,42} and/or a reduction of analgesics requirements.³⁷ In contrast, the interventions by Siriwardena *et al.*³⁸ and Singh *et al.*,⁴⁰ despite showing elevated plasma AO levels, did not result in a significant reduction of pain. Further, the Singh study,⁴⁰ which also investigated potential effects on various other parameters, including exocrine and endocrine pancreatic function as well as nutritional status, found no significant differences between groups for any of the outcomes. No significant effect of AO

supplementation was also observed in a pilot study³⁹ testing the pain-attenuating potential of curcumin, the active constituent of turmeric. A 6-week supplementation of 500 mg curcumin combined with 5 mg piperine three times daily failed to improve pain in a population of patients suffering from tropical pancreatitis.

Vitamin D supplementation. The effectiveness of vitamin D supplementation in patients with CP and vitamin D deficiency (serum 25-hydroxyvitamin D < 75 nmol/L) was examined in three RCTs.^{43–45} Two of them^{43,44} reported different outcomes despite the same intervention and the same study population. In those studies, participants were randomized to receive one of the following treatments: (i) daily oral vitamin D supplementation of 1520 IU cholecalciferol plus 800 mg calcium and weekly 6 min of tanning bed sessions without ultraviolet B (UVB) radiation; (ii) weekly 6 min of tanning bed sessions with UVB radiation plus 800 mg calcium; or (iii) weekly 6 min of tanning bed sessions without UVB radiation plus 800 mg calcium daily. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations were assessed at screening, randomization, and 2, 6, and 10 weeks. After 10 weeks, levels of 25-hydroxyvitamin D, but not 1,25-dihydroxyvitamin D,⁴³ as well as ionized calcium⁴⁴ were significantly higher in the

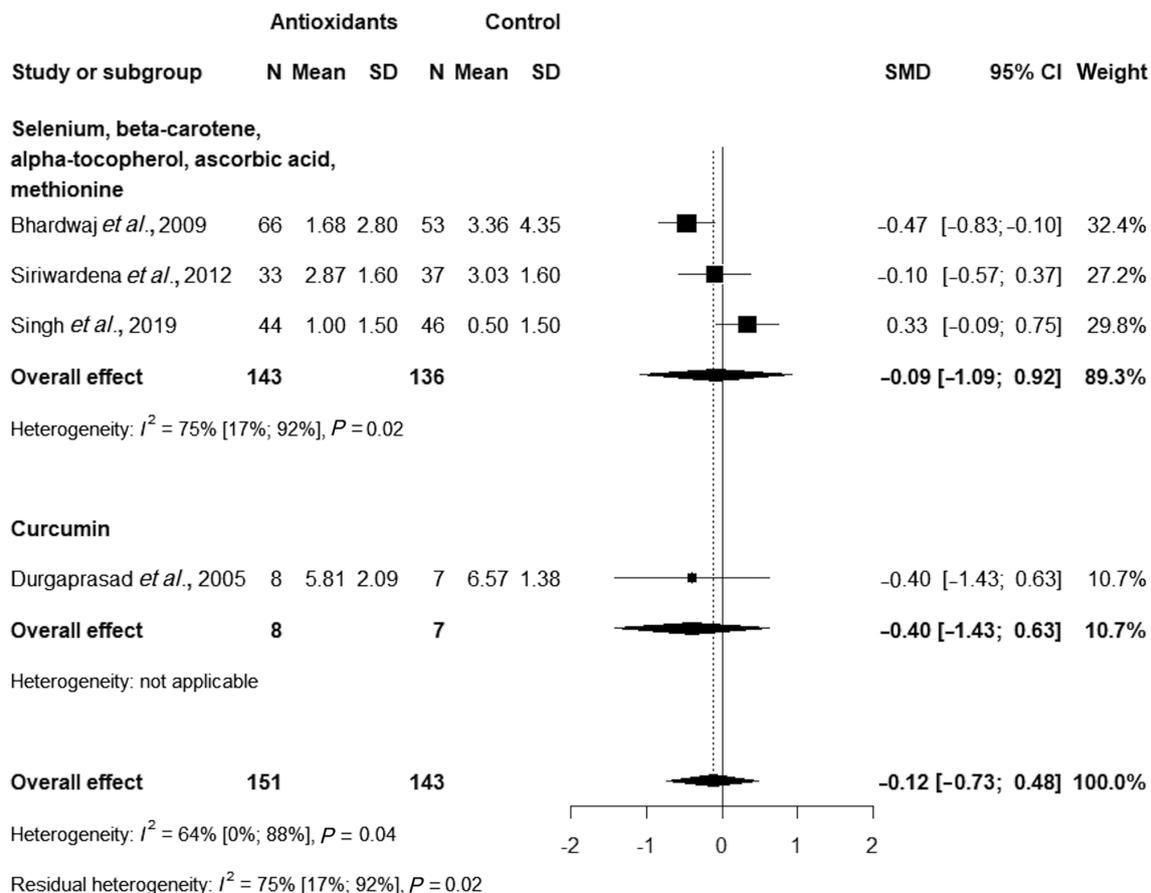


Figure 3 Forest plot of randomized controlled trials testing the efficacy of antioxidant treatment on pain in patients with chronic pancreatitis. Standardized mean differences (SMDs) (95% confidence intervals [CIs]) for adverse effects with the use of a random-effects model.

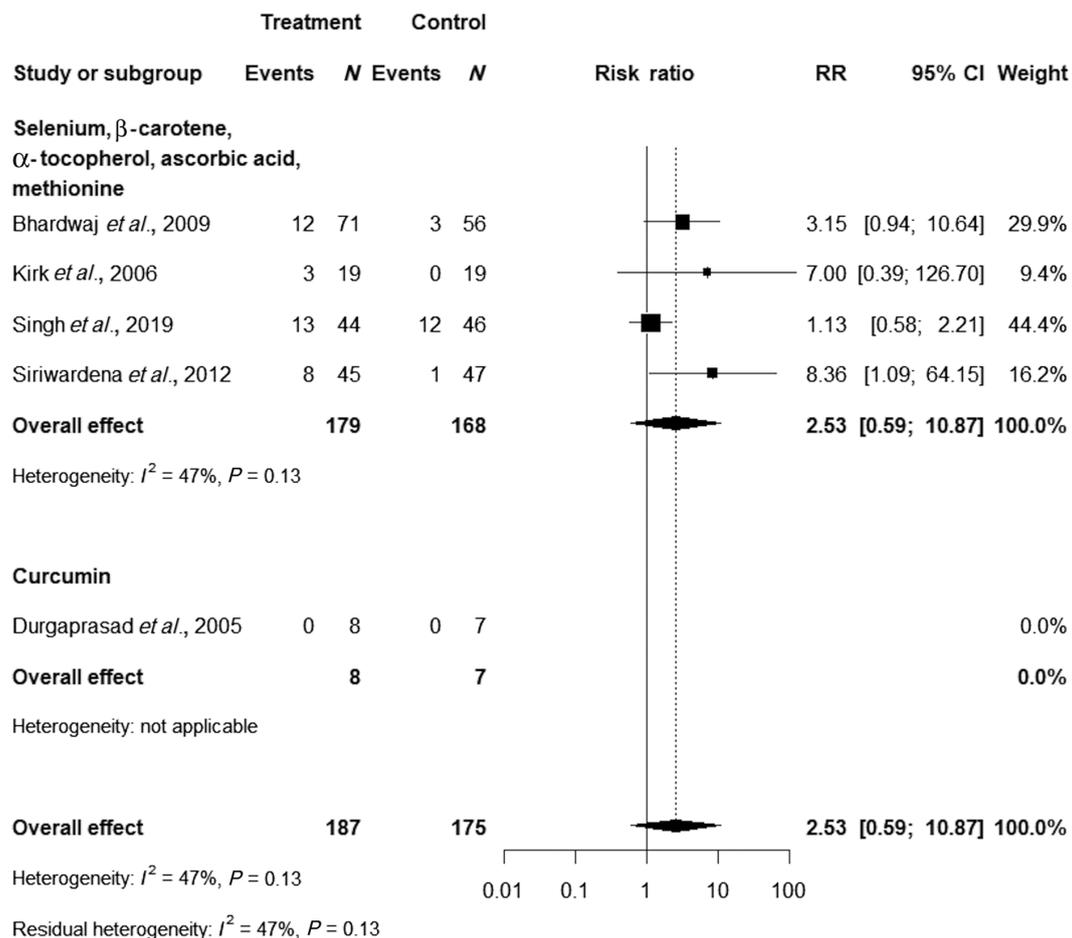


Figure 4 Forest plot of randomized controlled trials testing the efficacy of antioxidant treatment on pain in patients with chronic pancreatitis. Risk ratios (RR) (95% confidence intervals [CIs]) for adverse effects with the use of a random-effects model.

oral supplementation group but not in the other two groups. No other markers of bone metabolism were altered. Furthermore, in a subsample of study participants, changes of both 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D serum levels were correlated with changes of CD4⁺ and CD8⁺ regulatory T lymphocytes.⁴⁴

In the third study, which was conducted by Reddy *et al.*,⁴⁵ the relative efficacy of single intramuscular vitamin D₃ injections in patients with tropical calcific pancreatitis was tested. Initially, patients received either a single injection of 600 000 or 300 000 IU of vitamin D₃ or saline as placebo. The injections were followed by 9 months of daily oral supplementation of 500 IU vitamin D₃ and 1 g calcium across all groups. Fasting blood samples were collected at baseline and at 1, 3, 6, and 9 months of intervention. After 6 months, the proportion of patients with sufficient vitamin D levels (serum 25-hydroxyvitamin D > 75 nmol/L) significantly differed between the 600 000 IU, the 300 000 IU, and the placebo group (85%, 29%, and 0%, respectively). However, after 9 months, there was no longer a significant difference between the 600 000 IU and the 300 000 IU arm (46% vs 27%).

Oral nutritional supplements. With regard to ONS, only a single study⁴⁶ was identified, which tested the efficacy of ONS

for the treatment of malnutrition in CP. In this study, 60 malnourished patients (BMI < 18.5 kg/m² or loss of > 10% of usual bodyweight within the last 6 months) were randomized to receive either supplementation with ONS or dietary counseling. The supplement used was a commercially available polymeric formula enriched with 8.25 g of medium chain triglycerides (MCTs) per 100 mL. Patients in the control group received dietary counseling, which was conducted by an expert dietitian who encouraged patients to eat small and multiple meals of a balanced homemade diet to increase dietary intake. Both interventions were designed to compensate the patients' dietary energy deficit, which is defined as the recommended subtracted by the calculated energy intake. After 3 months of intervention, dietary intake, nitrogen balance, anthropometric measures as well as pain improved in the supplementation group. However, similar changes were observed in the dietary counseling group. There was ultimately no significant difference between the two groups with regard to any of the outcome parameters.

Symbiotics supplementation. One RCT⁴⁷ tested the effect of symbiotics supplementation, that is the combined administration of prebiotics and probiotics, on nutritional status,

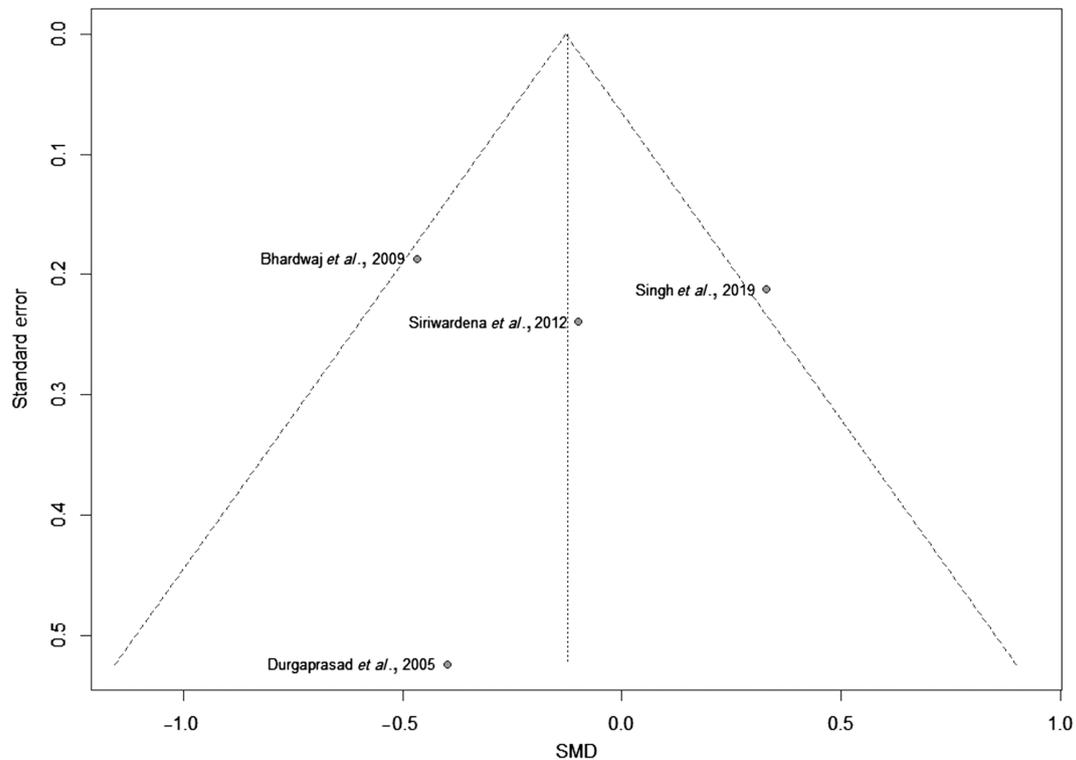


Figure 5 Funnel plot of randomized controlled trials testing the efficacy of antioxidant treatment on pain in patients with chronic pancreatitis. SMD, standardized mean difference.

laboratory parameters, and intestinal habits. In this study, 60 CP outpatients were randomized to receive either a supplementation of 2×6 g symbiotics daily or placebo. Each symbiotic supplement sachet was composed of 6 g of fructooligosaccharides and *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus acidophilus*, and *Bifidobacterium bifidum* (10^9 colony-forming unit of each). After 3 months of intervention, average daily bowel frequency was significantly reduced in the symbiotics group, while it was unchanged in the placebo arm. Furthermore, only in the symbiotics group, there was an improvement of different blood parameter levels, that is hemoglobin, hematocrit, red blood cells, total lymphocyte count, serum magnesium, and albumin. A reduction in total cholesterol was observed. Regarding the nutritional status of the patients, no changes in BMI and body composition were seen in the symbiotics and the placebo arm.

Meta-analysis. Because of the limited number of studies, it was only possible to conduct a meta-analysis for AO treatment. Besides their effect on pain, we also analyzed potential adverse effects. Four^{37–40} and five studies^{37–41} provided sufficient data to be included in meta-analysis on pain (Fig. 3) and adverse effects (Fig. 4), respectively. Overall, with regard to pain, we found no significant effect of AO treatment (SMD = -0.12 ; 95% CI -0.73 to 0.48). A subgroup analysis stratified by substance did not show a significant effect either for the combination of selenium, β -carotene, α -tocopherol, ascorbic acid, and methionine or for curcumin. We found significant heterogeneity between studies

both with (I^2 : 75%, $P = 0.02$) and without stratification by substance (I^2 : 64%, $P = 0.04$). None of the conducted sensitivity analyses did alter the results in a meaningful way. Although employment of the DerSimonian–Laird method and a fixed-model approach resulted in narrowed CIs for the overall effect, none of these models resulted in significant effects (SMD = -0.12 ; 95% CI -0.54 to 0.29 and SMD = -0.13 ; 95% CI -0.36 to 0.10 , respectively). Regarding potential adverse effects, we found no significantly increased risk in patients receiving AO treatment (Fig. 4; RR = 2.53; 95% CI 0.59–10.87). Applying the fixed effects model, the increase of RR was significant, though (RR = 2.15; 95% CI 1.25–3.67). Risk assessment stratified by substance was not feasible, as the curcumin study did not report adverse effects in any of the groups. Visual inspection of the funnel plot did not reveal any risk of publication bias (Fig. 5).

Discussion

Summary of evidence. Only few RCTs investigated dietary interventions in patients with CP. The majority of them evaluated the efficacy of AO treatment with a special focus on pain relief. However, results are inconsistent, which might be caused by a heterogeneity in the study design in terms of interventions and study populations. Our meta-analysis does not support efficacy of such treatment, although prior meta-analyses found contradicting results.^{48–50} Yet these latter meta-analyses included studies that did not meet our meticulous eligibility criteria. In particular,

all of these meta-analyses also included non-randomized trials and did not apply any restrictions in terms of language, publication status, or type. In agreement with our findings, most international guidelines do not recommend the use of AOs for attenuation of pain. While some guidelines explicitly recommend against them,^{51,52} other guidelines do not either include any recommendation at all^{53–57} or provide such recommendation but point towards the low level of evidence.^{58–60} Rightly, the guideline for CP by the German Society for Digestive and Metabolic Diseases⁵¹ further argues that smoking is common among CP patients and that certain AO combinations, that is the combination of β -carotene with retinol or α -tocopherol, could even increase the risk of lung cancer in smokers.^{61,62} Considering the unclear benefit and the potential adverse effects of AOs at present, it appears legitimate to refrain from a recommendation for AO supplementation for attenuation of pain in CP patients.

Vitamin D supplementation in CP is another treatment option, which has been tested in RCTs.^{43–45} Both oral and intramuscular administrations are suited to treat vitamin D deficiency in CP patients, whereas weekly UVB tanning bed sessions are ineffective. Almost unanimously, international guidelines acknowledge the general risk of micronutrient deficiency in CP and recommend specific supplementation if indicated, however not routinely.^{51–54,56–60} For vitamin D supplementation, the guidelines by the German Society for Digestive and Metabolic Diseases⁵¹ and the Spanish Pancreatic Club⁵⁹ provide specific recommendations. Supplementation with calcidiol (= 25-hydroxyvitamin D) is preferred over other compounds, for example cholecalciferol (= vitamin D₃).⁵⁹ However, this recommendation is solely based on the theoretical benefit of higher polarity calcidiol and is not supported by RCTs, in which vitamin D sufficiency was achieved by supplementation of cholecalciferol. A statement regarding the preferred route of administration is not included in the Spanish recommendations. More evidence-based recommendations are provided in the Pan-European guidelines from the United European Gastroenterology.⁵² On the basis of the same trials, which were identified in this review, the authors likewise conclude that both oral supplementation and a single intramuscular injection are suitable to treat vitamin D deficiency and are considered to be of equal efficacy. Furthermore, a replacement of fat-soluble vitamins seems practical in patients with low serum levels, malabsorption, and poor dietary intake. To the best of our knowledge, other fat-soluble vitamins have not been investigated in RCTs. Therefore, data regarding efficacy and safety of such treatment are missing. In addition, relevant outcome parameters, other than blood vitamin levels, such as bone fractures or osteodensitometry were not included in the trials.

Regarding the efficacy of ONS, we found that only a single RCT⁴⁶ has tested the effect of such supplementation on nutritional status in CP patients: Singh *et al.* showed that 3-month supplementation with ONS improved nutritional status of malnourished patients with CP. Interestingly, it was also shown that an equal improvement could be achieved by dietary counseling. On the basis of these findings and the limited available evidence in this area, recommendations regarding the use of ONS are rare. Thus, ONS is reserved for those patients, in whom a combination of pancreatic enzyme replacement therapy and dietary modification failed to improve nutritional status.^{51,52,57,59} Nevertheless, the generalizability of this single study is limited, especially when treating CP patients in Western countries.

Secondly, the study by Singh *et al.*⁴⁶ is often taken as a basis to evaluate the efficacy of MCT supplementation in CP patients, as they used an MCT-enriched polymeric formula. As there are no RCTs that only tested for MCT supplementation, most international guidelines base their recommendations on the findings from this single study. Consequently, supplementation of MCTs is not recommended in general^{52,58} or should only be considered when adequate fat absorption cannot be achieved by pancreatic enzyme replacement therapy.^{51,57,59,60} These recommendations are further supported by the inferiority of MCTs over long-chain triglycerides shown in older, non-randomized studies^{63,64} and also by the poor taste and high costs of MCT supplements.^{57,59} Yet one must keep in mind that no studies exist that were designed to test exclusively the efficacy of MCTs for the treatment of CP. Consequently, evidence of MCT supplementation is limited, and recommendations should be regarded with caution.

Symbiotics supplementation in CP patients has only been tested in one RCT so far.⁴⁷ It failed to provide clear evidence for the benefit of symbiotics supplementation. Although biochemical parameters improved and bowel frequency was reduced after 3 months of supplementation, there was no clear benefit in nutritional status. Nevertheless, symbiotic treatment represents a rather novel approach for therapy of CP. Recent studies indicate that gastrointestinal dysbiosis is quite common in CP^{65,66} and that pancreatic exocrine function is an important host factor shaping the human intestinal microbiome.⁶⁷ Currently, the clinical benefit of such intervention remains elusive. In addition, this study did not analyze the composition of the intestinal microbiome and therefore failed to provide insights into the mechanistic effects of symbiotics supplementations.⁴⁷ Because of these limitations and the just recently widening understanding of interactions between microbiome and the pathogenesis of CP, current guidelines do not address dietary interventions that aim to modulate intestinal microbiota composition. Although probiotic prophylaxis aggravates severe acute pancreatitis,⁶⁸ dietary interventions with symbiotics seem to have favorable effects in many other chronic disorders^{69,70} and might be a feasible alternative to antibiotics, which are problematic in many ways and rather exacerbate than improve dysbiosis.⁷¹ In view of the deleterious effect of probiotics in acute pancreatitis,⁶⁸ no recommendation of their use in CP can presently be made before evidence from high-quality RCTs is available.

Finally, also the absence of RCTs on dietary interventions commonly recommended by guidelines for the treatment of CP needs to be discussed. For instance, there are conflicting recommendations regarding intake of dietary fiber. While some guidelines^{54,57,59} recommend a low fiber intake to avoid inhibition of digestive enzymes, both endogenously produced and supplemented ones,^{51,52,58,60} discourage from a general restriction. As a matter of fact, the effect of dietary fibers on nutritional status in CP patients has not been tested in RCTs, and current recommendations are solely based on evidence from low-level evidence studies.^{72,73} The difficult interpretation of these data underlines the need for well-designed RCTs, which could finally lead to less heterogeneous recommendations.

Limitations. Considering only findings from RCTs can be regarded as a limitation of this systematic review. However, it should be seen as a limitation by design. Instead of gathering all

available evidence for nutritional management of CP to derive evidence-based guidelines,^{51–60} this systematic review was specifically conducted to identify findings from RCTs. However, systematic identification of existing RCTs and subsequent contrasting of results with current guideline recommendations contributes to existing knowledge by revealing the lack of support for many of these recommendations. As it is widely accepted that RCTs provide the best scientific evidence for the efficacy of an intervention, this work highlights the relative weakness of these guideline recommendations.

Secondly, we cannot entirely rule out publication bias that might contribute to a paucity of RCTs on one specific topic. However, as many of the RCTs even published nonsignificant effects, this risk might be comparatively small. In addition, the funnel plot of RCTs testing the efficacy of AO treatment on pain did not reveal any risk of publication bias. Finally, as there is no recommendation for which we found strong evidence from RCTs, there is little risk that, at present, certain dietary interventions are supported by biased reporting of results.

The strength of published guidelines varies as well, because not all guidelines were generated in an evidence and consent-based way after a systematic search and assessment, which is done in S3 guidelines.⁷⁴

Lastly, we were only able to conduct a meta-analysis for AO treatment. Meta-analyses have great value in interpretation of clinical data, as they aggregate data from multiple studies on one specific research question leading to greater statistical power. Unfortunately, it was impossible to perform meta-analyses on other dietary interventions. However, one must keep in mind that also, results of meta-analyses should be considered with caution, especially when the number of included studies is limited and meaningful heterogeneity is present.

Conclusion. Nutritional management in CP remains challenging. As there is a lack of well-designed RCTs, recommendations can only be based on low-level evidence studies or expert opinion. Consequently, there is a wide room for interpretation, which can ultimately lead to conflicting guideline recommendations, which we have pointed out. Consumption of a balanced diet, meeting individual nutritional requirements, and respecting personal tolerance remain the cornerstone recommendations for prevention of malnutrition in CP. In case of an overt deficiency, a more goal-directed dietary intervention is indicated, and choice of treatment should be based on the form and severity of malnutrition. Unfortunately, highest level evidence is often missing and thus cannot endorse the best treatment option. Therefore, conduction of additional RCTs testing efficacy of dietary interventions is highly warranted.

Acknowledgments

This work was conducted as part of the joint research project “EnErGie” and is supported by the European Social Fund (ESF) [grants: ESF/14-BM-A55-0007/18, ESF/14-BM-A55-0008/18, ESF/14-BM-A55-0009/18, ESF/14-BM-A55-0010/18] and the Ministry of Education, Science and Culture of Mecklenburg-Vorpommern, Germany. It was further supported by the PePPP

consortium grant (ESF/14-BM-A55-45/16) and the RESPONSE project (BMBF 03ZZ0921E).

Open access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

References

- Gress TM, Müller-Pillasch F, Lerch MM *et al.* Balance of expression of genes coding for extracellular matrix proteins and extracellular matrix degrading proteases in chronic pancreatitis. *Z. Gastroenterol.* 1994; **32**: 221–5.
- Gress T, Müller-Pillasch F, Elsässer HP *et al.* Enhancement of transforming growth factor beta 1 expression in the rat pancreas during regeneration from caerulein-induced pancreatitis. *Eur. J. Clin. Invest.* 1994; **24**: 679–85.
- Dufour MC, Adamson MD. The epidemiology of alcohol-induced pancreatitis. *Pancreas* 2003; **27**: 286–90.
- Kereszturi E, Szmola R, Kukor Z *et al.* Hereditary pancreatitis caused by mutation-induced misfolding of human cationic trypsinogen: a novel disease mechanism. *Hum. Mutat.* 2009; **30**: 575–82.
- Lerch MM, Mayerle J, Aghdassi AA *et al.* Advances in the etiology of chronic pancreatitis. *Dig. Dis.* 2010; **28**: 324–9.
- Nitsche C, Simon P, Weiss FU *et al.* Environmental risk factors for chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *Dig. Dis.* 2011; **29**: 235–42.
- Maléth J, Balázs A, Pallagi P *et al.* Alcohol disrupts levels and function of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator to promote development of pancreatitis. *Gastroenterology* 2015; **148**: 427–39.e16.
- Mayerle J, Hoffmeister A, Werner J, Witt H, Lerch MM, Mössner J. Chronic pancreatitis—definition, etiology, investigation and treatment. *Dtsch. Arztebl. Int.* 2013; **110**: 387–93.
- Pezzilli R, Morselli-Labate AM, Frulloni L *et al.* The quality of life in patients with chronic pancreatitis evaluated using the SF-12 questionnaire: a comparative study with the SF-36 questionnaire. *Dig. Liver Dis.* 2006; **38**: 109–15.
- Mokrowiecka A, Pinkowski D, Malecka-Panas E, Johnson CD. Clinical, emotional and social factors associated with quality of life in chronic pancreatitis. *Pancreatol.* 2010; **10**: 39–46.
- Gastard J, Joubaud F, Farbos T *et al.* Etiology and course of primary chronic pancreatitis in Western France. *Digestion* 1973; **9**: 416–28.
- Miyake H, Harada H, Kunichika K, Ochi K, Kimura I. Clinical course and prognosis of chronic pancreatitis. *Pancreas* 1987; **2**: 378–85.
- Nojgaard C, Bendtsen F, Becker U, Andersen JR, Holst C, Matzen P. Danish patients with chronic pancreatitis have a four-fold higher mortality rate than the Danish population. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2010; **8**: 384–90.
- Everhart JE, Ruhl CE. Burden of digestive diseases in the United States part III: liver, biliary tract, and pancreas. *Gastroenterology* 2009; **136**: 1134–44.
- Hall TC, Garcea G, Webb M^{BA}, Al-Leswas D, Metcalfe MS, Dennison AR. The socio-economic impact of chronic pancreatitis: a systematic review. *J. Eval. Clin. Pract.* 2014; **20**: 203–7.
- Johnson CD, Williamson N, Janssen-van Solingen G *et al.* Psychometric evaluation of a patient-reported outcome measure in pancreatic exocrine insufficiency (PEI). *Pancreatol.* 2019; **19**: 182–90.
- El Kurdi B, Babar S, El Iskandarani M, Bataineh A *et al.* Factors that affect prevalence of small intestinal bacterial overgrowth in chronic pancreatitis: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Clin. Transl. Gastroenterol.* 2019; **10**: e00072.
- Hébuterne X, Hastier P, Péroux JL, Zeboudj N, Delmont JP, Rampal P. Resting energy expenditure in patients with alcoholic chronic pancreatitis. *Dig. Dis. Sci.* 1996; **41**: 533–9.

- 19 Regunath H, Shivakumar BM, Kurien A, Satyamoorthy K, Pai CG. Anthropometric measurements of nutritional status in chronic pancreatitis in India: comparison of tropical and alcoholic pancreatitis. *Indian J. Gastroenterol.* 2011; **30**: 78–83.
- 20 Marotta F, Labadarios D, Frazer L, Girdwood A, Marks IN. Fat-soluble vitamin concentration in chronic alcohol-induced pancreatitis. Relationship with steatorrhea. *Dig. Dis. Sci.* 1994; **39**: 993–8.
- 21 Klapdor S, Richter E, Klapdor R. Vitamin D status and per-oral vitamin D supplementation in patients suffering from chronic pancreatitis and pancreatic cancer disease. *Anticanc. Res.* 2012; **32**: 1991–8.
- 22 Duggan SN, Smyth ND, O'Sullivan M, Feehan S, Ridgway PF, Conlon KC. The prevalence of malnutrition and fat-soluble vitamin deficiencies in chronic pancreatitis. *Nutr. Clin. Pract.* 2014; **29**: 348–54.
- 23 Min M, Patel B, Han S *et al.* Exocrine pancreatic insufficiency and malnutrition in chronic pancreatitis: identification, treatment, and consequences. *Pancreas* 2018; **47**: 1015–8.
- 24 Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ* 2009; **339**: b2535.
- 25 Jadad AR, Moore RA, Carroll D *et al.* Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control. Clin. Trials* 1996; **17**: 1–12.
- 26 Moher D, Pham B, Jones A *et al.* Does quality of reports of randomised trials affect estimates of intervention efficacy reported in meta-analyses? *Lancet* 1998; **352**: 609–13.
- 27 Hartung J. An alternative method for meta-analysis. *Biom. J.* 1999; **41**: 901–16.
- 28 Hartung J, Knapp G. On tests of the overall treatment effect in meta-analysis with normally distributed responses. *Stat. Med.* 2001; **20**: 1771–82.
- 29 Hartung J, Knapp G. A refined method for the meta-analysis of controlled clinical trials with binary outcome. *Stat. Med.* 2001; **20**: 3875–89.
- 30 Sidik K, Jonkman JN. A simple confidence interval for meta-analysis. *Stat. Med.* 2002; **21**: 3153–9.
- 31 Sidik K, Jonkman JN. On constructing confidence intervals for a standardized mean difference in meta-analysis. *Commun. Stat. Simul. Comput.* 2003; **32**: 1191–203.
- 32 DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control. Clin. Trials* 1986; **7**: 177–88.
- 33 Gart JJ, Zweifel JR. On the bias of various estimators of the logit and its variance with application to quantal bioassay. *Biometrika* 1967; **54**: 181–7.
- 34 Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003; **327**: 557–60.
- 35 R Core Team. R: a language and environment for statistical computing. Vienna, Austria; 2019. Available from: URL: <https://www.R-project.org/>
- 36 Schwarzer G. meta: an R package for meta-analysis. *R News* 2007; **7**: 40–5.
- 37 Bhardwaj P, Garg PK, Maulik SK, Saraya A, Tandon RK, Acharya SK. A randomized controlled trial of antioxidant supplementation for pain relief in patients with chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 2009; **136**: 149–59.e2.
- 38 Siriwardena AK, Mason JM, Sheen AJ, Makin AJ, Shah NS. Antioxidant therapy does not reduce pain in patients with chronic pancreatitis: the ANTICIPATE study. *Gastroenterology* 2012; **143**: 655–63.e1.
- 39 Durgaprasad S, Pai CG, Alvres JF, Namitha S. A pilot study of the antioxidant effect of curcumin in tropical pancreatitis. *Indian J. Med. Res.* 2005; **122**: 315–8.
- 40 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.* 2019.
- 41 Kirk GR, White JS, McKie L *et al.* Combined antioxidant therapy reduces pain and improves quality of life in chronic pancreatitis. *J. Gastrointest. Surg.* 2006; **10**: 499–503.
- 42 Dhingra R, Singh N, Sachdev V, Upadhyay AD, Saraya A. Effect of antioxidant supplementation on surrogate markers of fibrosis in chronic pancreatitis: a randomized, placebo-controlled trial. *Pancreas* 2013; **42**: 589–95.
- 43 Bang UC, Matzen P, Benfield T, Beck Jensen J-E. 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**: 376–82.
- 44 Bang UC, Brandt L, Benfield T, Jensen J-EB. 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**: 1213–8.
- 45 Reddy SVB, Ramesh V, Bhatia E. Double blind randomized control study of intramuscular vitamin D3 supplementation in tropical calcific pancreatitis. *Calcif. Tissue Int.* 2013; **93**: 48–54.
- 46 Singh S, Midha S, Singh N, Joshi YK, Garg PK. Dietary counseling versus dietary supplements for malnutrition in chronic pancreatitis: a randomized controlled trial. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2008; **6**: 353–9.
- 47 Dos Santos PQ, Guedes JC, de Jesus RP, Santos RRD, Fiacconne RL. Effects of using symbiotics in the clinical nutritional evolution of patients with chronic pancreatitis: study prospective, randomized, controlled, double blind. *Clin. Nutr. ESPEN* 2017; **18**: 9–15.
- 48 Cai G-H, Huang J, Zhao Y *et al.* Antioxidant therapy for pain relief in patients with chronic pancreatitis: systematic review and meta-analysis. *Pain Phys.* 2013; **16**: 521–32.
- 49 Rustagi T, Njei B. Antioxidant therapy for pain reduction in patients with chronic pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Pancreas* 2015; **44**: 812–8.
- 50 Zhou D, Wang W, Cheng X, Wei J, Zheng S. Antioxidant therapy for patients with chronic pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Clin. Nutr.* 2015; **34**: 627–34.
- 51 Hoffmeister A, Mayerle J, Beglinger C *et al.* English language version of the S3-consensus guidelines on chronic pancreatitis: definition, aetiology, diagnostic examinations, medical, endoscopic and surgical management of chronic pancreatitis. *Z. Gastroenterol.* 2015; **53**: 1447–95.
- 52 Löhr JM, Dominguez-Munoz E, Rosendahl J *et al.* United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU). *United Eur Gastroenterol J* 2017; **5**: 153–99.
- 53 ASPEN Board of Directors and the Clinical Guidelines Task Force. Guidelines for the use of parenteral and enteral nutrition in adult and pediatric patients. *JPEN. J. Parenter. Enteral Nutr.* 2002; **26**: 1SA–38SA.
- 54 Gheorghe C, Seicean A, Saftoiu A *et al.* Romanian guidelines on the diagnosis and treatment of exocrine pancreatic insufficiency. *J. Gastrointest. Liver Dis.* 2015; **24**: 117–23.
- 55 Ito T, Ishiguro H, Ohara H *et al.* Evidence-based clinical practice guidelines for chronic pancreatitis 2015. *J. Gastroenterol.* 2016; **51**: 85–92.
- 56 Smith RC, Smith SF, Wilson J *et al.* Summary and recommendations from the Australasian guidelines for the management of pancreatic exocrine insufficiency. *Pancreatol.* 2016; **16**: 164–80.
- 57 Arvanitakis M, Ockenga J, Bezmarevic M *et al.* ESPEN guideline on clinical nutrition in acute and chronic pancreatitis. *Clin. Nutr.* 2020; **39**: 612–31.
- 58 Frulloni L, Falconi M, Gabbriellini A *et al.* Italian consensus guidelines for chronic pancreatitis. *Dig. Liver Dis.* 2010; **42**: S381–406.
- 59 de Madaria E, Abad-González A, Aparicio JR *et al.* The Spanish Pancreatic Club's recommendations for the diagnosis and

- treatment of chronic pancreatitis: part 2 (treatment). *Pancreatology* 2013; **13**: 18–28.
- 60 Delhaye M, van Steenberghe W, Csemeli E *et al.* Belgian consensus on chronic pancreatitis in adults and children: statements on diagnosis and nutritional, medical, and surgical treatment. *Acta Gastroenterol. Belg.* 2014; **77**: 47–65.
- 61 The Alpha-Tocopherol, Beta Carotene Cancer Prevention Study Group. The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. *N. Engl. J. Med.* 1994; **330**: 1029–35.
- 62 Omenn GS, Goodman GE, Thornquist MD *et al.* Effects of a combination of beta carotene and vitamin A on lung cancer and cardiovascular disease. *N. Engl. J. Med.* 1996; **334**: 1150–5.
- 63 Caliani S, Benini L, Bonfante F, Brentegani MT, Fioretta A, Vantini I. Pancreatic extracts are necessary for the absorption of elemental and polymeric enteral diets in severe pancreatic insufficiency. *Scand. J. Gastroenterol.* 1993; **28**: 749–52.
- 64 Caliani S, Benini L, Sembenini C, Gregori B, Carnielli V, Vantini I. Medium-chain triglyceride absorption in patients with pancreatic insufficiency. *Scand. J. Gastroenterol.* 1996; **31**: 90–4.
- 65 Capurso G, Signoretti M, Archibugi L, Stigliano S, Delle FG. Systematic review and meta-analysis: small intestinal bacterial overgrowth in chronic pancreatitis. *United Eur Gastroenterol J* 2016; **4**: 697–705.
- 66 Akshintala VS, Talukdar R, Singh VK, Goggins M. The gut microbiome in pancreatic disease. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2019; **17**: 290–5.
- 67 Frost F, Kacprowski T, Rühlemann M *et al.* Impaired exocrine pancreatic function associates with changes in intestinal microbiota composition and diversity. *Gastroenterology* 2019; **156**: 1010–5.
- 68 Besselink MGH, van Santvoort HC, Buskens E *et al.* Probiotic prophylaxis in predicted severe acute pancreatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008; **371**: 651–9.
- 69 Usami M, Miyoshi M, Kanbara Y *et al.* Effects of perioperative synbiotic treatment on infectious complications, intestinal integrity, and fecal flora and organic acids in hepatic surgery with or without cirrhosis. *JPEN. J. Parenter. Enteral Nutr.* 2011; **35**: 317–28.
- 70 Rossi M, Johnson DW, Morrison M *et al.* SYNbiotics Easing Renal failure by improving Gut microbiology (SYNERGY): a randomized trial. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2016; **11**: 223–31.
- 71 Francino MP. Antibiotics and the human gut microbiome: dysbioses and accumulation of resistances. *Front. Microbiol.* 2015; **6**: 1543.
- 72 Isaksson G, Lundquist I, Ihse I. Effect of dietary fiber on pancreatic enzyme activity in vitro. *Gastroenterology* 1982; **82**: 918–24.
- 73 Dutta SK, Hlasko J. Dietary fiber in pancreatic disease: effect of high fiber diet on fat malabsorption in pancreatic insufficiency and in vitro study of the interaction of dietary fiber with pancreatic enzymes. *Am. J. Clin. Nutr.* 1985; **41**: 517–25.
- 74 Hoffmeister A, Mayerle J, Beglinger C *et al.* S3-Leitlinie Chronische Pankreatitis: Definition, Ätiologie, Diagnostik, konservative, interventionell endoskopische und operative Therapie der chronischen Pankreatitis. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS). *Z. Gastroenterol.* 2012; **50**: 1176–224.



Malnutrition Is Highly Prevalent in Patients With Chronic Pancreatitis and Characterized by Loss of Skeletal Muscle Mass but Absence of Impaired Physical Function

Mats L. Wiese¹, Simone Gärtner¹, Nele von Essen¹, Julia Doller¹, Fabian Frost¹, Quang Trung Tran^{1,2}, Frank Ulrich Weiss¹, Fatuma Meyer³, Luzia Valentini³, Leif-A. Garbe⁴, Cornelia C. Metges⁵, Karen Bannert⁶, Lea Franziska Sautter⁶, Luise Ehlers⁶, Robert Jaster⁶, Georg Lamprecht⁶, Antje Steveling¹, Markus M. Lerch^{1,7} and Ali A. Aghdassi^{1*}

OPEN ACCESS

Edited by:

Luca Frulloni,
University of Verona, Italy

Reviewed by:

Tsukasa Ikeura,
Kansai Medical University, Japan
József Maléth,
University of Szeged, Hungary

*Correspondence:

Ali A. Aghdassi
ali.aghdassi@med.uni-greifswald.de

Specialty section:

This article was submitted to
Clinical Nutrition,
a section of the journal
Frontiers in Nutrition

Received: 04 March 2022

Accepted: 09 May 2022

Published: 01 June 2022

Citation:

Wiese ML, Gärtner S, von Essen N, Doller J, Frost F, Tran QT, Weiss FU, Meyer F, Valentini L, Garbe L-A, Metges CC, Bannert K, Sautter LF, Ehlers L, Jaster R, Lamprecht G, Steveling A, Lerch MM and Aghdassi AA (2022) Malnutrition Is Highly Prevalent in Patients With Chronic Pancreatitis and Characterized by Loss of Skeletal Muscle Mass but Absence of Impaired Physical Function. *Front. Nutr.* 9:889489. doi: 10.3389/fnut.2022.889489

¹ Department of Medicine A, University Medicine Greifswald, Greifswald, Germany, ² Department of Internal Medicine, Hue University of Medicine and Pharmacy, Hue, Vietnam, ³ Institute of Evidence-Based Dietetics (NIED), University of Applied Sciences Neubrandenburg, Neubrandenburg, Germany, ⁴ Department of Agriculture and Food Sciences, University of Applied Sciences Neubrandenburg, Neubrandenburg, Germany, ⁵ Institute of Nutritional Physiology "Oskar Kellner", Research Institute for Farm Animal Biology (FBN), Dummerstorf, Germany, ⁶ Department of Medicine II, Division of Gastroenterology, Rostock University Medical Center, Rostock, Germany, ⁷ Ludwig Maximilian University Hospital, Ludwig Maximilian University of Munich, Munich, Germany

Background/Aims: Patients with chronic pancreatitis (CP) have an increased risk of malnutrition, a condition linked to reduced muscle mass and physical performance. We have investigated the risk factors, phenotypic presentation, and health implications associated with malnutrition in CP.

Materials and Methods: In a multicenter cross-sectional study we recruited patients with confirmed CP and healthy volunteers as a control group. Malnutrition was diagnosed according to the criteria proposed by the Global Leadership Initiative on Malnutrition. We performed detailed examinations of body composition and physical function as well as testing of routine blood parameters and markers of inflammation.

Results: We included 66 patients [mean (\pm SD) age: 56.0 (\pm 14.5) years; 51 males] and an equal number of age- and sex-matched controls. Moderate malnutrition was diagnosed in 21% ($n = 14$) and severe malnutrition in 42% ($n = 28$) of patients. Besides weight loss malnourished patients showed lower fat and skeletal muscle mass compared to both non-malnourished subjects and healthy controls. Only in severe malnutrition, blood parameters reflected elevated inflammation and reduced muscle reserves. Handgrip strength in patients did not differ by nutritional status but there was a significant correlation ($\rho = 0.705$, $p < 0.001$) with skeletal muscle mass. Although 20 patients (30%) had pathologically reduced skeletal muscle mass, only two individuals (3%) had sarcopenia with concomitantly reduced handgrip strength.

Conclusion: Malnutrition is a frequent complication of CP characterized by loss of skeletal muscle mass. As this condition becomes evident only at an advanced stage,

regular testing for altered body composition is recommended. Suitable biomarkers and the link between loss of muscle mass and physical function require further investigation.

Clinical Trial Registration: [<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04474743>], identifier [NCT04474743].

Keywords: malnutrition, chronic pancreatitis, sarcopenia, GLIM, handgrip strength

INTRODUCTION

Chronic pancreatitis (CP) is a fibro-inflammatory disease of the pancreas characterized by a gradual decline of pancreatic exocrine and endocrine function secondary to progressive fibrosis (1, 2). This loss of pancreatic function imposes a significant risk to the patient's nutritional status as nutrient digestion and uptake will eventually become compromised. As a consequence, malnutrition is a common complication of CP which is associated with increased morbidity and mortality (3, 4).

In the past, different parameters have been applied to define a state of malnutrition in CP, not always mutually interchangeable because they refer to different nutrition concepts. For instance, when diagnosed by body mass index (BMI), reported prevalence ranges from 8 to 39% (5, 6). When considering fat-soluble vitamin deficiency numbers vary even more, from 1 to 35% and from 33 to 87% for vitamin A (4, 7–9) and vitamin D (4, 8, 9), respectively. Use of these inconsistent definitions hampers both an accurate estimation of the prevalence and the identification of risk factors associated with malnutrition in CP. Moreover, the health consequences of malnutrition, for instance its relation with sarcopenia and disease prognosis, are not well studied (10, 11).

Assessment of nutritional status based on BMI alone has limitations and is nowadays considered inadequate to assess nutritional status in patients with CP (2, 12). Low muscle mass, which has been linked to adverse health outcome in various disease states, is now commonly included in diagnostic criteria for malnutrition (13). However, clear recommendations on suitable methods and parameters to define this condition in patients with CP are still missing. In consequence, diagnosis of malnutrition, especially at an early stage, remains challenging for the clinician and initiation of nutrition therapy may be delayed.

In 2018, the Global Leadership Initiative on Malnutrition (GLIM) for the first time published global consensus criteria for the diagnosis of malnutrition in clinical settings (14). Application of these criteria could harmonize research on malnutrition in CP and thereby add to filling the above-mentioned research gaps. To the best of our knowledge, this is the first study to prospectively apply the GLIM criteria in a cohort of patients with CP. It comprises a detailed characterization of nutritional status in patients with CP. By additionally examining the risk factors, phenotypic presentation, and health implications associated with malnutrition, we aim to provide guidance for daily clinical practice.

Abbreviations: BMI, body mass index; COPPS, Chronic Pancreatitis Prognosis Score; CP, chronic pancreatitis; CRP, C-reactive protein; EPI, exocrine pancreatic insufficiency; GLIM, Global Leadership Initiative on Malnutrition; SMM, skeletal muscle mass; SMMI, skeletal muscle mass index.

MATERIALS AND METHODS

Study Design and Population

In this multicentric cross-sectional prospective study, patients with chronic pancreatitis were enrolled at University Medicine Greifswald and Rostock University Medical Center, two tertiary referral centers in Northeast Germany. As a control group, healthy volunteers were recruited from the general public in the city of Neubrandenburg, which is located in the same region. Recruitment took place between October 2018 and September 2021. The study was approved by the respective Local Institutional Review Boards (internal registration numbers: A 2018-0129, BB 155/18, HSNB/AL/143/18) and registered at clinicaltrials.gov (NCT04474743). All methods were carried out in accordance with the relevant guidelines and regulations (Declaration of Helsinki).

All patients 18 years or older with chronic pancreatitis confirmed by imaging modality, based on either endoscopic ultrasound, computed tomography, or magnetic resonance imaging with magnetic resonance cholangiopancreatography and/or histology were screened for study participation. Patients were considered eligible if none of the following exclusion criteria was met: (1) diagnosis of a malignant disease within the last 3 years, (2) pregnancy or lactation, (3) concomitant other severe chronic gastrointestinal disease, including liver cirrhosis, or (4) relevant cognitive and/or physical restraints. Healthy volunteers by definition had to be free of acute or chronic disease. In addition, weight stability within the last 6 months, a BMI between 18.5 and 34.9 kg/m² and a good state of health and performance, equivalent to an Eastern Cooperative Oncology Group Status of 0, were mandatory in this group.

Data Collection

Clinical and Patient Data

Personal and disease-related data were obtained by standardized interview or extracted from the patient files. Disease severity was graded using Chronic Pancreatitis Prognosis Score (COPPS), a validated scoring system to predict short-term prognosis in patients with CP (15). For assessment of exocrine pancreatic function, we measured levels of fecal elastase-1 in all patients. The established cut-off of 200 µg/g was set to define exocrine insufficiency, with values below 100 µg/g indicating severe impairment. Pancreatogenic diabetes was diagnosed based on the presence of major and minor criteria as suggested by Ewald and Bretzel (16). Dietary intake was assessed by a validated semi-quantitative food frequency questionnaire (17) inquiring patients' food consumption of the 4 weeks prior to hospital attendance. The short form of the International Physical Activity

Questionnaire (18) was used to determine physical activity during the last 7 days preceding attendance.

Physical Examination and Blood Testing

Anthropometric measurements were performed in patients and controls following a standardized protocol with quality assurance across centers and included the following parameters: body weight and height, waist, hip and mid-upper arm circumference as well as triceps skinfold thickness. At all study centers, body composition was analyzed with the seca mBCA 515 (seca, Hamburg, Germany), an eight-electrode, phase-sensitive, segmental bioelectrical impedance analysis (BIA) device. Handgrip strength was tested employing the Jamar Plus+ Digital Hand Dynamometer (Patterson Medical, Warrenville, IL, United States). Three measurements were taken with the patients seated, the elbow in 90° flexion, and the wrist in a neutral position using their dominant hand. The maximum value of the three attempts was considered for analysis. For additional assessment of physical performance, patients and controls completed 4-m gait speed test. Blood samples were drawn from all subjects. Besides routine blood parameters, we determined markers associated with inflammation or nutritional status.

Diagnosis of Malnutrition and Sarcopenia

Malnutrition was diagnosed according to the GLIM criteria. A detailed report of the criteria is provided elsewhere (14). Briefly, the diagnosis of malnutrition according to GLIM requires the combination of at least one phenotypic and one etiologic criterion. Because CP is characterized by recurrent inflammatory episodes, the etiologic criterion of inflammation was considered present in all patients. Phenotypic criteria were used for severity grading into moderate and severe malnutrition. For BMI and weight loss, the thresholds as suggested by GLIM were applied. Because of absence of established cut-offs for total skeletal muscle mass (SMM) for delineation of malnutrition assessed by BIA, we referred to device-specific reference values obtained from a sample of healthy blood donors aged 18–65 years and representative for the German population (19). Sex-specific thresholds for skeletal muscle mass index (SMMI), i.e., SMM divided by height², were defined as mean minus one standard deviation (φ : 6.68 kg/m², σ : 8.97 kg/m²) or mean minus two standard deviations (φ : 5.86 kg/m², σ : 8.14 kg/m²) for moderate and severe malnutrition, respectively.

Sarcopenia was diagnosed according to the European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (EWGSOP2) criteria (20). For confirmation of sarcopenia in patients with reduced handgrip strength (φ : <16 kg, σ : <27 kg) the same cut-offs for SMM as for diagnosis of severe malnutrition were applied. Sarcopenia was defined severe in patients slower than 0.8 m/s in the 4-m gait speed test.

Statistical Analysis

Descriptive data is presented as mean (\pm SD) or median (IQR) for normally and non-normally distributed continuous variables, respectively; categorical data is presented as n (%). To compare continuous variables between groups, two-tailed *t*-test or Mann-Whitney-*U* test were employed as indicated by the

distribution of the data tested. Chi-squared test or Fisher's exact test were used to examine differences in categorical variables. Spearman's correlation coefficient was calculated to measure the strength and direction of association between SMMI and handgrip strength. A *p*-value of less than 0.05 was defined as statistically significant. For comparison between patients and healthy controls, subjects were matched by age and sex in a 1:1 ratio for each nutritional status subgroup. All statistical analyses were performed using IBM SPSS Statistics for Windows, version 27 (IBM Corp., Armonk, NY, United States). For matching and graphical visualization of results we employed R software (R Core Team, Vienna, Austria) for statistical computing (version 4.1.0) (21).

RESULTS

Patient Selection and Characteristics

A total of 80 patients with definite CP and 94 healthy controls were prospectively recruited for this study. Subjects with incomplete data or detection of an *a priori* exclusion criterion after study enrollment were excluded from the analyses. Among the remaining 66 patients, 42 (64%) were malnourished, with 28 (42%) having severe and 14 (21%) moderate malnutrition. **Table 1** summarizes key patient characteristics stratified by nutritional status.

Nutritional status was independent of age, sex, or any etiologic risk factor. Moreover, the percentage of outpatients was similar among the three groups. While there was also no relation to continued alcohol consumption, ongoing nicotine abuse, although statistically non-significant, tended to be more common in malnourished patients, especially in those with a severe grade ($p = 0.054$). Malnutrition was neither associated with pancreatic exocrine nor endocrine function ($p = 0.525$ and $p = 0.713$, respectively). We saw a similar prevalence of exocrine pancreatic insufficiency (EPI), between malnourished and non-malnourished patients and the same applied to severe exocrine impairment. In addition, there were no significant differences regarding the percentage of patients on pancreatic enzyme replacement therapy. Approximately, one in three patients had not received pancreatic enzyme replacement therapy before diagnosis of EPI but numbers were comparable between malnourished and non-malnourished subjects. Having had pancreatic surgery and treatment with opioids were not linked with nutritional status either.

Significant associations with nutritional status were seen with disease severity and duration. While 50% of non-malnourished patients had COPPS A, the majority of moderately and severely malnourished patients (71 and 86%, respectively) were classified as COPPS B or C ($p = 0.015$). Severe malnutrition was more common in patients with disease duration of 12 months or less. Among severely malnourished subjects, 64% had received diagnosis of CP within the last year as compared to 38% ($p = 0.054$) and 21% ($p = 0.009$) in non- and moderately malnourished subjects, respectively.

Finally, malnutrition diagnosis was significantly associated with a positive screening result on the NRS-2002 ($p = 0.001$).

TABLE 1 | Demographic and clinical characteristics of patients with chronic pancreatitis stratified by nutritional status.

	No malnutrition (n = 24)	Moderate malnutrition (n = 14)	Severe malnutrition (n = 28)	
Age, years ^a	53.5 (±15.9)	56.4 (±13.8)	58.1 (±13.8)	
Male, n (%)	16 (67)	12 (86)	23 (82)	
Outcare treatment, n (%)	16 (67)	8 (57)	14 (50)	
Etiological risk factors, n (%)				
Alcohol	8 (33)	5 (36)	14 (50)	
Nicotine	13 (54)	9 (64)	20 (71)	
Autoimmune	–	1 (7)	2 (7)	
Idiopathic	16 (67)	8 (57)	12 (43)	
Genetic risk factors	6 (25)	5 (36)	6 (21)	
Continued substance abuse, n (%)				
Alcohol	7 (29)	5 (36)	10 (36)	
Nicotine	9 (38)	5 (36)	18 (64)	
Exocrine pancreatic insufficiency, n (%)	9 (38)	7 (50)	15 (54)	
Fecal elastase <100 µg/g	6 (25)	3 (21)	13 (46)	
Untreated	3 (33)	3 (43)	5 (33)	
Pancreatic enzyme replacement therapy, n (%)	9 (38)	8 (57)	16 (57)	
Endocrine pancreatic insufficiency, n (%)	4 (17)	–	5 (18)	
Pancreatic surgery, n (%)	3 (13)	2 (14)	5 (18)	
Endoscopic intervention, n (%)	5 (21)	6 (43)	10 (36)	
Opioid treatment, n (%)	3 (13)	–	6 (21)	
NRS Pain (0–10) ^b	3 (5)	0 (3)	2.5 (6)	†
Diagnosis within last 12 months, n (%)	9 (38)	3 (21)	18 (64)	#
COPPS, n (%)				
A	12 (50)	4 (29)	4 (14)	* ‡
B	11 (46)	8 (57)	16 (57)	
C	1 (4)	2 (14)	8 (29)	
NRS-2002 ≥3, n (%)	1 (4)	3 (21)	15 (54)	* ‡ #

COPPS, Chronic Pancreatitis Prognosis Score; NRS-2002, Nutritional Risk Screening 2002; NRS Pain, Numeric rating scale for pain: 0 = no pain, 10 = worst imaginable pain (within past 7 days).

^aData is presented as mean (±SD);

^bData is presented as median (IQR).

Differences between groups were tested using Chi-squared test or Fisher's exact test for categorical variables and two-tailed t-test for or Mann-Whitney-U test for continuous variables.

*Indicates significant difference between patients with and without malnutrition, $p < 0.05$.

†Indicates significant difference between patients without malnutrition and with moderate malnutrition, $p < 0.05$.

‡Indicates significant difference between patients without malnutrition and with severe malnutrition, $p < 0.05$.

#Indicates significant difference between patients with moderate and with severe malnutrition, $p < 0.05$.

However, there was no difference between moderately and non-malnourished patients ($p = 0.132$). Overall, the NRS-2002 showed high specificity (96%) but low sensitivity (43%) for detection of malnutrition.

Prevalence of Etiologic and Phenotypic Criteria

The prevalence of etiologic and phenotypic criteria for malnutrition according to GLIM differed between groups with no, moderate, or severe malnutrition (Table 2). Malnourished patients reported reduced food intake more often than non-malnourished subjects. Frequencies of food intake being 50% or less of energy requirements as well as any reduced intake for longer than 2 weeks varied by nutritional status ($p = 0.002$ and $p = 0.012$, respectively). By contrast, neither the presence of chronic gastrointestinal conditions adversely impacting food assimilation or absorption, nor the state of acute disease or injury differed significantly

between these three groups ($p = 0.727$ and $p = 0.116$, respectively).

In addition, the patterns of phenotypic GLIM criteria were slightly different between grades of malnutrition. Moderate malnutrition was primarily characterized by reduced muscle mass and – to a lesser extent – by weight loss (86 and 29% of patients, respectively) while low body mass index was not found in any patient. Contrary to this, reduced muscle mass and weight loss were similarly distributed in severe malnutrition (71% of patients). Additionally, 18 and 14% of severely malnourished patients presented with moderately or severely lowered BMI, respectively.

Anthropometric Parameters and Body Composition

There were distinct differences in both anthropometric and body composition parameters between malnourished and non-malnourished patients (Figure 1). Non-malnourished patients

TABLE 2 | Prevalence of etiologic and phenotypic GLIM criteria among patients with chronic pancreatitis.

	No malnutrition (n = 24)	Moderate malnutrition (n = 14)	Severe malnutrition (n = 28)	p-value [§]
Etiologic criteria				
<i>Reduced food intake or assimilation</i>				
≤50% of energy requirements for longer than 1 week	3 (13)	3 (21)	16 (57)	0.002
Any reduction for longer than 2 weeks	3 (13)	2 (14)	13 (46)	0.012
Chronic gastrointestinal condition adversely impacting food assimilation or absorption	9 (38)	7 (50)	12 (43)	0.727
<i>Disease burden/inflammation</i>				
Acute disease/injury	2 (8)	3 (21)	9 (32)	0.116
Chronic disease-related	24 (100)	14 (100)	28 (100)	–
Phenotypic criteria				
<i>Low body mass index, n (%)¹</i>				
N/A	24 (100)	14 (100)	19 (68)	0.085
Moderate	–	–	5 (18)	
Severe	–	–	4 (14)	
<i>Weight loss, n (%)²</i>				
N/A	24 (100)	10 (71)	6 (21)	<0.001
Moderate	–	4 (29)	2 (7)	
Severe	–	–	20 (71)	
<i>Reduced muscle mass, n (%)³</i>				
N/A	24 (100)	2 (14)	5 (18)	<0.001
Moderate	–	12 (86)	3 (11)	
Severe	–	–	20 (71)	

[§]Differences between groups of nutritional status were tested using Chi-squared test or Fisher's exact test, respectively.

[†]Differences between patients with moderate and severe malnutrition were tested using Fisher's exact test.

¹Moderate: <20 kg/m² if age >70 years or 22 kg/m² if age ≥70 years; severe: <18.5 kg/m² if age >70 years or 20 kg/m² if age ≥70 years.

²Moderate: 5–10% within the past 6 months, or 10–20% beyond 6 months; severe: >10% within the past 6 months, or >20% beyond 6 months.

³Moderate: Skeletal muscle mass index <8.97 kg/m² if male or, <6.68 kg/m² if female; severe: Skeletal muscle mass index <8.14 kg/m² if male, or <5.86 kg/m².

presented an incipient obesity phenotype characterized by a higher BMI, fat mass index, and waist circumference than age- and sex-matched controls. On the other hand, malnourished patients were characterized by lower fat reserves and reduced muscle mass compared to non-malnourished subjects. In severely malnourished patients, almost all anthropometric and body composition parameters differed from healthy controls. By contrast, in moderately malnourished patients only hip and mid upper arm circumference as well as phase angle were diminished (**Supplementary Table 1**). Although almost all anthropometric and body composition parameters could distinguish between malnourished and non-malnourished patients, only waist and hip circumference as well as SMMI significantly differed in moderate and severe malnutrition (**Table 3**).

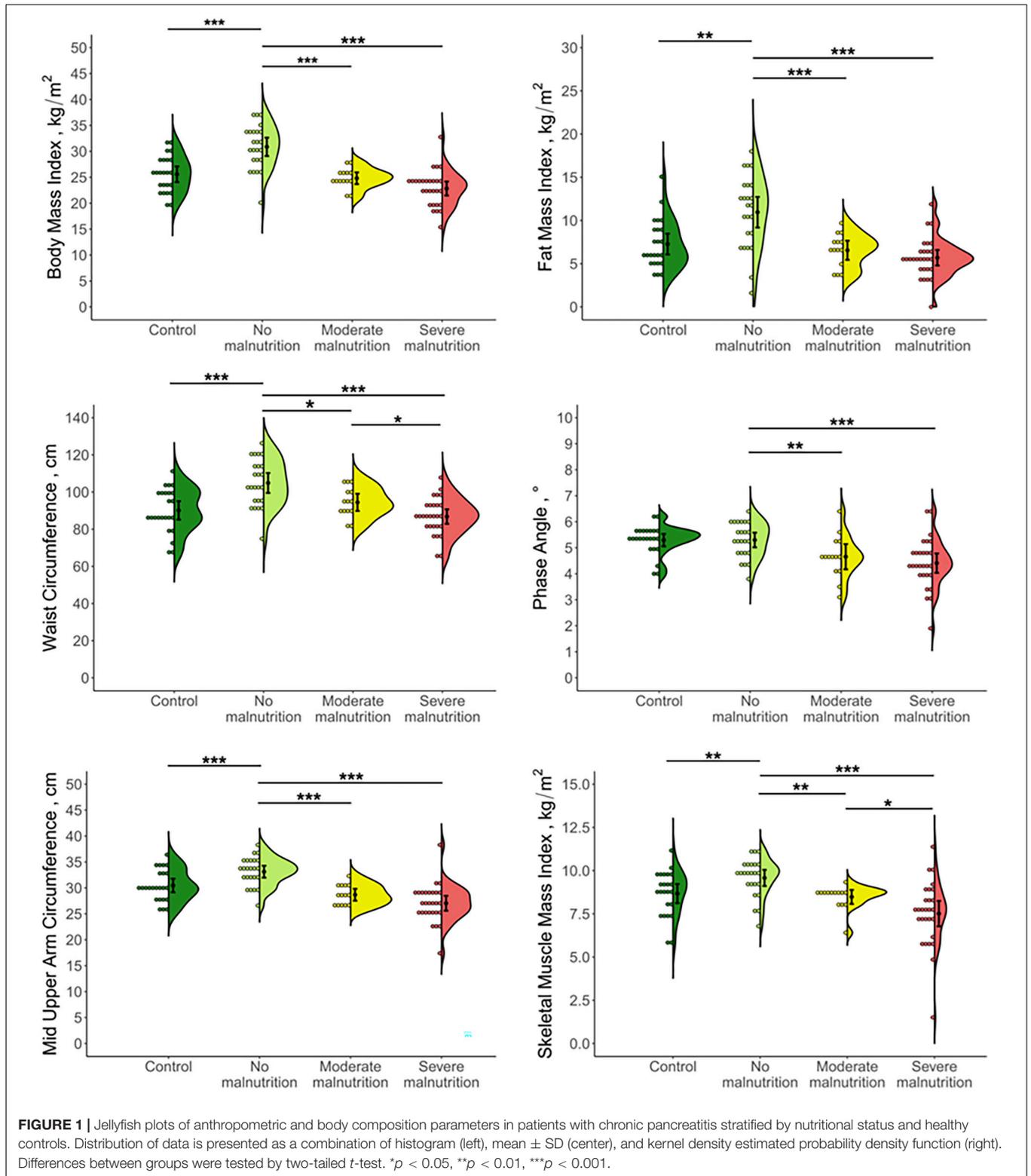
Muscle Strength and Sarcopenia

No differences in handgrip strength were found between the different groups of our study cohort. Only in malnourished patients, handgrip strength was reduced in comparison to healthy controls [mean (±SD): 38.0 (±11.9) kg vs. 44.8 (±13.1) kg, $p = 0.014$]. While muscle strength of moderately malnourished patients was similar to controls [mean (±SD): 42.1 (±8.6) kg vs. 44.6 (±13.1) kg, $p = 0.556$], a significant reduction was seen for severely malnourished subjects [mean (±SD): 35.9 (±12.9) kg vs. 44.9 (±14.0) kg, $p = 0.016$]. There was a significant

correlation ($\rho = 0.705$, $p < 0.001$) between SMMI and handgrip strength in patients with CP. Only the latter inversely correlated with age ($r = -0.37$, $p = 0.006$). Although 20 subjects (30%) had SMM below the cut-off for sarcopenia, only two patients (3%) showed concomitantly reduced handgrip strength and were thus diagnosed with sarcopenia (**Figure 2**). In both subjects, sarcopenia was not graded as severe indicated by normal gait speed (>0.8 m/s).

Blood Parameters

When we compared findings of routine blood parameters in CP patients with different stages of malnutrition including C-reactive protein (CRP), interleukins 6 and 1 β as well as tumor necrosis factor α (**Table 4**), we found that only two routine parameters significantly differed between malnourished and non-malnourished patients: While mean corpuscular volume was higher in malnourished patients, levels of cholinesterase were reduced ($p = 0.026$ and $p < 0.001$, respectively). These differences essentially resulted from deviations between severely and non-malnourished subjects. However, there was a trend toward lower levels of cholinesterase in moderately malnourished patients ($p = 0.088$). In the subgroups of severely and non-malnourished individuals, further differences were observed for several other blood markers. While levels of creatinine, blood urea nitrogen and uric acid were reduced,



we found elevated mean corpuscular volume in patients with severe malnutrition. Furthermore, lower concentrations of mean corpuscular hemoglobin and uric acid distinguished severe from moderate grade malnutrition. Regarding serum markers for

inflammation, we only detected a significant elevation of CRP in patients with severe malnutrition. However, this marker was not useful for identification of individuals with only moderate malnutrition when compared to CP patients without nutritional

TABLE 3 | Comparison of anthropometric parameters and body composition in patients with chronic pancreatitis stratified by nutritional status.

	No malnutrition (n = 24)	Moderate malnutrition (n = 14)	Severe malnutrition (n = 28)	
Body weight, kg	92.3 (±11.5)	77.3 (±9.3)	67.8 (±13.7)	*†‡#
Waist circumference, cm	104.9 (±12.7)	94.5 (±8.0)	86.8 (±10.1)	*†‡#
Hip circumference, cm	107.8 (±10.8)	97.6 (±4.1)	92.2 (±6.5)	*†‡#
Waist-to-Hip ratio	0.98 (±0.11)	0.97 (±0.06)	0.94 (±0.08)	
Mid upper arm circumference, cm	33.1 (±2.7)	28.7 (±2.0)	27.0 (±3.7)	*†‡
Triceps skinfold thickness, mm	25.2 (±8.4)	14.5 (±3.5)	13.8 (±6.0)	*†‡
Body mass index, kg/m ²	30.9 (±4.2)	24.8 (±2.0)	22.8 (±3.5)	*†‡
Fat mass index, kg/m ²	11.0 (±4.2)	6.6 (±1.9)	5.7 (±2.3)	*†‡
Fat free mass index, kg/m ²	19.9 (±2.0)	18.3 (±1.8)	17.1 (±2.8)	*†‡
Skeletal muscle mass index, kg/m ²	9.6 (±1.1)	8.5 (0.7)	7.5 (±1.9)	*†‡#
Phase angle, °	5.3 (±0.7)	4.7 (±0.8)	4.4 (±1.0)	*†‡
Total body water, l	44.4 (±6.3)	41.9 (±5.0)	37.5 (±8.7)	*‡
Extracellular body water, l	19.5 (±2.6)	18.6 (±2.8)	17.2 (±3.3)	*‡
Extracellular to total body water ratio ^a	0.43 (0.04)	0.45 (0.04)	0.45 (0.05)	

All data is presented as mean (±SD) unless indicated otherwise.

^aData is presented as median (IQR).

Differences between groups were tested using two-tailed t-test for or Mann-Whitney-U test for normally and non-normally distributed data, respectively.

*Indicates significant difference between patients with and without malnutrition, $p < 0.05$.

†Indicates significant difference between patients without malnutrition and with moderate malnutrition, $p < 0.05$.

‡Indicates significant difference between patients without malnutrition and with severe malnutrition, $p < 0.05$.

#Indicates significant difference between patients with moderate and with severe malnutrition, $p < 0.05$.

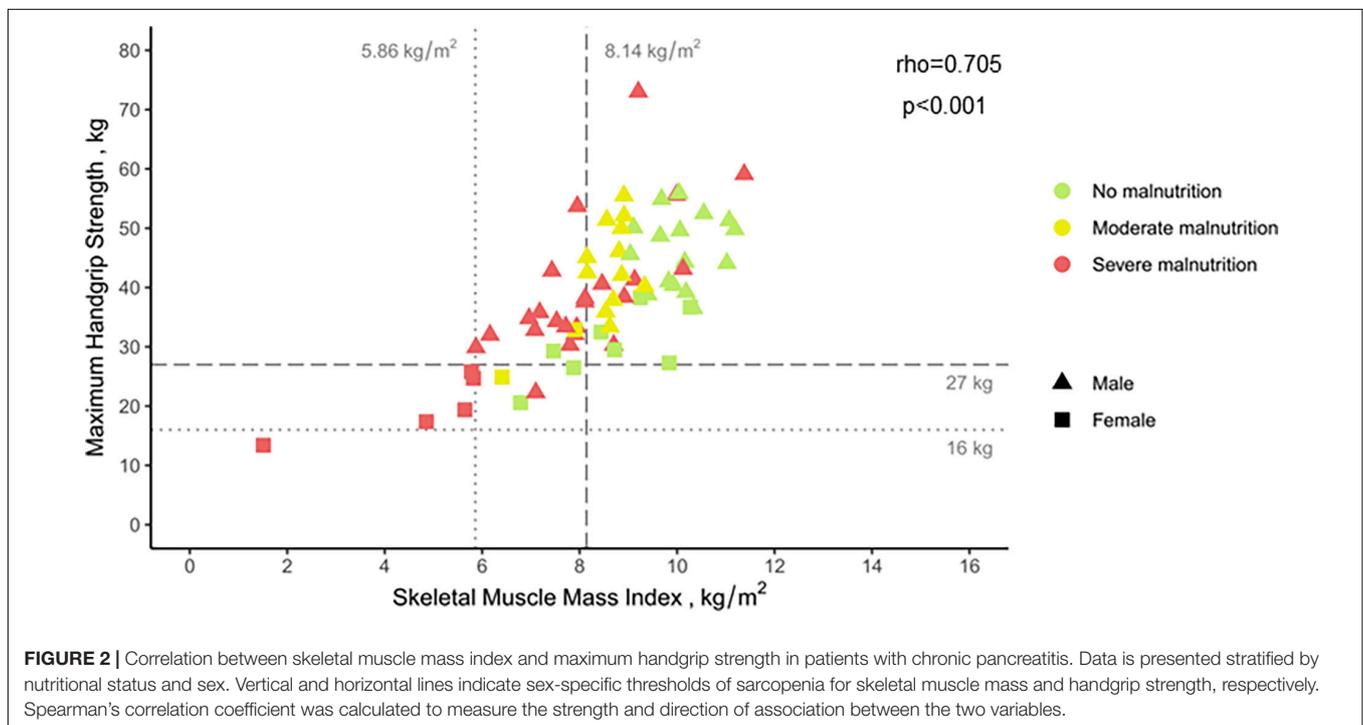


FIGURE 2 | Correlation between skeletal muscle mass index and maximum handgrip strength in patients with chronic pancreatitis. Data is presented stratified by nutritional status and sex. Vertical and horizontal lines indicate sex-specific thresholds of sarcopenia for skeletal muscle mass and handgrip strength, respectively. Spearman's correlation coefficient was calculated to measure the strength and direction of association between the two variables.

deficiency. All other inflammatory markers we investigated were not associated with any stage of malnutrition in CP.

Dietary Intake and Physical Activity

In patients with CP, we found significant differences in intake of energy and macronutrients depending on their nutritional status (Table 5). Malnourished patients reported higher intakes of energy and carbohydrates while intakes of

protein, dietary fiber, fat, or alcohol did not differ between groups. Subgroup analysis showed that these differences existed only between severely malnourished and non-malnourished patients. Except for alcohol consumption, there were no differences between patients and their age- and sex-matched controls. Irrespective of nutritional status, patients consumed significantly less alcohol than respective controls (Supplementary Table 2).

TABLE 4 | Comparison of blood parameters in patients with chronic pancreatitis stratified by nutritional status.

	Missing data, n (%)	No malnutrition (n = 24)	Moderate malnutrition (n = 14)	Severe malnutrition (n = 28)	
Complete blood Count					
Hemoglobin, mmol/L	–	8.5 (±1.4)	8.4 (±1.0)	8.1 (±1.2)	
Hematocrit, L/L	–	0.406 (±0.059)	0.403 (±0.042)	0.396 (±0.054)	
Mean corpuscular volume, fL	–	87.0 (±6.3)	89.0 (±5.0)	90.6 (±5.3)	*‡
Mean corpuscular hematocrit, fmol	–	1.81 (±0.15)	1.86 (±0.11)	1.85 (±0.12)	
Mean corpuscular hemoglobin concentration, mmol/L	–	20.8 (±0.9)	20.9 (±0.5)	20.4 (±0.6)	#
White blood cell count, 10 ⁹ /L ^a	–	7.4 (2.1)	7.0 (1.9)	8.4 (4.4)	
Platelet count, 10 ⁹ /L ^a	–	237 (62)	204 (83)	237 (129)	
Blood chemistry					
Creatinine, μmol/L ^a	–	75 (28)	82 (26)	63 (28)	‡
Cholinesterase, kU/L	–	13.1 (±2.1)	11.4 (±3.2)	10.1 (±3.2)	*‡
Total bilirubin, μmol/L ^a	–	7.9 (3.3)	7.5 (4.2)	7.7 (5.6)	
Blood urea nitrogen, mmol/L ^a	1 (2)	5.7 (2.3)	4.7 (3.5)	3.9 (2.2)	‡
Uric acid, μmol/L ^a	–	322 (107)	318 (119)	275 (131)	‡#
Albumin, g/L ^a	–	38 (6)	39 (6)	37 (11)	
Prealbumin, g/L	1 (2)	0.261 (±0.070)	0.263 (±0.069)	0.228 (±0.086)	
C-reactive protein, mg/L ^a	–	3.1 (4.7)	3.1 (1.7)	5.4 (27.5)	‡#
Interleukin 6, pg/ml ^a	–	2.3 (4.7)	2.6 (3.1)	2.0 (6.8)	
Interleukin 1 beta, pg/ml ^a	4 (6)	4.9 (3.0)	2.0 (3.0)	5.0 (3.3)	
Tumor necrosis factor alpha, pg/ml ^a	3 (4)	5.4 (4.1)	5.9 (2.0)	8.1 (4.7)	

All data is presented as mean (±SD) unless indicated otherwise.

^aNon-normally distributed data is presented as median (IQR).

Differences between groups were tested using two-tailed t-test for or Mann–Whitney-U test for normally and non-normally distributed data, respectively.

*Indicates significant difference between patients with and without malnutrition, $p < 0.05$.

‡Indicates significant difference between patients without malnutrition and with severe malnutrition, $p < 0.05$.

#Indicates significant difference between patients with moderate and with severe malnutrition, $p < 0.05$.

TABLE 5 | Comparison of energy and macronutrient intake in patients with chronic pancreatitis stratified by nutritional status.

	No malnutrition (n = 23) ^a	Moderate malnutrition (n = 14)	Severe malnutrition (n = 28)	
Energy, kcal/d	1576 (1421)	2024 (1082)	2171 (1002)	*‡
Protein, g/d	59 (43)	83 (36)	78 (34)	
Carbohydrates, g/d	181 (136)	208 (143)	253 (100)	*‡
Dietary fiber, g/d	21 (18)	20 (14)	23 (13)	
Fat, g/d	55 (61)	88 (45)	78 (50)	
Alcohol, g/d	0 (4)	1 (6)	0 (2)	

All data is presented as median (IQR).

^aOne patient did not complete the food frequency questionnaire and was excluded from analysis.

Differences between groups were tested using Mann–Whitney-U test.

*Indicates significant difference between patients with and without malnutrition, $p < 0.05$.

‡Indicates significant difference between patients without malnutrition and with severe malnutrition, $p < 0.05$.

In terms of physical activity, groups of nutritional status showed a different distribution among activity categories (Table 6). In general, there was a trend toward a higher activity in malnourished patients compared to non-malnourished patients ($p = 0.057$). Moderately malnourished patients reported the highest physical activity, which was significantly elevated compared to subjects without malnutrition ($p = 0.046$). No difference was found between moderately and severely malnourished patients ($p = 0.596$). Among all three patient groups physical activity was comparable to healthy controls (Supplementary Table 3).

DISCUSSION

It is widely accepted that malnutrition is a common complication in CP. However, there is very limited data regarding its causes and consequences.

In this work malnutrition was highly prevalent – affecting almost two-thirds of patients – and in most cases presented in a severe form. Impaired nutritional status resulted from acute episodes of reduced food intake and exacerbations of systemic inflammation. Malnutrition was more commonly seen in patients with initial diagnosis

TABLE 6 | Reported physical activity levels of patients with chronic pancreatitis stratified by nutritional status.

	No malnutrition (n = 24)	Moderate malnutrition (n = 14)	Severe malnutrition (n = 28)
Physical activity level			
Low	7 (29)	1 (7)	5 (18)
Moderate	10 (42)	3 (21)	8 (29)
High	7 (29)	10 (71)	15 (54)

Differences between groups were tested using Chi-squared test or Fisher's exact test, respectively.

†Indicates significant difference between patients without malnutrition and with moderate malnutrition, $p < 0.05$.

within the last year or higher COPPS. While there was an evident phenotype of severe malnutrition, presentation of moderately malnourished patients was less distinct. Although reduced SMM, even at normal range BMI, presented a characteristic feature of malnutrition, concomitant sarcopenia was rare.

Risk Factors of Malnutrition

Our results partly contradict what is currently believed to be the relevant determinants of nutritional status in CP. We did not see any association of malnutrition with etiology, continued substance abuse, pain, endocrine or exocrine function. Although, for the most part, contribution of these factors is rather derived from pathophysiological considerations than evidence from clinical trials (22), these findings were unexpected. As almost half of all patients had received their diagnosis within the last year, it is possible that the aforementioned factors increase the risk of malnutrition only with longer disease duration or if treated inadequately. Future trials with a larger cohort of patients with CP are warranted for a definite clarification of an association of these factors with malnutrition.

By contrast, we found a higher prevalence of malnutrition in patients with shorter disease duration or higher COPPS. Weight loss, which was seen in most malnourished patients, is a common symptom leading to hospitalization and will result in subsequent diagnostic work-up (23). This could explain why malnutrition was more common in patients diagnosed within the last year. A higher COPPS has been shown to be associated with an increased risk of readmission and longer hospital stay (15, 24). Because COPPS comprises multiple parameters related to nutritional status and inflammation, our data does not allow to determine whether it is the cause or the effect of malnutrition. However, this association emphasizes the link between malnutrition and adverse clinical outcome and could aid identification of at-risk patients.

Reduced food intake is another factor considered to promote malnutrition in CP. A recent meta-analysis showed that energy intake is not generally lower than in healthy controls (25). In our cohort, malnourished patients more frequently experienced serious acute reduction of food intake. Conversely, higher energy intake, despite significantly lower BMI, was reported for the month preceding hospital attendance as compared to non-malnourished subjects. This finding implies that weight loss in CP rather results from extensive episodically than

chronically reduced food consumption. As ratings of acute pain did not differ between groups, impaired dietary intake is likely caused by other factors. We found elevated levels of CRP in severely malnourished patients, which has been linked to reduced food intake in acute disease (26, 27) and could therefore be a relevant mechanism leading to malnutrition in CP.

Phenotype of Malnutrition

Our results indicate that phenotypic presentation of malnutrition in CP significantly differs depending on its severity. In comparison to non-malnourished patients, subjects with severe malnutrition were characterized by significant weight loss, altered body composition and blood parameters reflecting reduced SMM and elevated inflammation. By contrast, moderate malnutrition was less distinct and primarily indicated by anthropometric and body composition metrics.

Weight loss has repeatedly been observed in patients with CP and related to impaired nutritional status (28–32). While weight loss has commonly been linked to low BMI, a relation to altered body composition in malnourished subjects with CP has only been shown in a single investigation (31). In agreement with our results, this study found lower fat and muscle reserves, indicated by anthropometric measures, in malnourished subjects. Moreover, several studies confirm our findings of a high prevalence of reduced SMM in CP even in the normal to obese BMI range (32–35). While most of these works addressed this condition in the context of sarcopenia, only Verhaegh et al. (32) related their findings to malnutrition. They observed reduced muscle mass in patients with CP compared to healthy controls using both anthropometric and BIA measures and showed that malnutrition screening tools lacked the sensitivity to detect these alterations. Our findings also support that both anthropometric and body composition parameters can detect malnutrition in CP, even at early stage. However, for most parameters there are no established cut-offs and current data are insufficient to derive these values, especially for detection of moderate malnutrition.

Regarding blood parameters indicative of malnutrition, our results point in a similar direction. We found several altered blood markers reflecting reduced SMM and increased systemic inflammation in severe malnutrition.

Systemic inflammation has been linked to impaired nutritional status in CP (36). We found increased levels of CRP

in severe malnutrition compared to both non- and moderately malnourished patients, whereas no other inflammatory markers differed. Elevated CRP, in general, is associated with other conditions characterized by muscle wasting such as sarcopenia (37), cachexia (38), and frailty (39). In agreement with our results, a meta-analysis (37) found that levels of CRP but not Interleukin 6 or tumor necrosis factor α were associated with sarcopenia. Although the link between CRP and loss of SMM is mechanistically intriguing, diagnostic value is limited as CRP is generally elevated in patients with CP compared to control subjects (36). Moreover, as an unspecific acute phase reactant with a half-life of less than a day it is unsuitable for detection of malnutrition in a disease of dynamic inflammatory nature (40).

Muscle Strength and Sarcopenia

A recent meta-analysis (41) found a pooled sarcopenia prevalence of 42% in CP. We detected sarcopenia in only 3% of patients. This markedly lower rate results from the use of different diagnostic criteria. While five out of six studies in this meta-analysis diagnosed sarcopenia solely based on reduced muscle mass, we also assessed muscle strength and physical performance in accordance with current global recommendations on diagnosis (20, 42). We found lowered SMM at a comparable rate (30%) but only a minority of these patients showed concomitant physical impairment. The only other study that included measures of physical performance for diagnosis reported a prevalence of 17% (35), which is more comparable to our findings. Hence, risk of sarcopenia in CP may be substantially overestimated and what is considered sarcopenia in other studies may actually reflect severe malnutrition. Because our analyses are limited by the low prevalence of sarcopenia, it remains subject to further investigation to determine the factors that promote malnutrition and sarcopenia, respectively. However, our findings suggest that there are differences, which could demand for distinct forms of therapy.

Limitations

There are some limitations to our study. First, we cannot entirely rule out the chance of selection bias. However, regarding underlying etiology and etiologic risk factors our cohort is in agreement with published data. Moreover, retrospective studies have reported comparable findings regarding weight loss and reduced SMM, the predominant criteria leading to malnutrition diagnosis in our study. Second, we measured pancreatic exocrine function by fecal elastase-1 test. Although it is the most widely used test for diagnosis of EPI, it is only reliable in moderate-to-severe EPI (43). Hence, we may have missed early mild forms of exocrine insufficiency. Last, because of its cross-sectional design it is impossible to draw conclusions regarding causal relations. It will be necessary to further investigate the relations we found in a longitudinal design.

CONCLUSION

In conclusion, malnutrition is a frequent complication of CP characterized by loss of skeletal muscle mass but rarely

concomitant functional impairment. As an impaired nutritional status becomes evident only at an advanced stage, regular testing for altered body composition is recommended. Future research should aim to identify suitable biomarkers of malnutrition in CP and elucidate the link between loss of muscle mass and physical function.

DATA AVAILABILITY STATEMENT

The datasets presented in this article are not readily available because of ethical and legal considerations. Requests to access the datasets should be directed to the corresponding author.

ETHICS STATEMENT

The studies involving human participants were reviewed and approved by the Local Ethics Committees of University Medicine Greifswald, Rostock University Medical Center, and University of Applied Sciences Neubrandenburg. The patients/participants provided their written informed consent to participate in this study.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

MW, SG, LV, L-AG, CM, KB, RJ, GL, ML, and AA: conceptualization and methodology. MW: validation, formal analysis, writing – original draft, and visualization. MW, NE, JD, FF, QT, FW, FM, KB, LS, LE, and AS: investigation and data curation. MW, SG, NE, JD, FF, QT, FW, FM, LV, L-AG, CM, KB, LS, LE, RJ, GL, AS, ML, and AA: writing – review and editing. ML and AA: supervision. SG, LV, L-AG, CM, RJ, GL, AS, ML, and AA: funding acquisition. All authors contributed to the work, reviewed and edited the manuscript, and approved the final version of the manuscript.

FUNDING

This work was conducted as part of the joint research project “EnErGie” and is supported by the European Social Fund (ESF) (grants: ESF/14-BM-A55-0007/18, ESF/14-BM-A55-0008/18, ESF/14-BM-A55-0009/18, ESF/14-BM-A55-0010/18, and ESF/14-BM-A55-0011/18) and Ministry of Education, Science and Culture of Mecklenburg-Vorpommern, Germany.

SUPPLEMENTARY MATERIAL

The Supplementary Material for this article can be found online at: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnut.2022.889489/full#supplementary-material>

REFERENCES

- Hoffmeister A, Mayerle J, Beglinger C, Büchler MW, Bufler P, Dathe K, et al. English language version of the S3-consensus guidelines on chronic pancreatitis: definition, aetiology, diagnostic examinations, medical, endoscopic and surgical management of chronic pancreatitis. *Z Gastroenterol.* (2015) 53:1447–95. doi: 10.1055/s-0041-107379
- Löhr JM, Dominguez-Munoz E, Rosendahl J, Besselink M, Mayerle J, Lerch MM, et al. United European gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU). *United European Gastroenterol J.* (2017) 5:153–99. doi: 10.1177/2050640616684695
- Nojgaard C, Bendtsen F, Becker U, Andersen JR, Holst C, Matzen P. Danish patients with chronic pancreatitis have a four-fold higher mortality rate than the Danish population. *Clin Gastroenterol Hepatol.* (2010) 8:384–90. doi: 10.1016/j.cgh.2009.12.016
- Min M, Patel B, Han S, Bocelli L, Kheder J, Vaze A, et al. Exocrine pancreatic insufficiency and malnutrition in chronic pancreatitis: identification, treatment, and consequences. *Pancreas.* (2018) 47:1015–8. doi: 10.1097/MPA.0000000000001137
- Pezzilli R, Morselli-Labate AM, Frulloni L, Cavestro GM, Ferri B, Comparato G, et al. The quality of life in patients with chronic pancreatitis evaluated using the SF-12 questionnaire: a comparative study with the SF-36 questionnaire. *Dig Liver Dis.* (2006) 38:109–15. doi: 10.1016/j.dld.2005.09.015
- Regunath H, Shivakumar BM, Kurien A, Satyamoorthy K, Pai CG. Anthropometric measurements of nutritional status in chronic pancreatitis in India: comparison of tropical and alcoholic pancreatitis. *Indian J Gastroenterol.* (2011) 30:78–83. doi: 10.1007/s12664-011-0093-9
- Marotta F, Labadarios D, Frazer L, Girdwood A, Marks IN. Fat-soluble vitamin concentration in chronic alcohol-induced pancreatitis: relationship with steatorrhea. *Dig Dis Sci.* (1994) 39:993–8. doi: 10.1007/BF02087550
- Klapdor S, Richter E, Klapdor R. Vitamin D status and per-oral vitamin D supplementation in patients suffering from chronic pancreatitis and pancreatic cancer disease. *Anticancer Res.* (2012) 32:1991–8.
- Duggan SN, Smyth ND, O'Sullivan M, Feehan S, Ridgway PF, Conlon KC. The prevalence of malnutrition and fat-soluble vitamin deficiencies in chronic pancreatitis. *Nutr Clin Pract.* (2014) 29:348–54. doi: 10.1177/0884533614528361
- Dominguez-Munoz JE, Iglesias-García J. Oral pancreatic enzyme substitution therapy in chronic pancreatitis: is clinical response an appropriate marker for evaluation of therapeutic efficacy? *JOP.* (2010) 11:158–62.
- O'Brien SJ, Omer E. Chronic pancreatitis and nutrition therapy. *Nutr Clin Pract.* (2019) 34(Suppl. 1):S13–26. doi: 10.1002/ncp.10379
- Arvanitakis M, Ockenga J, Bezmarevic M, Gianotti L, Krznarić Ž, Lobo DN, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in acute and chronic pancreatitis. *Clin Nutr.* (2020) 39:612–31. doi: 10.1016/j.clnu.2020.01.004
- Deutz NEP, Ashurst I, Ballesteros MD, Bear DE, Cruz-Jentoft AJ, Genton L, et al. The underappreciated role of low muscle mass in the management of malnutrition. *J Am Med Dir Assoc.* (2019) 20:22–7. doi: 10.1016/j.jamda.2018.11.021
- Cederholm T, Jensen GL, Correia MITD, Gonzalez MC, Fukushima R, Higashiguchi T, et al. GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition – a consensus report from the global clinical nutrition community. *Clin Nutr.* (2019) 38:1–9. doi: 10.1016/j.clnu.2018.08.002
- Beyer G, Mahajan UM, Budde C, Bulla TJ, Kohlmann T, Kuhlmann L, et al. Development and validation of a chronic pancreatitis prognosis score in 2 independent cohorts. *Gastroenterology.* (2017) 153:1544.e–54.e. doi: 10.1053/j.gastro.2017.08.073
- Ewald N, Bretzel RG. Diabetes mellitus secondary to pancreatic diseases (Type 3c)–are we neglecting an important disease? *Eur J Intern Med.* (2013) 24:203–6. doi: 10.1016/j.ejim.2012.12.017
- Haftenberger M, Heuer T, Heidemann C, Kube F, Krems C, Mensink GBM. Relative validation of a food frequency questionnaire for national health and nutrition monitoring. *Nutr J.* (2010) 9:36. doi: 10.1186/1475-2891-9-36
- Hallal PC, Victora CG. Reliability and validity of the international physical activity questionnaire (IPAQ). *Med Sci Sports Exerc.* (2004) 36:556. doi: 10.1249/01.mss.0000117161.66394.07
- Peine S, Knabe S, Carrero I, Brundert M, Wilhelm J, Ewert A, et al. Generation of normal ranges for measures of body composition in adults based on bioelectrical impedance analysis using the seca mBCA. *Int J Body Compos Res.* (2013) 11:67–76.
- Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing.* (2019) 48:16–31. doi: 10.1093/ageing/afy169
- R Core Team R: *A Language and Environment for Statistical Computing.* (2021) Vienna: R Core Team.
- Wiese M, Gärtner S, Doller J, Tran QT, Frost F, Bannert K, et al. Nutritional management of chronic pancreatitis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Gastroenterol Hepatol.* (2021) 36:588–600. doi: 10.1111/jgh.15230
- Duggan SN, Ni Chonchubhair HM, Lawal O, O'Connor DB, Conlon KC. Chronic pancreatitis: a diagnostic dilemma. *World J Gastroenterol.* (2016) 22:2304–13. doi: 10.3748/wjg.v22.i7.2304
- Maheshwari A, Patra PS, Ray S, Dhali GK, Das K. External validation of chronic pancreatitis prognosis score(COPPS): a prospective cohort study. *Dig Liver Dis.* (2021) S1590-8658:762–3. doi: 10.1016/j.dld.2021.08.022
- Ul Ain Q, Bashir Y, Kelleher L, Bourne DM, Egan SM, McMahon J, et al. Dietary intake in patients with chronic pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol.* (2021) 27:5775–92. doi: 10.3748/wjg.v27.i34.5775
- Pourhassan M, Cederholm T, Trampisch U, Volkert D, Wirth R. Inflammation as a diagnostic criterion in the GLIM definition of malnutrition-what CRP-threshold relates to reduced food intake in older patients with acute disease? *Eur J Clin Nutr.* (2021). 76:397–400. doi: 10.1038/s41430-021-00977-4
- Gariballa S, Forster S. Effects of acute-phase response on nutritional status and clinical outcome of hospitalized patients. *Nutrition.* (2006) 22:750–7. doi: 10.1016/j.nut.2006.04.011
- Midha S, Singh N, Sachdev V, Tandon RK, Joshi YK, Garg PK. Cause and effect relationship of malnutrition with idiopathic chronic pancreatitis: prospective case-control study. *J Gastroenterol Hepatol.* (2008) 23:1378–83. doi: 10.1111/j.1440-1746.2008.05459.x
- Sathiaraj E, Gupta S, Chutke M, Mahurkar S, Mansard MJ, Rao GV, et al. Malnutrition is not an etiological factor in the development of tropical pancreatitis—a case-control study of southern Indian patients. *Trop Gastroenterol.* (2010) 31:169–74.
- Bourne DM, White H, French JJ, Leeds JS. A retrospective cohort study of nutritional status, nutritional interventions and hospital admissions in patients with chronic pancreatitis managed at a tertiary referral centre. *Clin Nutr ESPEN.* (2021) 43:290–5. doi: 10.1016/j.clnesp.2021.03.038
- Arutla M, Sarkar S, Unnisa M, Sarkar P, Raj MA, Mrudula MR, et al. Malnutrition after pancreatic enzyme replacement therapy in chronic pancreatitis: risk factors in real world practice. *Pancreatol.* (2021) 21:34–41. doi: 10.1016/j.pan.2020.11.027
- Verhaegh BPM, Reijven PLM, Prins MH, Brouns JHM, Masclee AAM, Keulemans YCA. Nutritional status in patients with chronic pancreatitis. *Eur J Clin Nutr.* (2013) 67:1271–6. doi: 10.1038/ejcn.2013.199
- Kasatkina E. *CT Assessment of Sarcopenia in Patients with Pancreatic Cancer and Chronic Pancreatitis.* Vienna: European Congress of Radiology (2012).
- O'Connor D, Kok T, Purcell C, Duggan S, Conlon K. Investigating the prevalence of sarcopenia in chronic pancreatitis in an Irish cohort: a CT-scan based pilot study. *Pancreatol.* (2014) 14:S74. doi: 10.1016/j.pan.2014.05.628
- Olesen SS, Büyüksulu A, Köhler M, Rasmussen HH, Drewes AM. Sarcopenia associates with increased hospitalization rates and reduced survival in patients with chronic pancreatitis. *Pancreatol.* (2019) 19:245–51. doi: 10.1016/j.pan.2019.01.006
- Greer JB, Greer P, Sandhu BS, Alkaade S, Wilcox CM, Anderson MA, et al. Nutrition and inflammatory biomarkers in chronic pancreatitis patients. *Nutr Clin Pract.* (2019) 34:387–99. doi: 10.1002/ncp.10186
- Bano G, Trevisan C, Carraro S, Solmi M, Luchini C, Stubbs B, et al. Inflammation and sarcopenia: a systematic review and meta-analysis. *Maturitas.* (2017) 96:10–5. doi: 10.1016/j.maturitas.2016.11.006
- Tavares P, Gonçalves DM, Santos LL, Ferreira R. Revisiting the clinical usefulness of C-reactive protein in the set of cancer cachexia. *Porto Biomed J.* (2021) 6:e123. doi: 10.1097/j.pbj.0000000000000123

39. Soysal P, Stubbs B, Lucato P, Luchini C, Solmi M, Peluso R, et al. Inflammation and frailty in the elderly: a systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev.* (2016) 31:1–8. doi: 10.1016/j.arr.2016.08.006
40. Habtezion A. Inflammation in acute and chronic pancreatitis. *Curr Opin Gastroenterol.* (2015) 31:395–9. doi: 10.1097/MOG.0000000000000195
41. Maev IV, Andreev DN, Kucheryavyy YA, Levchenko AI. The prevalence of sarcopenia in patients with chronic pancreatitis: a meta-analysis. *Ter Arkh.* (2020) 92:43–7. doi: 10.26442/00403660.2020.12.20.0430
42. Chen L-K, Woo J, Assantachai P, Auyeung T-W, Chou M-Y, Iijima K, et al. Asian working group for sarcopenia: 2019 consensus update on sarcopenia diagnosis and treatment. *J Am Med Dir Assoc.* (2020) 21:300.e–7.e. doi: 10.1016/j.jamda.2019.12.012
43. Lankisch PG, Schmidt I, König H, Lehnick D, Knollmann R, Löhr M, et al. Faecal elastase 1: not helpful in diagnosing chronic pancreatitis associated with mild to moderate exocrine pancreatic insufficiency. *Gut.* (1998) 42:551–4. doi: 10.1136/gut.42.4.551

Conflict of Interest: The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Publisher's Note: All claims expressed in this article are solely those of the authors and do not necessarily represent those of their affiliated organizations, or those of the publisher, the editors and the reviewers. Any product that may be evaluated in this article, or claim that may be made by its manufacturer, is not guaranteed or endorsed by the publisher.

Copyright © 2022 Wiese, Gärtner, von Essen, Doller, Frost, Tran, Weiss, Meyer, Valentini, Garbe, Metges, Bannert, Sautter, Ehlers, Jaster, Lamprecht, Steveling, Lerch and Aghdassi. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) and the copyright owner(s) are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.