

Werkwijze van de Commissie Richtlijnen goede voeding 2015

Versie 10 december 2014



Woord vooraf

Dit document (Werkwijze van de Commissie Richtlijnen goede voeding 2015) wordt ter informatie openbaar gemaakt, maar hierop kan niet gereageerd worden.

De Gezondheidsraad biedt gelegenheid om gedurende vier weken commentaar te leveren op conceptversies van achtergronddocumenten over voedingsstoffen, voedingsmiddelen en voedingspatronen. Commentaar wordt door de commissie betrokken bij het vaststellen van de definitieve versies van deze achtergronddocumenten mits het aansluit bij de in dit document beschreven werkwijze.

Inhoud

1	Inleiding.....	5
1.1	Het domein van het advies: preventie van chronische ziekten.....	5
2	Typen onderzoek waarop het advies gebaseerd wordt.....	7
2.1	Afbakening tot onderzoek waarin eerst de blootstelling is gemeten en later de uitkomst is bepaald	7
2.2	Resultaten van gerandomiseerd en gecontroleerd interventieonderzoek en prospectief observationeel onderzoek vullen elkaar aan	8
2.3	In de achtergronddocumenten wordt de stand van de wetenschap afzonderlijk geëvalueerd voor RCT's en cohortonderzoek	11
3	Aspecten van de voeding die geëvalueerd worden.....	12
3.1	Achtergronddocumenten over voedingsstoffen.....	12
3.2	Achtergronddocumenten over voedingsmiddelen, dranken en voedingspatronen	12
3.3	Kwaliteitsaspecten met betrekking tot blootstellingsgegevens	13
4	Uitkomstmaten die geëvalueerd worden.....	15
4.1	Ziektebeelden die centraal staan bij de Richtlijnen goede voeding	15
4.2	Ziekte en sterfte als uitkomstmaat	17
4.3	Intermediaire uitkomstmaten: bloeddruk, LDL-cholesterol en lichaamsgewicht	18
4.4	Primaire en secundaire uitkomstmaten en post-hoc analyses	21
5	Literatuuronderzoek voor de achtergronddocumenten.....	23
5.1	Gepoolde analyses, meta-analyses en systematische reviews.....	23
5.2	Algemene bevolking, risicogroepen en patiëntgroepen.....	23
5.3	Onderzoekstypen	24
5.4	Bronnen	24
6	Conclusies in de achtergronddocumenten.....	26
6.1	Samenvatting van bevindingen in gestandaardiseerde tabellen	26
6.2	Keuze uit vier opties voor de conclusie per evaluatie	26
7	Het advies Richtlijnen goede voeding 2015.....	29
	Literatuur.....	30
A	De commissie.....	35

B	Woordenlijst	36
C	Aanwijzingen voor causaliteit uit observationeel onderzoek: de Bradford-Hill criteria	38

1 Inleiding

In dit document Werkwijze van de Commissie Richtlijnen goede voeding 2015 beschrijft de commissie (bijlage A) hoe zij in de achtergronddocumenten de stand van de wetenschap evalueert. In dit inleidende hoofdstuk gaat de commissie in op het domein van het advies. In hoofdstuk 2 onderbouwt de commissie waarom zij het advies Richtlijnen goede voeding baseert op onderzoek waarin eerst de blootstelling is gemeten en daarna pas de uitkomst is vastgesteld. Hoofdstuk 3 beschrijft de onderwerpen van de achtergronddocumenten: voedingsstoffen, voedingsmiddelen en voedingspatronen en komen aandachtspunten bij het vaststellen van de inname aan de orde. In hoofdstuk 4 licht de commissie toe welke 10 ziektebeelden centraal staan bij het opstellen van de richtlijnen en hoe zich dat vertaalt in specifieke uitkomstmaten per onderzoekstype. Om de stand van de wetenschap te kunnen evalueren, voert de commissie literatuuronderzoek uit. De aanpak daarvan beschrijft zij in hoofdstuk 5. In hoofdstuk 6 geeft de commissie aan hoe zij in de achtergronddocumenten conclusies formuleert. In hoofdstuk 7 laat de commissie zien welke informatie wordt geïntegreerd in het advies Richtlijnen goede voeding 2015.

Bijlage B betreft een woordenlijst.

1.1 Het domein van het advies: preventie van chronische ziekten

De Richtlijnen goede voeding zijn gericht op preventie van chronische ziekten in de algemene bevolking. De richtlijnen beschrijven het voedingspatroon en het niveau van lichaamsbeweging waarmee in Nederland gezondheidswinst geboekt kan worden. De beschrijving van de stand van wetenschap in dit advies is gebaseerd op de internationale wetenschappelijke literatuur. Toch zijn de Richtlijnen goede voeding land-specifiek en is dit advies dus gericht op de Nederlandse situatie. De belangrijkste reden voor verschillen in richtlijnen tussen westerse landen zijn de verschillen in voedingspatronen. De mate waarin de gemiddelde consumptie van een voedingsstof of voedingsmiddelen(groep) afwijkt van het optimale consumptieniveau bepaalt welke gezondheidswinst via een verandering van de inname geboekt kan worden. Zo is voorlichting over de optimale consumptie van groenten en fruit minder belangrijk in landen waar al voldoende groenten en fruit op het menu staan. Een andere reden waardoor voedingsrichtlijnen tussen landen kunnen verschillen, is door verschillen in het vóórkomen van chronische ziekten en risicofactoren daarvan. Een voorbeeld: door de hoge prevalentie van overgewicht en obesitas in de Verenigde Staten ligt in de Amerikaanse

voedingsrichtlijnen relatief veel nadruk op de preventie van obesitas en op de gezondheidswinst die mensen met overgewicht via de voeding kunnen boeken.¹

Ziektebeeldspecifieke richtlijnen vallen buiten het domein van dit advies

Hoewel de Richtlijnen goede voeding gericht zijn op de algemene bevolking, zijn ze ook van belang voor veel patiëntgroepen. Sommige patiëntgroepen hebben echter specifieke voedingsrichtlijnen nodig. Dergelijke ziektebeeldspecifieke voedingsrichtlijnen komen niet aan de orde in dit advies; die vallen onder de verantwoordelijkheid van de medische beroepsgroepen.

De voeding van kinderen tot 2 jaar valt buiten het domein van dit advies

In principe acht de commissie de richtlijnen van toepassing vanaf de leeftijd van 2 jaar, al is het type onderzoek dat aan de basis ligt van dit advies weinig bij kinderen uitgevoerd. Kinderen tot 2 jaar vallen buiten de reikwijdte van dit advies. Er komen weliswaar steeds meer aanwijzingen dat voeding al voor de geboorte en op zuigelingen- en peuterleeftijd effect heeft op de gezondheid, inclusief uitkomstmaten waar het in dit advies over gaat, maar de voeding van zuigelingen en peuters wijkt wezenlijk af van die van oudere kinderen en volwassenen. De Gezondheidsraad heeft het voornemen om eind 2015 te starten met een adviestraject over gezonde voeding rond de zwangerschap en lactatie.² Daarna komen voedingsrichtlijnen voor 0-4 jarigen aan bod.

2 Typen onderzoek waarop het advies gebaseerd wordt

In dit hoofdstuk onderbouwt de commissie de keuze om het advies en de achtergronddocumenten te baseren op onderzoek waarin eerst de blootstelling is gemeten en later de uitkomst is bepaald. Ze geeft aan op welke onderzoekstypen ze zich baseert en hoe deze onderzoekstypen elkaar aanvullen.

2.1 Afbakening tot onderzoek waarin eerst de blootstelling is gemeten en later de uitkomst is bepaald

De commissie baseert deze voedingsrichtlijnen op resultaten van onderzoek bij mensen waarin eerst de blootstelling is gemeten en later de uitkomst is bepaald. Innamegegevens die verzameld zijn na de diagnose van een ziekte, zijn minder betrouwbaar dan prospectief verzamelde gegevens. Als iemand te horen krijgt dat hij een bepaalde ziekte of aandoening heeft die (mogelijk) beïnvloed wordt door de voeding, dan kan dat een aanleiding vormen om het voedingspatroon te veranderen. Als dat het geval is, geeft de voeding na de diagnose geen goed beeld meer over de voeding voor de diagnose en kan daarmee dus geen goede indruk verkregen worden over de rol van voedingsfactoren bij het ontstaan van de ziekte. Ook is mogelijk dat de wijze waarop een deelnemer rapporteert over het eigen voedingspatroon in het verleden, onbewust of bewust gekleurd wordt door de ziekte die hij heeft. Deze recall-bias kan in voedingsonderzoek omvangrijk zijn.³ Resultaten uit onderzoek waarin de gegevens over de voedselinname worden verzameld nadat een ziekte is vastgesteld, hebben daardoor beperkte zeggingskracht en blijven in dit advies buiten beschouwing (denk bijvoorbeeld aan cross-sectioneel onderzoek, case reports en een deel van het patiëntcontroleonderzoek). De commissie merkt op dat recall-bias in andere vormen van patiëntcontroleonderzoek zoals geneesmiddelenonderzoek, een minder grote rol speelt.

De commissie laat – mede op grond van haalbaarheid – aanwijzingen uit proefdieronderzoek en in vitro onderzoek buiten beschouwing. De waarde van deze onderzoekstypen ligt in het genereren en testen van hypothesen over mogelijke werkingsmechanismen. Dit onderzoek leidt tot conclusies over de in vitro situatie of over effecten bij proefdieren, maar niet tot conclusies over effecten bij de mens. De bevindingen kunnen uiteraard wel aanleiding vormen om vervolgens te gaan onderzoeken of het effect ook in de mens optreedt. Voor het opstellen van de Richtlijnen goede voeding biedt in vitro onderzoek en proefdieronderzoek echter onvoldoende houvast.

De commissie beschrijft alle typen observationeel onderzoek waarin de blootstelling eerder wordt vastgesteld dan de ziekte. In het vervolg van dit advies worden deze onderzoekstypen ten behoeve van de leesbaarheid kort aangeduid met de term 'cohortonderzoek'. Belangrijke voorbeelden zijn prospectief cohortonderzoek, het zogenoemde 'geneste' patiëntcontroleonderzoek en case-cohortonderzoek.

2.2 Resultaten van gerandomiseerd en gecontroleerd interventieonderzoek en prospectief observationeel onderzoek vullen elkaar aan

Onderzoek waarin de voedingsgegevens voor het optreden van de ziekte zijn verzameld, kan experimenteel of observationeel van aard zijn. Een discussie die momenteel in de wetenschappelijke tijdschriften wordt gevoerd, betreft de waarde van gerandomiseerd en gecontroleerd interventieonderzoek (RCT's) in vergelijking tot cohortonderzoek. Tabel 1 geeft een overzicht van de voor- en nadelen van RCT's en cohortonderzoek. Daaruit blijkt dat cohortonderzoek informatie kan bieden die aanvullend is op informatie uit RCT's, en vice versa. Voor de verbanden tussen voeding en chronische ziekten ligt de waarde van cohortonderzoek in de (potentieel) lange follow-up duur, het (potentieel) grote aantal deelnemers en de representativiteit van de deelnemers voor de algemene bevolking of relevante bevolkingsgroep. De kracht van RCT's ligt in het feit dat dit type onderzoek sterk bewijs voor een causale relatie kan opleveren door het elimineren van vertekening, confounding.

2.2.1 Experimenteel onderzoek (RCT's)

In experimenteel onderzoek wordt nagegaan wat er gebeurt als de onderzoeker de blootstelling verandert. De commissie richt zich bij het beschrijven van experimenteel onderzoek primair op RCT's. De commissie laat experimenten zonder controlegroep buiten beschouwing.

In RCT's worden de deelnemers op basis van het toeval (bijvoorbeeld door het gooien van een dobbelsteen) in groepen verdeeld. Een of meer groepen krijgen een behandeling waarvan de onderzoekers het effect willen achterhalen, terwijl een andere groep (die behalve de interventie helemaal vergelijkbaar is met de groep die wordt behandeld) als controle dient. In het ideale geval weten noch de deelnemers, noch de onderzoekers, noch de mensen die de behandelingen verstrekken of uitvoeren, in welke groep de deelnemers zijn ingedeeld; het onderzoek wordt dan 'geblindeerd' uitgevoerd. Dat is alleen mogelijk als er voor de controlegroep een (placebo)behandeling beschikbaar is die niet kan worden onderscheiden van de experimentele behandeling.

2.2.2 Goede RCT's leveren aanwijzingen over de causaliteit van een verband

Op basis van kwalitatief goede RCT's kan worden vastgesteld of een verband tussen de interventie en het effect al dan niet causaal is. Het is belangrijk om daarbij in gedachten te houden dat ieder onderzoek ongeacht onderzoekskwaliteit en onderzoekstype, dus ook een kwalitatief goede RCT, door toevallige omstandigheden tot uitkomsten kan leiden die een onjuist beeld geven. De statistische overschrijdingskans (p-waarde) geeft aan hoe groot die kans is. Om die reden is de bewijskracht voor een causale relatie sterker als het effect niet in één, maar in meerdere RCT's is gevonden.

RCT's leveren bewijs over de causale keten. Als een interventie effectief is, grijpt deze ergens in de causale keten in, maar dat hoeft niet de specifieke oorzaak van het effect te zijn. Een voorbeeld: hoewel het droogpompen van moerasgebieden (interventie) tot minder malaria (effect) leidt, is de conclusie dat malaria door moerassen wordt veroorzaakt onjuist: de oorzaak van malaria is een parasiet die door muggen op mensen wordt overgebracht.⁴

Tabel 1 Voor- en nadelen van RCT's en van prospectief cohortonderzoek.⁵

	Kwalitatief goede RCT's van voldoende omvang en interventieduur	Cohortonderzoek
Confounding	Nee	Niet uit te sluiten
Bewijskracht ten aanzien van causaliteit	Sterk	Minder sterk
Representativiteit voor algemene bevolking	Vaak beperkt	Goed
Uitkomstmaat	Vaak intermediair, soms ziekte/sterfte	Meestal ziekte/sterfte
Blootstellingsniveaus	Een of enkele; vaak relatief hoog	Alle niveaus die voorkomen in de onderzochte populatie
Aantal deelnemers	Beperkt	Groot
Onderzoeksduur ten opzichte van ontstaansduur chronische ziekten	Kort of beperkt	Lang
Effecten die (vooral) optreden in specifieke levensfasen en niet of minder daarbuiten	Worden eerder gemist door beperkte onderzoeksduur	Worden vaker waargenomen door lange onderzoeksduur

2.2.3 *Observationeel onderzoek (cohortonderzoek)*

In observationeel onderzoek wordt getracht om bij het verzamelen van de onderzoeksgegevens de bestaande situatie niet – of zo min mogelijk – te beïnvloeden. Het verband tussen voeding en ziekte wordt dus onderzocht in de situatie zoals die zich in de praktijk ook voordoet. Omdat het mogelijk is om na periodes zonder onderzoeksactiviteiten nieuwe waarnemingen te doen, kan cohortonderzoek vele jaren tot zelfs meerdere decennia beslaan. Voor onderzoek naar het ontstaan chronische ziekten – ziekten die geleidelijk over lange perioden tot stand komen – is dat een belangrijk pluspunt.

In sommige cohortonderzoeken worden de gegevens over de voedselconsumptie meerdere malen verzameld, zodat een beter beeld wordt verkregen over de voedselconsumptie op de lange termijn. In de analyse worden de voedingsgegevens die zijn verzameld na het optreden van de ziekte waarin men geïnteresseerd is, niet meegenomen.

2.2.4 *Cohortonderzoek levert minder sterk bewijs voor causaliteit dan RCT's*

Cohortonderzoek naar het effect van voeding op chronische ziekten poogt, net als RCT's, bewijs voor causaliteit te leveren, maar dit bewijs is minder sterk omdat (rest)confounding in dit type onderzoek nooit uitgesloten kan worden. Er zijn weliswaar specifieke voorbeelden waarin causaliteit op basis van de resultaten van cohortonderzoek wel overtuigend is aangetoond*, maar binnen het domein van de Richtlijnen goede voeding levert cohortonderzoek onvoldoende houvast voor definitieve uitspraken over causaliteit. Zo zijn in de volgende gevallen bevindingen uit cohortonderzoek die consistent en overtuigend leken te zijn, ontkracht toen RCT's beschikbaar kwamen:

- In het geval van betacaroteen leverde cohortonderzoek sterke aanwijzingen voor een beschermend effect tegen longkanker, maar werd in RCT's onder rokers juist een risicoverhogend effect gevonden van supplementen met een hoge dosis betacaroteen.^{8,9}
- Folaat leek op basis van cohortonderzoek een preventief effect te hebben op cardiovasculaire ziekten, maar toen resultaten uit RCT's beschikbaar kwamen, werd onder mensen met hartziekten geen effect gevonden van supplementen met een hoge dosis foliumzuur.^{10,11}

* Het klassieke voorbeeld waarin op basis van observationeel onderzoek is geconcludeerd dat er sprake is van een causaal verband, is de relatie tussen roken en longkanker.^{6,7} Hierbij is sprake van een zeer sterke dosisresponsrelatie waarbij mensen die meer dan een pakje sigaretten per dag roken tien keer zoveel risico lopen om longkanker te krijgen dan niet-rokers. Meer informatie over conclusies op basis van observationeel onderzoek over de waarschijnlijkheid van een causaal verband is te vinden in bijlage C.

2.3 In de achtergronddocumenten wordt de stand van de wetenschap afzonderlijk geëvalueerd voor RCT's en cohortonderzoek

Met het oog op de verschillen tussen RCT's en cohortonderzoek kiest de commissie ervoor om bij de herziening van de Nederlandse Richtlijnen goede voeding 2006 de evidentie uit RCT's en cohortonderzoek eerst afzonderlijk te evalueren; dat gebeurt in de achtergronddocumenten.^{*} Op basis van evidentie uit RCT's trekt de commissie conclusies over *effecten* van inname op chronische ziekten en over het bewijskrachtniveau van die conclusies. Bij evidentie uit cohortonderzoek trekt de commissie conclusies over *verbanden (associaties)* tussen inname en chronische ziekten en het bewijskrachtniveau van die conclusies.

^{*} Hiermee wijkt de commissie af van de Dietary Guidelines for Americans¹, het World Cancer Research Fund¹² en de Nordic Nutrition Recommendations (NNR). In die rapporten wordt het hoogste niveau van bewijskracht niet alleen toegekend als er goede RCT's zijn, maar – bij afwezigheid van RCT's - ook op basis van evidentie van slechts enkele goede cohortonderzoeken.

3 Aspecten van de voeding die geëvalueerd worden

De commissie beschrijft in dit hoofdstuk de drie niveaus waarop zij het verband tussen voeding en het risico op chronische ziekte evalueert: voedingsstoffen, voedingsmiddelen en voedingspatronen. Ook komen aandachtspunten aan de orde bij het vaststellen van de inname ervan.

3.1 Achtergronddocumenten over voedingsstoffen

Een reeks achtergronddocumenten omvat de effecten van voedingsstoffen op chronische ziekten:

- eiwitten
- vetzuren
- verteerbare koolhydraten
- voedingsvezel
- voedingscholesterol
- natrium
- kalium
- alcohol
- microvoedingsstofsupplementen.

Ten aanzien van microvoedingsstoffen afkomstig uit de gebruikelijke voeding worden geen achtergronddocumenten opgesteld, omdat de stand van wetenschap is beschreven in een adviesreeks uit 2008-2009 en 2012:

- Evaluatie van de voedingsnormen voor vitamine D (2012)¹³
- Naar een voldoende inname van vitamines en mineralen (2009)¹⁴
- Naar een adequate inname van vitamine A (2008)¹⁵
- Naar een toereikende inname van vitamine D (2008)¹⁶
- Naar behoud van een optimale jodiuminname (2008)¹⁷
- Naar een optimaal gebruik van foliumzuur (2008)¹⁸.

De commissie benut deze adviezen bij het opstellen van de Richtlijnen goede voeding 2015.

3.2 Achtergronddocumenten over voedingsmiddelen, dranken en voedingspatronen

Een andere reeks achtergronddocumenten betreft de stand van de wetenschap over de effecten op chronische ziekten van de voedingsmiddelen:

- vis

- groente
 - fruit
 - granen en graanproducten
 - peulvruchten
 - noten en zaden
 - zuivel
 - vlees
 - eieren
 - aardappelen
 - vetten en oliën
- en van de dranken:
- thee
 - koffie
 - water
 - dranken met toegevoegd suiker
 - alcoholhoudende dranken (bier, wijn en sterke drank).

De relatie tussen voedingspatronen en chronische ziekten is eveneens beschreven in een achtergronddocument.

3.3 Kwaliteitsaspecten met betrekking tot blootstellingsgegevens

Er zijn verschillende methoden om de inname van voedingsmiddelen en voedingsstoffen vast te stellen. Methoden van voedselconsumptieonderzoek betreffen meer en minder gedetailleerde vragenlijsten, voedselfrequentie-vragenlijsten, opschrijfmethoden waarbij voedingsmiddelen al dan niet gewogen worden en interviewmethoden. Sommige methoden hebben betrekking op de totale voeding, andere op een selectie van belangrijke productgroepen of producten. Sommige methoden zijn gericht op het nauwkeurig vaststellen van de voeding op een specifieke dag of enkele specifieke dagen, terwijl andere gericht zijn op de gemiddelde consumptie in de afgelopen maand(en).

Met welke methode de inname van een voedingsfactor het beste kan worden vastgesteld, hangt af van onder meer de frequentie van consumptie, de variatie in gebruikte hoeveelheid en de nauwkeurigheid waarmee mensen hoeveelheden kunnen schatten. Een 24-uurs navraagmethode geeft een redelijk beeld van de inname van brood, omdat mensen hun broodgebruik maar beperkt variëren van dag-tot-dag. Het tijdvenster van 24 uur is echter te kort om de visconsumptie vast te stellen, omdat de meeste Nederlanders hooguit een keer per week vis eten en velen slechts sporadisch.

Een biomarker van inname is een objectief meetbare karakteristiek die een indicatie geeft van de inname van een voedingsstof. Deze zijn bruikbaar als ze een kwalitatief goed beeld van de inname geven. Slechts voor enkele

voedingsfactoren zijn biomarkers voor inname beschikbaar. Zo wordt de inname van natrium bij voorkeur geschat via het bepalen van de natriumuitscheiding in één of meerdere 24-uurs urines.

In de achtergronddocumenten wordt ingegaan op problemen die specifiek zijn voor het vaststellen van de blootstelling aan de betreffende voedingsfactor.

4 Uitkomstmaten die geëvalueerd worden

In dit hoofdstuk licht de commissie toe hoe zij de uitkomstmaten heeft geselecteerd. Daarbij komen eerst ziekte en sterfte aan de orde en vervolgens de intermediaire uitkomstmaten bloeddruk, LDL-cholesterol en lichaamsgewicht.

4.1 Ziektebeelden die centraal staan bij de Richtlijnen goede voeding

De Richtlijnen goede voeding worden gebaseerd op de stand van de wetenschap over effecten van voeding op het ontstaan van ziekten. De ziekten die op basis van de Volksgezondheid Toekomst Verkenning in 2007 bij de Nederlandse top tien hoorden qua sterfte, verloren levensjaren of ziektelast zijn als startpunt gebruikt (tabel 2).¹⁹ Van vier aandoeningen in tabel 2 zijn er weinig of geen aanwijzingen voor een verband met de voeding: angststoornissen, zelf toegebracht letsel, longontsteking en artrose. Deze laat de commissie buiten beschouwing. Tandcariës is meegenomen bij het ontwikkelen van de Richtlijnen goede voeding 2006, maar blijft in de achtergronddocumenten buiten beschouwing omdat het niet tot de top tien van ziekten in Nederland hoort.

Tabel 2 Top tien van ziekten in Nederland: sterfte, verloren levensjaren en ziektelast in 2007¹⁹

	Sterfte	Verloren levensjaren	Ziektelast (DALY's)
1	Coronaire hartziekten	Longkanker	Coronaire hartziekten
2	Longkanker	Coronaire hartziekten	Depressie
3	Beroerte	Beroerte	Beroerte
4	Dementie	Darmkanker	Angststoornissen
5	Hartfalen	Chronisch obstructieve longziekten	Diabetes mellitus
6	Chronisch obstructieve longziekten	Borstkanker	Longkanker
7	Longontsteking	Hartfalen	Chronisch obstructieve longziekten
8	Darmkanker	Dementie	Artrose
9	Diabetes mellitus	Zelftoegebracht letsel	Letsel door ongevallen in de privésfeer
10	Borstkanker	Longontsteking	Dementie

Dit betekent dat de commissie de achtergronddocumenten bij de Richtlijnen goede voeding baseert op de relatie tussen de voedselconsumptie en het ontstaan van de volgende aandoeningen en ziekten:

- coronaire hartziekten
- beroerte
- hartfalen
- diabetes mellitus type 2
- chronisch obstructieve longziekten
- borstkanker
- darmkanker
- longkanker
- dementie
- depressie.

De commissie wil in het advies aandacht besteden aan dementie vanwege de grote maatschappelijke belangstelling voor dit onderwerp. Onderzoek naar de relatie tussen voedingsfactoren en het ontstaan van klinisch vastgestelde dementie is echter nauwelijks beschikbaar, terwijl er wel onderzoek is naar het verband met cognitie en cognitieve achteruitgang. Bij personen die dementie ontwikkelen, nemen cognitieve functies af. Om die reden neemt de commissie cognitieve achteruitgang ook in beschouwing. Om cognitieve achteruitgang vast te stellen, dient het cognitief functioneren in de loop van de jaren meerdere malen bepaald te zijn en vormt de verandering in cognitief functioneren de uitkomstmaat. Onderzoek waarin cognitieve functies slechts eenmaal zijn bepaald (de uitkomstmaat is dan cognitief functioneren in plaats van cognitieve achteruitgang), neemt de commissie niet in beschouwing omdat dit onvoldoende informatie geeft. Onderzoek naar de validiteit van cognitieve tests heeft doorgaans betrekking op de eenmalige bepaling van cognitieve functie en zelden op de bepaling van cognitieve achteruitgang.²⁰

Onderzoek naar de relatie tussen voedingsfactoren en het ontstaan van klinisch vastgestelde depressie is eveneens schaars. Daarom kijkt de commissie ook naar relaties met het ontstaan van depressieve symptomen. Depressieve symptomen hebben doorgaans een tijdelijk karakter: ze ontstaan, verdwijnen na enige tijd weer en kunnen na verloop van tijd weer terugkomen. Daarom bestudeert de commissie de relatie tussen voedingsfactoren en het ontstaan van depressieve symptomen (en niet – zoals bij cognitie – de relatie met de verandering van depressieve symptomen).

Zowel voor cognitie als voor depressieve symptomen zijn er veel verschillende tests. Onderzoekresultaten op basis van verschillende tests kunnen veelal niet samengevoegd worden; dat is alleen mogelijk als in meerdere onderzoeken een vergelijkbare test is gebruikt.

In geval van enkele voedingsfactoren neemt de commissie ziektebeelden in beschouwing die niet in de eerder genoemde selectie voorkomen. Het gaat om potentiële gezondheidseffecten die in de Richtlijnen goede voeding uit 2006, of in de voedingsrichtlijnen voor Amerika, Australië of de Scandinavische landen en Finland aan de orde zijn. Als er een brede basis lijkt te zijn voor een dergelijk verband, dan beschrijft de commissie deze relaties. Zo komt prostaatcancer aan de orde in het achtergronddocument over alfa-linoleenzuur en maagkanker in het achtergronddocument over natrium.

4.2 Ziekte en sterfte als uitkomstmaat

Effecten of verbanden met chronische ziekten kunnen op verschillende manieren worden onderzocht. Idealiter stellen onderzoekers vast welke deelnemers de te onderzoeken ziekte krijgen, zodat het onderzoek directe informatie geeft over verbanden met of effecten op het ziekterisico. Het vaststellen daarvan stelt echter hoge eisen aan het aantal deelnemers en de duur van het onderzoek, want het onderzoek levert alleen zinvolle resultaten op als voldoende deelnemers de te onderzoeken ziekte krijgen of daaraan sterven.

De commissie kijkt zowel naar incidentie van ziekte als naar het optreden van sterfte aan de bewuste ziekte. Deze uitkomstmaten geven andere informatie en beide hebben hun eigen waarde: sterfte lijkt een hardere uitkomstmaat dan ziekte, maar sterfte wordt niet alleen bepaald door het ontstaan van de ziekte, maar ook door de prognose van de ziekte en door de effectiviteit van de behandeling van die ziekte. Een aandoening die niet tot de dood leidt, kan tot een grote ziektelast leiden (voorbeelden zijn een niet-fatale beroerte met restverschijnselen of een ernstige depressie).

Bij specifieke voedingsfactoren: afbakening tot specifieke ziekten

Hoewel sterfte ongeacht de doodsoorzaak een belangrijk eindpunt is, levert deze uitkomstmaat slechts een eerste en zeer grove stap in de zoektocht naar verbanden tussen voeding en gezondheid. De ene ziekte wordt door heel andere factoren beïnvloed of veroorzaakt dan de andere. Omdat de sterfte ongeacht de doodsoorzaak niets zegt over de etiologie van individuele ziekten, neemt de commissie deze uitkomstmaat niet mee in de achtergronddocumenten over specifieke voedingsfactoren. Om dezelfde reden worden de totale kankerincidentie en de totale kankersterfte niet meegenomen: de etiologie verschilt te sterk tussen verschillende typen kanker. Over de totale incidentie en sterfte aan hart- en vaatziekten rapporteert de commissie alleen als dit de primaire uitkomstmaat is van een RCT en als er in de beschikbare cohortonderzoeken geen of onvoldoende gegevens zijn over coronaire hartziekten, beroerte en hartfalen.

De sterfte ongeacht doodsoorzaak (totale sterfte/mortaliteit) wordt wel meegenomen in het achtergronddocument naar voedingspatronen. Voedingspatronen hebben betrekking op diverse aspecten van de voeding en daardoor is de etiologie in dit achtergronddocument minder in beeld.

4.3 Intermediaire uitkomstmaten: bloeddruk, LDL-cholesterol en lichaamsgewicht

Een intermediaire uitkomstmaat is een risicofactor die een verhoogd ziekterisico voorspelt. Intermediaire uitkomstmaten zijn interessant omdat daarmee aanzienlijk minder deelnemers en een kortere onderzoeksduur volstaan dan met de uitkomstmaten ziekte of sterfte. Zo kan bijvoorbeeld een effect van de voeding op de bloeddruk en het LDL cholesterol binnen enkele weken worden vastgesteld, terwijl voor het effect van de voeding op coronaire hartziekten een interventieduur van jaren nodig is. Dat is een belangrijk voordeel bij experimenteel onderzoek, omdat RCT's met ziekte of sterfte als uitkomstmaat moeilijk uitvoerbaar zijn en daardoor schaars (zie paragraaf 4.2).

Hoewel interventies met een gunstig effect op een intermediaire uitkomstmaat vaak het veronderstelde en gewenste gezondheidseffect hebben, is dat niet altijd het geval. Yudkin e.a.²¹ betogen dat intermediaire uitkomstmaten niet vervangend kunnen zijn voor de uitkomstmaten ziekte of sterfte. Zij onderbouwen dit met voorbeelden* uit de farmacologie waarin interventies met een gunstig effect op een intermediaire uitkomstmaat juist ongunstig bleken voor de gezondheid.

De commissie accepteert een intermediaire uitkomstmaat wanneer – naast de aanwijzingen uit cohortonderzoek dat ze het ziekterisico voorspellen – ook uitkomsten van RCT's beschikbaar zijn die overtuigend laten zien dat een verandering van de intermediair leidt tot verandering van het ziekterisico. Bloeddruk, LDL-cholesterol en lichaamsgewicht zijn de enige intermediairen die deze toets doorstaan.

De commissie beoordeelt de evidentie uit RCT's met uitkomstmaten bloeddruk, LDL-cholesterol en lichaamsgewicht, maar laat cohortonderzoek met deze intermediaire uitkomstmaten buiten beschouwing. De commissie neemt RCT's

* Voorbeelden die Yudkin e.a.²¹ geven, waarin farmacologische interventies met een gunstig effect op een intermediaire uitkomstmaat juist ongunstig bleken voor de gezondheid.

Rosiglitazone verlaagt het glucosegehalte in het bloed, maar leidt tot een verhoogd risico op hart- en vaatziekten.²² Torcetrapib verlaagt het LDL-cholesterol en verhoogt het HDL-cholesterol, maar veroorzaakt een verhoogde morbiditeit en mortaliteit.²³ Bij diabetespatiënten leidt combinatietherapie met ramipril en telmisartan tot verminderde albuminurie maar een hoger risico op ernstige nierschade.²⁴

naar effecten van genoemde intermediären niet in beschouwing als deze plaatsvonden tegen de achtergrond van een energiebeperkt dieet, omdat de Richtlijnen goede voeding gericht zijn op de gebruikelijke voeding. Conclusies over effecten van voedingsfactoren op intermediären, vertaalt de commissie in de achtergronddocumenten niet door naar conclusies over effecten op ziekte. Het opstellen van de voedingsrichtlijnen gebeurt uiteindelijk op basis van de totale evidentie. In het advies geeft de commissie aan hoe de verschillende typen onderzoek zijn gewogen.

Bloeddruk

In cohortonderzoek hangt bloeddruk samen met het risico op hart- en vaatziekten; de associatie is het sterkst voor beroerte.^{25,26} Uit RCT's blijkt dat een breed scala aan bloeddrukverlagende interventies (zoals medicatie) zowel bij patiënten als bij personen zonder cardiovasculaire ziekten ook tot een verlaging van het risico op hart- en vaatziekten leidt.^{27,28}

De commissie richt zich primair op de systolische bloeddruk, omdat deze effecten in vergelijking tot de diastolische bloeddruk doorgaans omvangrijker zijn en eerder statistische significantie bereiken, terwijl de effectschattingen voor systolische en diastolische bloeddruk meestal in dezelfde richting wijzen. De commissie specificeert situaties waarin er geen aanwijzingen zijn voor een effect op de systolische, maar wel voor een effect op diastolische bloeddruk.

Alleen in het achtergronddocument over voedingspatronen worden de effecten op zowel systolische als diastolische bloeddruk beschreven; in paragraaf 4.2 is toegelicht dat ten aanzien van voedingspatronen een breder perspectief wordt gehanteerd dan ten aanzien van voedingsstoffen of voedingsmiddelen.

Met een interventieduur van bij voorkeur 4 weken kan betrouwbaar vastgesteld worden of een interventie een effect heeft op de bloeddruk.

LDL-cholesterol

Voor de onderbouwing van het gebruik van het LDL-cholesterol als intermediaire uitkomstmaat, verwijst de commissie naar het rapport van het Amerikaanse Institute of Medicine (IOM) getiteld *Evaluation of biomarkers and surrogate endpoints in chronic disease*-rapport* en naar twee recent

* Het IOM beschrijft een procedure om te beoordelen of een biomarker als intermediaire uitkomstmaat kan worden gebruikt en toetst deze procedure aan de hand van zes voorbeelden.²⁹ De IOM-procedure betaamt uit drie stappen. *Stap 1*: Beoordeling van de kwaliteit van de bepaling van de biomarker: de betrouwbaarheid, de reproduceerbaarheid tussen verschillende laboratoria

gepubliceerde meta-analyses.²⁹⁻³¹ Daaruit blijkt dat voor LDL-cholesterol met zowel cohortonderzoek (intermediair voorspelt ziekterisico) als RCT's (interventies die de intermediair beïnvloeden leiden tot verandering van het ziekterisico) onderbouwd kan worden dat dit een intermediaire uitkomstmaat is voor hart- en vaatziekten.

Om een effect van een interventie op het LDL-cholesterol vast te stellen, is een interventieduur van ten minste 2 weken nodig.^{32,33}

Lichaamsgewicht

In cohortonderzoek is een hoge body mass index geassocieerd met een verhoogde mortaliteit^{34,35} en morbiditeit^{36,37} en een verhoogd risico op hart- en vaatziekten^{38,39}, diabetes⁴⁰ en kanker (onder meer van slokdarm, schildklier, dikke darm, nier, galblaas en endometrium)⁴¹. Op basis van die associaties ligt het in de lijn der verwachting dat gewichtsverlies gunstig is voor de gezondheid. Ongewenst gewichtsverlies blijkt echter juist geassocieerd te zijn met een toename van de mortaliteit.⁴² De reden daarvoor is, dat bepaalde ziektes tot gewichtsverlies en een hoger sterfterisico leiden.

Interventieonderzoek heeft aanwijzingen opgeleverd dat gewenst gewichtsverlies gunstig is voor mensen met obesitas. De belangrijkste aanwijzingen hebben betrekking op mensen met ernstige obesitas die bariatrische chirurgie^{*} hebben ondergaan. Gerandomiseerde toewijzing is bij deze risicovolle operaties ethisch niet aanvaardbaar en de effecten zijn dus niet in RCT's onderzocht. Uit niet-gerandomiseerd onderzoek blijkt dat mensen die

en klinische settings, en de sensitiviteit en specificiteit. *Stap 2:* Voor de kwalificatie van de biomarker als intermediaire uitkomstmaat voor ziekte, is onderbouwing nodig met zowel cohortonderzoek (intermediair voorspelt ziekterisico) als RCT's (interventies die de intermediair beïnvloeden leiden tot verandering van het ziekterisico). *Stap 3:* Het IOM acht het intermediair alleen toepasbaar in de settings waarop de onderzoeksresultaten van stap 1 en 2 betrekking hebben. *Toetsing aan de hand van zes voorbeelden:* Van de zes voorbeelden waarmee deze procedure is getoetst (tumorgrootte, C-reactief eiwit (CRP), troponine, LDL-cholesterol, HDL-cholesterol en betacaroteen), acht het IOM alleen het LDL-cholesterol geschikt als intermediaire uitkomstmaat. Omdat de onderbouwing gebaseerd is op RCT's naar het effect van lipiden-beïnvloedende medicijnen op cardiovasculaire ziekten, vindt het IOM dat de intermediair alleen in de setting van het geneesmiddelenonderzoek kan worden toegepast. Anders dan het IOM, accepteert de commissie LDL-cholesterol ook als intermediair voor toepassing binnen het onderzoeksdomein voeding en gezondheid.

^{*} Bariatrische chirurgie is de verzamelnaam voor operatieve ingrepen die gewichtsverlies als doel hebben, bijvoorbeeld het plaatsen van een maagband, een maagverkleining, of het aansluiten van slokdarm op darm zodat het voedsel niet meer in de maag komt.

bariatrische chirurgie hebben ondergaan in vergelijking tot gematchte controlepersonen een lager sterfterisico hebben⁴³, en lagere risico's op diabetes⁴⁴⁻⁴⁶ en cardiovasculaire ziekten⁴⁷. De verbetering van de glycemische controle lijkt (deels) een direct gevolg te zijn van de verminderde voedselconsumptie: tussen de 30 en 100 procent van de diabetespatiënten kan de diabetesmedicatie binnen enkele dagen na de bariatrische chirurgie staken, als de energieinname drastisch is verminderd, maar het lichaamsgewicht nog vrijwel ongewijzigd is.⁴⁸ In vergelijking tot bariatrische chirurgie wordt in trials met leefstijlinterventies veel minder gewichtsverlies gerealiseerd. Effecten van gewichtsverlies via leefstijlinterventies op ziekterisico's zijn niet overtuigend aangetoond^{49,50}, maar een systematische review wijst in de richting van een preventief effect op diabetes⁵¹.

Om vast te stellen of een interventie een effect heeft op het lichaamsgewicht is een interventieduur van bij voorkeur enkele maanden nodig.

4.4 Primaire en secundaire uitkomstmaten en post-hoc analyses

Interventieonderzoek wordt opgezet om een bepaalde vraag of enkele vragen te onderzoeken. De onderzoekers definiëren op basis daarvan de primaire uitkomstmaten en vaak ook enkele secundaire uitkomstmaten. Daarnaast worden – als de resultaten beschikbaar zijn – vaak analyses gedaan die vooraf niet in de planning zaten en waar het onderzoek ook niet voor was opgezet; dat zijn de zogenoemde *post-hoc* analyses.

De kans op bevindingen die het gevolg zijn van toevallige omstandigheden en die tot verkeerde conclusies leiden, is het kleinst bij uitkomstmaten waarop de onderzoeksopzet gericht was (primaire en secundaire uitkomstmaten) en het grootst bij de *post-hoc* analyses. Om die reden kent de commissie aan primaire en secundaire uitkomstmaten van een interventieonderzoek de meeste waarde toe. Hoewel de commissie daar belang aan hecht, lukt het in de praktijk vaak niet om onderscheid te maken tussen primaire, secundaire en *post-hoc* analyses van RCT's. De commissie baseert de achtergronddocumenten zoveel mogelijk op systematische reviews en meta-analyses, zeker ook waar het gaat over RCT's met intermediaire uitkomstmaten (zie paragraaf 3.4.4). Hoewel in publicaties van meta-analyses vaak wordt aangegeven wat de primaire en secundaire uitkomstmaten van de meta-analyse zelf zijn, is zelden gespecificeerd of de uitkomsten in de oorspronkelijke onderzoeken primair, secundair of *post-hoc* analyses betroffen.

Bij cohortonderzoek spelen hetzelfde type problemen als bij de *post hoc* analyses van RCT's. In cohortonderzoek worden steeds nieuwe analyses gedaan binnen de mogelijkheden die de onderzoeksgegevens bieden. Daarom

is het bij cohortonderzoek extra belangrijk dat meerdere onderzoeken eenzelfde beeld laten zien.

5 Literatuuronderzoek voor de achtergronddocumenten

In dit hoofdstuk legt de commissie uit hoe zij bij het literatuuronderzoek te werk gaat. Daarbij komen achtereenvolgens publicatietypen, onderzochte populaties, onderzoekstypen en bronnen aan de orde.

5.1 Gepoolde analyses, meta-analyses en systematische reviews

De commissie beperkt haar literatuuronderzoek in beginsel tot een kritische evaluatie van gepoolde analyses, meta-analyses en systematische reviews die gepubliceerd zijn in peer-reviewed tijdschriften. In gepoolde analyses en meta-analyses worden de bevindingen uit meerdere oorspronkelijke onderzoeken met overeenkomstige vraagstelling en aanpak gecombineerd tot een nieuwe risicoschatting. Bij een gepoolde analyse wordt de gegevensanalyse en adjustering voor confounders op standaardiseerde wijze uitgevoerd voor elk oorspronkelijke onderzoek en worden die uitkomsten samengevoegd. Bij een meta(regressie)analyse worden de risicoschattingen zoals gepubliceerd samengevoegd. De combinatie van bevindingen uit meerdere onderzoeken leidt tot een groter statistisch onderscheidingsvermogen en nauwkeuriger schattingen van het verband of effect dan in de oorspronkelijke onderzoeken. De afbakening tot gepoolde analyses, meta-analyses en systematische reviews helpt de commissie om de hoeveelheid werk hanteerbaar te houden.

In de achtergronddocumenten wordt toegelicht welke gepoolde en meta-analyses gevonden zijn. Als er redenen zijn om bepaalde publicaties buiten beschouwing te laten, worden deze toegelicht. De argumentatie kan liggen in methodologische kanttekeningen of ontoereikendheid van de informatie over methode, karakteristieken of uitkomsten. Gedateerde publicaties waarin slechts een fractie van het beschikbare onderzoek is meegenomen, blijven buiten beschouwing als een goede recentere publicaties beschikbaar is.

5.2 Algemene bevolking, risicogroepen en patiëntgroepen

De literatuursearch is in principe gericht op onderzoek dat binnen het domein van het advies valt (zie paragraaf 1.1) en dus betrekking heeft op de algemene bevolking. Voor RCT's met incidentie van ziekte of het optreden van sterfte als uitkomstmaat maakt de commissie een uitzondering. Dit type onderzoek is schaars en in de beschikbare RCT's bestaan de deelnemers doorgaans uit patiënten of personen die een hoog risico hebben ten aanzien van de onderzochte uitkomstmaat. Vanwege het belang voor het beoordelen van de

causaliteit van de relatie worden deze RCT's ook in beschouwing genomen als ze zijn uitgevoerd bij patiëntgroepen of hoogrisicogroepen.

5.3 Onderzoekstypen

Uit paragrafen 2.2, 4.2 en 4.3 blijkt dat de commissie in de achtergronddocumenten conclusies trekt op basis van de stand van wetenschap ten aanzien van de volgende onderzoekstypes:

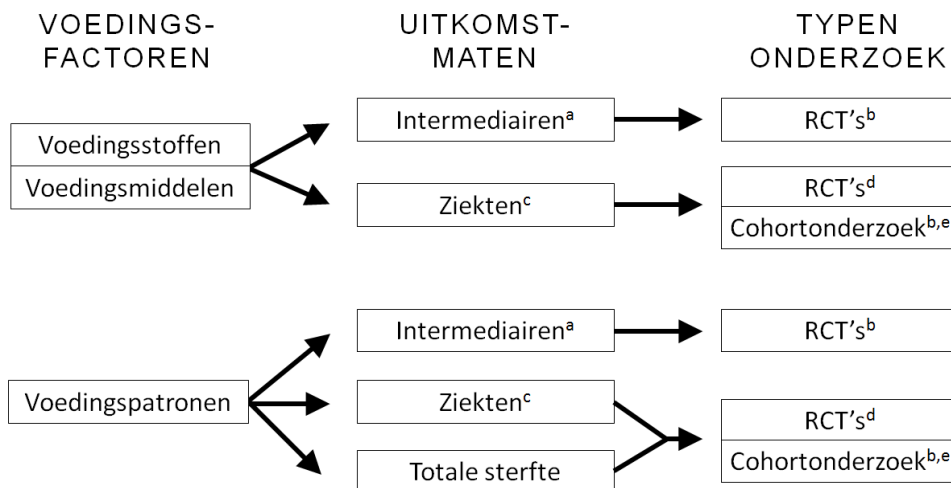
- RCT's naar effecten op incidentie van of sterfte aan ziekte
- RCT's naar effecten op drie intermediaire uitkomstmaten
- Cohortonderzoek naar associaties met ziekte waarin de voedselinname is vastgesteld voorafgaande aan de diagnose van de ziekte.

RCT's die incidentie van ziekte of sterfte door ziekte als uitkomstmaat hebben, zijn schaars, maar leveren cruciale informatie over de causaliteit van het verband tussen voedingsfactor en ziekte. Wanneer er geen (goede) meta-analyse van dit type onderzoek is, beschrijft de commissie de originele RCT's.

Ten aanzien van RCT's met intermediaire uitkomstmaten en cohortonderzoek is dat anders: de commissie beperkt zich bij deze onderzoekstypen tot gepoolde analyses, meta-analyses en systematische reviews en vult die informatie aan met onderzoek dat na de literatuursearch van de meest recente meta-analyse is gepubliceerd. Onderwerpen waarover geen meta-analyse of systematische review is gepubliceerd blijven buiten beschouwing. De aanpak van de zoekstrategie is gevisualiseerd in figuur 1.

5.4 Bronnen

Het beschikbare onderzoek in de achtergronddocumenten is vooral gebaseerd op eigen literatuursearches in de PubMed database. Die searches hebben het volgende basisformat: "voedingsfactor"[Mesh] AND ("systematic review"[Publication Type] OR "meta analysis"[Publication Type]). Het literatuuronderzoek beslaat publicaties die tot juli 2014 zijn verschenen. Daarnaast benut de commissie bestaande rapporten om relevante publicaties te vinden: de Nederlandse Richtlijnen goede voeding 2006¹⁰, voedingsrichtlijnen uit Amerika^{1,52}, Australië⁵³ en de Nordic Countries⁵⁴, het rapport van de World Cancer Research Foundation (WCRF) uit 2007¹² en updates daarvan en de rapporten over voedingsnormen van de European Food Safety Authority⁵⁵. Deze bestaande rapporten zijn gebaseerd op een breder scala aan onderzoekstypen dan waarop de commissie zich wil baseren.



Figuur 1: Zoekstrategie.

^a De commissie neemt effecten op drie intermediaire uitkomstmaten voor ziekten in beschouwing: bloeddruk, LDL-cholesterol en lichaamsgewicht (zie paragraaf 4.3).

^b De commissie richt zich primair op gepoolde analyses, meta-analyses en systematische reviews (zie paragraaf 5.1).

^c De commissie evalueert de relatie met tien voedinggerelateerde ziekten: coronaire hartziekten, beroerte, hartfalen, diabetes mellitus type 2, chronisch obstructieve longziekten, borstkanker, darmkanker, longkanker, dementie en depressie (zie paragraaf 4.1).

^d RCT's naar effecten op ziekten zijn schaars. Vanwege het belang van deze onderzoeken voor uitspraken over causaliteit, beschrijft de commissie ten aanzien van deze uitkomstmaten alle beschikbare RCT's, ongeacht of meta-analyses en systematische reviews beschikbaar zijn (zie paragraaf 5.3).

^e De term cohortonderzoek wordt in dit advies gebruikt voor alle vormen van prospectief observationeel onderzoek (zie paragraaf 2.1).

6 Conclusies in de achtergronddocumenten

In de achtergronddocumenten evalueert de commissie per voedingsfactor de stand van wetenschap ten aanzien van effecten (in geval van RCT's) en verbanden (in geval van cohortonderzoek). Hieronder beschrijft zij hoe conclusies over deze effecten en verbanden tot stand komen.

6.1 Samenvatting van bevindingen in gestandaardiseerde tabellen

De commissie beschrijft de bevindingen over het grootste contrast (de hoogste versus de laagste innamecategorie) en de resultaten van dosisresponsanalyses. Iedere afzonderlijke evaluatie begint met een samenvattende tabel met een gestandaardiseerde opzet (tabel 3).

Tabel 3 Samenvattende tabel per effect of verband in de achtergronddocumenten.

Samenvatting	Toelichting
Beschikbare onderzoeken	Hier specificeert de commissie het aantal meta-analyses en het aantal cohortonderzoeken of RCT's.
Heterogeniteit	Nee / ja; indien 'ja', dan geeft de commissie zo mogelijk een verklaring. In meta-analyses wordt getoetst op heterogeniteit tussen de oorspronkelijke onderzoeken. Als die toets weinig of geen heterogeniteit laat zien ($I^2 < 0,25$) wordt in de samenvattende tabel 'nee' ingevuld. Bij matige (I^2 0,25-0,50 en $p < 0,10$) of aanzienlijke ($I^2 > 0,50$ en $p < 0,10$) heterogeniteit vermeldt de samenvattende tabel 'ja'. Als een heterogeniteitstoets niet beschikbaar is, beoordeelt de commissie de mate van overlap tussen de betrouwbaarheidsintervallen van oorspronkelijke onderzoeken of meta-analyses en de richting van de risicoschatters.
Sterkte van het effect/verband	Als een conclusie ten aanzien van een verband of effect mogelijk is, specificeert de commissie hier de effectschatting of risicoschatting, zo mogelijk in relatie tot de (verandering van) inname.
Onderzochte populatie	In geval van cohortonderzoeken specificeert de commissie hier in welk werelddeel onderzoek heeft plaatsgevonden (Europa, Noord-Amerika, Australië & Nieuw-Zeeland, Azië). Het geslacht wordt gespecificeerd als het beschikbare onderzoek uitsluitend mannen of uitsluitend vrouwen betreft. In geval van RCT's specificeert de commissie de patiëntgroep of hoogrisicogroep, geslacht en leeftijd.

6.2 Keuze uit vier opties voor de conclusie per evaluatie

Direct onder deze samenvattende tabel staat de conclusie, waarbij de commissie kiest tussen vier opties (tabel 4). De formulering is bij interventieonderzoek anders dan bij cohortonderzoek: interventieonderzoek maakt uitspraken over effecten (causaliteit) mogelijk, terwijl op basis van

cohortonderzoek alleen uitspraken kunnen worden gedaan over associaties, verbanden, samenhang. Bij aanwijzingen voor een verband of effect geeft de commissie aan of zij de bewijskracht groot acht, dan wel gering.

Tabel 4 Formulering van conclusies in de achtergronddocumenten.

Optie	Formulering van de conclusie	Toelichting
1	<i>Een hoog of laag gebruik verhoogt of verlaagt het risico op ziekte (op basis van RCT's), of Een hoog of laag gebruik hangt samen met een hoger of lager risico op ziekte (op basis van cohortonderzoek). De bewijskracht is groot of gering.</i>	Bij conclusies van dit type specificeert de commissie de bewijskracht op basis van de beschikbaarheid van onderzoek, de aan- of afwezigheid van heterogeniteit, de sterkte van het verband en eventuele aanvullende afwegingen die in de toelichting zijn gespecificeerd. Als de conclusie betrekking heeft op een specifieke populatie of een specifiek niveau van blootstelling, wordt de benodigde specificatie gegeven. Als de bewijskracht groot is, kwantificeert de commissie het effect of verband; bij geringe bewijskracht is de conclusie kwalitatief.
2	<i>Een effect of verband is onwaarschijnlijk.</i>	Dit is van toepassing als er voldoende onderzoek is dat geen aanwijzingen oplevert voor een effect of verband. In het geval van intermediaire uitkomstmaten ligt de effectschatter in de buurt van nul; in het geval van onderzoek met ziekte of sterfte als uitkomstmaat, ligt de risicoschatter in de buurt van 1,00.
3	<i>Het effect of verband is niet eenduidig.</i>	Een of meer van de volgende situaties is van toepassing: 1) In een meta-analyse is aanzienlijke en onverklaarde heterogeniteit geconstateerd. 2) Er bestaan aanzienlijke verschillen in de richting van effecten of verbanden tussen individuele interventie- of cohortonderzoeken.
4	<i>Er is te weinig onderzoek om een uitspraak te doen over het effect of verband.</i>	Een of meer van de volgende situaties is van toepassing: 1) Er is slechts één origineel onderzoek gepubliceerd 2) Alle beschikbare cohortonderzoeken zijn afkomstig van één onderzoeksgroep en dus niet onafhankelijk 3) De beschikbare onderzoeken hebben onvoldoende kwaliteit om een uitspraak te doen over het verband of effect. 4) Het beschikbare onderzoek biedt te weinig basis voor de uitspraak dat een verband of effect bestaat, maar ook te weinig basis voor de uitspraak dat een verband of effect onwaarschijnlijk is.

De conclusie wordt gevolgd door een tekst die de toelichting vormt en waarin de commissie het beoordeelde onderzoek presenteert. In die tekst en de bijbehorende tabel(len) presenteert de commissie de onderzoeksgegevens die de grondslag vormen voor de samenvattende tabel.

Aan het einde van ieder achtergronddocument vat de commissie de belangrijkste bevindingen ten aanzien van de betreffende voedingsfactor samen, per verband en per onderzoekstype.

7 Het advies Richtlijnen goede voeding 2015

In het uiteindelijke advies Richtlijnen goede voeding 2015 wordt de informatie uit de achtergronddocumenten en enkele eerdere adviezen van de Gezondheidsraad geïntegreerd en in samenhang geïnterpreteerd.⁵⁶ Ten aanzien van de achtergronddocumenten gaat het vooral om de bevindingen met grote wetenschappelijke bewijskracht. Bevindingen waarvoor de bewijskracht gering is, kunnen ondersteunende informatie bieden. Eerdere adviezen van de Gezondheidsraad die in het advies Richtlijnen goede voeding 2015 worden meegenomen zijn de in paragraaf 3.1 genoemde adviezen over microvoedingsstoffen (2008-2012)¹³⁻¹⁸, en de adviezen Richtlijnen goede voeding ecologisch belicht (2011)⁵⁷ en Gezonde voeding: logo's onder de loep (2008)⁵⁸.

Literatuur

- 1 Dietary Guidelines for Americans Committee (DGAC). Report of de DGAC on the Dietary Guidelines for Americans. Washington, D.C.: U.S. Department of Agriculture and U.S. Department of Health and Human Services; 2010. Internet: <http://www.cnpp.usda.gov/Publications/DietaryGuidelines/2010/PolicyDoc/PolicyDoc.pdf>. geraadpleegd: 24-11-2014.
- 2 Gezondheidsraad. Werkprogramma 2015. Den Haag: Gezondheidsraad; 2014: publicatienr. A14/02.
- 3 Willett W. Recall of remote diet. In: Nutritional epidemiology. 3rd edition. New York: Oxford University Press; 2013: 142-149.
- 4 Rothman KJ, Greenland S. Causation and causal inference in epidemiology. Am J Public Health 2005; 95 Suppl 1: S144-S150.
- 5 Grobbee DE, Hoes AW. Clinical epidemiology. Principles, methods, and applications for clinical research. Jones and Bartlett Publ, Inc.; 2007.
- 6 Doll R, Hill AB. Mortality in relation to smoking: ten years'observations of British doctors. Br Med J 1964; 1(5395): 1399-1410.
- 7 Doll R, Hill AB. Mortality in relation to smoking: ten years'observations of British doctors. Br Med J 1964; 1(5396): 1460-1467.
- 8 Omenn GS, Goodman GE, Thornquist MD, Balmes J, Cullen MR, Glass A e.a. Effects of a combination of beta carotene and vitamin A on lung cancer and cardiovascular disease. N Engl J Med 1996; 334(18): 1150-1155.
- 9 The Alpha-Tocopherol BCCPSG. 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(15): 1029-1035.
- 10 Gezondheidsraad. Richtlijnen goede voeding 2006. Den Haag: Gezondheidsraad; 2006: publicatienr. 2006/21.
- 11 Miller ER, III, Juraschek S, Pastor-Barriuso R, Bazzano LA, Appel LJ, Guallar E. Meta-analysis of folic acid supplementation trials on risk of cardiovascular disease and risk interaction with baseline homocysteine levels. Am J Cardiol 2010; 106(4): 517-527.
- 12 World Cancer Research Fund. Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective. Washington D.C.: AICR; 2007.
- 13 Gezondheidsraad. Evaluatie van de voedingsnormen voor vitamine D. Den Haag: Gezondheidsraad; 2012: publicatienr. 2012/15.

- 14 Gezondheidsraad. Naar een voldoende inname van vitamines en mineralen. Den Haag: Gezondheidsraad; 2009: publicatienr. 2009/06.
- 15 Gezondheidsraad. Naar een adequate inname van vitamine A. Den Haag: Gezondheidsraad; 2008: publicatienr. 2008/26.
- 16 Gezondheidsraad. Naar een toereikende inname van vitamine D. Den Haag: Gezondheidsraad; 2008: publicatienr. 2008/15.
- 17 Gezondheidsraad. Naar behoud van een optimale jodiuminname. Den Haag: Gezondheidsraad; 2008: publicatienr. 2008/14.
- 18 Gezondheidsraad. Naar een optimaal gebruik van foliumzuur. Den Haag: Gezondheidsraad; 2008: publicatienr. 2008/02.
- 19 Lucht Fvd, Polder JJ. Van gezond naar beter. Kernrapport van de Volksgezondheid Toekomst Verkenning 2010. Bilthoven: RIVM; 2010: 270061005.
- 20 McDowell I. Measuring health: a guide to rating scales and questionnaires, third edition. Oxford: Oxford University Press; 2006.
- 21 Yudkin JS, Lipska KJ, Montori VM. The idolatry of the surrogate. *BMJ* 2011; 343: d7995.
- 22 Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2007; 356(24): 2457-2471.
- 23 Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M, Grundy SM, Kastelein JJ, Komajda M e.a. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. *N Engl J Med* 2007; 357(21): 2109-2122.
- 24 Mann JF, Schmieder RE, McQueen M, Dyal L, Schumacher H, Pogue J e.a. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2008; 372(9638): 547-553.
- 25 Lee M, Saver JL, Chang B, Chang KH, Hao Q, Ovbiagele B. Presence of baseline prehypertension and risk of incident stroke: a meta-analysis. *Neurology* 2011; 77(14): 1330-1337.
- 26 Zhang XF, Attia J, D'Este C, Ma XY. The relationship between higher blood pressure and ischaemic, haemorrhagic stroke among Chinese and Caucasians: meta-analysis. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2006; 13(3): 429-437.
- 27 Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ* 2009; 338: b1665.
- 28 Turnbull F, Neal B, Algert C, Chalmers J, Chapman N, Cutler J e.a. Effects of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events in individuals with and

- without diabetes mellitus: results of prospectively designed overviews of randomized trials. The Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. *Arch Intern Med* 2005; 165(12): 1410-1419.
- 29 Institute of Medicine Committee on Qualifications of Biomarkers and Surrogate Endpoints in Chronic Disease, Christine M. Micheel and John R. Ball e. Evaluation of Biomarkers and Surrogate Endpoints in Chronic Disease. Washington, USA: National Academy of Sciences; 2010.
- 30 Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, Keech A, Simes J, Barnes EH e.a. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet* 2012; 380(9841): 581-590.
- 31 Taylor F, Huffman MD, Macedo AF, Moore TH, Burke M, Davey Smith G. e.a. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 1: CD004816.
- 32 Brussaard JH, Katan MB, Groot PH, Havekes LM, Hautvast JG. Serum lipoproteins of healthy persons fed a low-fat diet or a polyunsaturated fat diet for three months. A comparison of two cholesterol-lowering diets. *Atherosclerosis* 1982; 42(2-3): 205-219.
- 33 Keys A, Anderson JT, Grande F. Prediction of serum-cholesterol responses of man to changes in fats in the diet. *Lancet* 1957; 273(7003): 959-966.
- 34 Berrington de Gonzalez A, Hartge P, Cerhan JR, Flint AJ, Hannan L, MacInnis RJ e.a. Body-mass index and mortality among 1.46 million white adults. *N Engl J Med* 2010; 363(23): 2211-2219.
- 35 Whitlock G, Lewington S, Sherliker P, Clarke R, Emberson J, Halsey J e.a. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet* 2009; 373(9669): 1083-1096.
- 36 Dis I, Geleijnse JM, Kromhout D, Boer J, Boshuizen H, Verschuren WM. Do obesity and parental history of myocardial infarction improve cardiovascular risk prediction? *Eur J Prev Cardiol* 2013; 20(5): 793-799.
- 37 Wormser D, Kaptoge S, Di AE, Wood AM, Pennells L, Thompson A e.a. Separate and combined associations of body-mass index and abdominal adiposity with cardiovascular disease: collaborative analysis of 58 prospective studies. *Lancet* 2011; 377(9771): 1085-1095.
- 38 Bogers RP, Bemelmans WJ, Hoogenveen RT, Boshuizen HC, Woodward M, Knekt P e.a. Association of overweight with increased risk of coronary heart disease partly independent of blood pressure and cholesterol levels: a meta-analysis of 21 cohort studies including more than 300 000 persons. *Arch Intern Med* 2007; 167(16): 1720-1728.
- 39 Kivimaki M, Smith GD, Timpson NJ, Lawlor DA, Batty GD, Kahonen M e.a. Lifetime body mass index and later atherosclerosis risk in young adults: examining causal links using Mendelian randomization in the Cardiovascular Risk in Young Finns study. *Eur Heart J* 2008; 29(20): 2552-2560.

- 40 Kodama S, Horikawa C, Fujihara K, Heianza Y, Hirasawa R, Yachi Y e.a. Comparisons of the strength of associations with future type 2 diabetes risk among anthropometric obesity indicators, including waist-to-height ratio: a meta-analysis. *Am J Epidemiol* 2012; 176(11): 959-969.
- 41 Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet* 2008; 371(9612): 569-578.
- 42 Yang D, Fontaine KR, Wang C, Allison DB. Weight loss causes increased mortality: cons. *Obes Rev* 2003; 4(1): 9-16.
- 43 Sjostrom L, Narbro K, Sjostrom CD, Karason K, Larsson B, Wedel H e.a. Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. *N Engl J Med* 2007; 357(8): 741-752.
- 44 Carlsson LM, Peltonen M, Ahlin S, Anveden A, Bouchard C, Carlsson B e.a. Bariatric surgery and prevention of type 2 diabetes in Swedish obese subjects. *N Engl J Med* 2012; 367(8): 695-704.
- 45 Courcoulas AP, Christian NJ, Belle SH, Berk PD, Flum DR, Garcia L e.a. Weight change and health outcomes at 3 years after bariatric surgery among individuals with severe obesity. *JAMA* 2013; 310(22): 2416-2425.
- 46 Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP, Wolski K, Brethauer SA, Navaneethan SD e.a. Bariatric surgery versus intensive medical therapy for diabetes--3-year outcomes. *N Engl J Med* 2014; 370(21): 2002-2013.
- 47 Sjostrom L, Peltonen M, Jacobson P, Sjostrom CD, Karason K, Wedel H e.a. Bariatric surgery and long-term cardiovascular events. *JAMA* 2012; 307(1): 56-65.
- 48 Bradley D, Magkos F, Klein S. Effects of bariatric surgery on glucose homeostasis and type 2 diabetes. *Gastroenterology* 2012; 143(4): 897-912.
- 49 Harrington M, Gibson S, Cottrell RC. A review and meta-analysis of the effect of weight loss on all-cause mortality risk. *Nutr Res Rev* 2009; 22(1): 93-108.
- 50 Poobalan AS, Aucott LS, Smith WC, Avenell A, Jung R, Broom J. Long-term weight loss effects on all cause mortality in overweight/obese populations. *Obes Rev* 2007; 8(6): 503-513.
- 51 Avenell A, Brown TJ, McGee MA, Campbell MK, Grant AM, Broom J e.a. What are the long-term benefits of weight reducing diets in adults? A systematic review of randomized controlled trials. *J Hum Nutr Diet* 2004; 17(4): 317-335.
- 52 Dietary Guidelines for Americans Committee. Nutrition Evidence Library. internet. www.nel.gov. geraadpleegd: 24-11-2014.
- 53 Australian Government, Department of Health and Ageing, National Health and Medical Research Council. A review of the evidence to address targeted questions to inform the

- revision of the Australian Dietary Guidelines. Canberra, Australia: National Health and Medical Research Council; 2011.
- 54 Nordic Council of Ministers. Nordic Nutrition Recommendations 2012. Integrating nutrition and physical activity. Copenhagen: Narayana Press; 2014.
- 55 European Food Safety Authority. Dietary Reference Values. <http://www.efsa.europa.eu/geraadpleegd>: 24-11-2014.
- 56 Murad MH, Montori VM. Synthesizing evidence: shifting the focus from individual studies to the body of evidence. JAMA 2013; 309(21): 2217-2218.
- 57 Gezondheidsraad. Richtlijnen goede voeding ecologisch belicht. Den Haag: Gezondheidsraad; 2011: publicatienr. 2011/08.
- 58 Gezondheidsraad. Gezonde voeding: logo's onder de loep. Den Haag: Gezondheidsraad; 2008: publicatienr. 2008/22.
- 59 Poos MJJC, Gool CHv, Gommer AM. Ziektelast in DALY's: Wat is de ziektelast en hoe wordt deze berekend? Bilthoven: RIVM. <http://www.nationaalkompas.nl/gezondheid-en-ziekte/sterfte-levensverwachting-en-daly-s/ziektelast-in-daly-s/wat-is-de-ziektelast-en-hoe-wordt-deze-berekend/> geraadpleegd: 24-11-2014.
- 60 Bradford Hill A. The environment and disease: association or causation? Proc Royal Soc Med 1965; 58: 295-300.
- 61 Martyn C. Out of hours. Fighting a lost cause? BMJ 2009; 338: b1621.
- 62 Blackburn H, Labarthe D. Stories from the evolution of guidelines for causal inference in epidemiologic associations: 1953-1965. Am J Epidemiol 2012; 176(12): 1071-1077.

A De commissie

- prof. dr. ir. D. Kromhout, vicevoorzitter Gezondheidsraad (tot 1 januari 2015), voorzitter Beraadsgroep Voeding, Gezondheidsraad, Den Haag, *voorzitter*
- prof. dr. ir. J. Brug, hoogleraar epidemiologie, VU medisch centrum, Amsterdam
- prof. dr. A.W. Hoes, hoogleraar klinische epidemiologie en huisartsgeneeskunde, Universitair Medisch Centrum Utrecht
- dr. J.A. Iestra, voedingskundige, Universitair Medisch Centrum Utrecht
- prof. dr. H. Pijl, hoogleraar diabetologie, Leids Universitair Medisch Centrum
- prof. dr. J.A. Romijn, hoogleraar inwendige geneeskunde, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam
- prof. dr. ir. J.C. Seidell, hoogleraar voeding en gezondheid, Vrije Universiteit, Amsterdam
- prof. dr. ir. P. van 't Veer, hoogleraar voeding en epidemiologie, Wageningen Universiteit en Research Centrum
- prof. dr. ir. M. Visser, hoogleraar gezond ouder worden, Vrije Universiteit en VU medisch centrum, Amsterdam
- dr. J.M. Geleijnse, universitair hoofddocent, Wageningen Universiteit en Research Centrum, *adviseur*
- prof. dr. J.B van Goudoever, hoogleraar kindergeneeskunde, VU medisch centrum en Academisch Medisch Centrum, Amsterdam, *adviseur*
- prof. dr. M.T.E. Hopman, hoogleraar integratieve fysiologie, Radboud universitair medisch centrum, Nijmegen, *adviseur*
- prof. dr. ir. R.P. Mensink, hoogleraar moleculaire voedingskunde, Universiteit Maastricht, *adviseur*
- prof. dr. ir. A.M.W.J. Schols, hoogleraar voeding en metabolisme bij chronische ziekten, Universiteit Maastricht, *adviseur*
- prof. dr. ir. M.H. Zwietering, hoogleraar levensmiddelenmicrobiologie, Wageningen Universiteit en Research Centrum, *adviseur*
- ir. C.A. Boot, Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport, Den Haag, *waarnemer*
- dr. ir. J. de Goede, Gezondheidsraad, Den Haag, *secretaris*
- dr. ir. C.J.K. Spaaij, Gezondheidsraad, Den Haag, *secretaris*
- dr. ir. R.M. Weggemans, Gezondheidsraad, Den Haag, *secretaris*

B Woordenlijst

Biomarker

Een biomarker is een objectief meetbare karakteristiek die een indicatie geeft van een normaal biologisch proces (bijvoorbeeld nutriëntinname of nutriëntstatus), van een ziekteproces (bijvoorbeeld LDL-cholesterol) of van de farmacologische respons op een behandeling.²⁹

Body mass index

De Body Mass Index (BMI) is het lichaamsgewicht in kilogram gedeeld door het kwadraat van de lichaamslengte in meters. Een andere naam is Quetelet Index.

Cohortonderzoek

In dit advies wordt de term cohortonderzoek gebruikt als verzamelnaam voor de verschillende vormen van observationeel onderzoek waarin de voedselinname eerder is vastgesteld dan de ziekte; voorbeelden zijn prospectief cohortonderzoek, genest patiëntcontroleonderzoek en case-cohortonderzoek.

Confounder

Een confounder is een factor die gecorreleerd is met zowel de blootstelling (in dit advies de inname van de onderzochte voedingsfactor) als met de uitkomstmaat (ziekte). Door (rest)confounding kan de relatie tussen blootstelling en ziekte verkeerd worden ingeschat of kan zelfs ten onrechte de indruk ontstaan dat er een relatie is tussen inname en ziekte.

Disability-Adjusted Life Years (DALY's)

De DALY (Disability-Adjusted Life Years) is een index die bepaald wordt door zowel het aantal mensen dat vroegtijdig sterft door ziekte, als het aantal jaren dat mensen leven met beperkingen door ziekte. De mate waarin levensjaren met ziekte meewegen, wordt bepaald door de ernst van die ziekte; het aantal levensjaren wordt vermenigvuldigd met een factor die tussen 0 en 1 ligt.⁵⁹

Intermediaire uitkomstmaat

Een intermediaire uitkomstmaat is een uitkomstmaat waarvan op basis van zowel observationeel als experimenteel onderzoek is aangetoond dat deze voorspellend is voor het risico op ziekte.

Primaire en secundaire preventie

Primaire preventie betreft de preventie van ziekte bij mensen die deze ziekte niet hebben. Secundaire preventie betreft de preventie van een herhaling of verergering van ziekte bij mensen die deze ziekte hebben doorgemaakt.

Primaire en secundaire uitkomstmaten

De uitkomstmaten ten behoeve waarvan het interventieonderzoek is opgezet. De onderzoekers stellen deze voorafgaande aan de uitvoering van het onderzoek vast. De primaire uitkomstmaten zijn bepalend voor de onderzoeksopzet.

Post hoc analyses

Analyses die voorafgaande aan het interventieonderzoek niet in de planning zaten, waarvoor het onderzoek niet is opgezet en waar de onderzoeksopzet niet op is gericht.

Statistisch onderscheidingsvermogen of 'power'

In kwalitatief goede onderzoeken wordt het aantal deelnemers vastgesteld op basis van het beoogde statistische onderscheidingsvermogen (de zogenoemde 'power'). Bij een onderscheidingsvermogen van 80 procent, omvat het onderzoek voldoende deelnemers om met 80 procent waarschijnlijkheid een beoogd effect op de betreffende uitkomstmaat te kunnen vaststellen.

C Aanwijzingen voor causaliteit uit observationeel onderzoek: de Bradford-Hill criteria

Naar aanleiding van onder meer de relatie tussen roken en longkanker, publiceerde Bradford Hill in 1965 negen criteria om de waarschijnlijkheid van een causaal verband te beoordelen op basis van bevindingen uit observationeel onderzoek (tabel 5).⁶⁰ Deze 'Bradford Hill criteria' worden ook nu nog vaak gebruikt, al hebben bepaalde kanttekeningen – waarvan Hill de meeste ook in 1965 al benoemde – in de loop van de tijd meer nadruk gekregen.^{4,61}

In dit advies past de commissie vier van de negen criteria van Bradford Hill toe: criteria 1, 2, 4 en 5.

Aan criterium 4 (oorzaak komt voor effect) hecht de commissie het zwaarst vanwege het grote probleem van recall-bias in voedingsonderzoek (zie paragraaf 3.1). Dit advies wordt daarom uitsluitend gebaseerd op onderzoek waarin de blootstelling is gemeten voordat de uitkomst (ziekte) werd vastgesteld.

Criteria 1, 2 en 5 worden in dit advies meegewogen bij het beoordelen van de bewijskracht: een causaal verband is waarschijnlijker als sprake is van een sterk effect, consistente bevindingen en een dosisresponsrelatie. Dat betekent overigens niet dat de optie van een causale relatie verworpen kan worden wanneer het verband zwak is, de resultaten inconsistent zijn en er geen dosisresponsrelatie is. Stel, bijvoorbeeld, dat er geen dosisresponsrelatie is gevonden. In dat geval zijn er verschillende mogelijkheden: ten eerste, er is geen causaal verband en geen dosisresponsrelatie; ten tweede, er is wel een causaal verband, maar geen dosisresponsrelatie, bijvoorbeeld omdat er een drempelwaarde-effect is; ten derde, er is wel een causaal verband met een dosisresponsrelatie, maar die dosisresponsrelatie is niet aangetoond omdat de variatie in blootstelling te klein is. De optie van een causale relatie kan dus niet verworpen worden wanneer er geen dosisresponsrelatie is. En omgekeerd vormt het vinden van een dosisresponsrelatie evenmin sluitend bewijs dat een verband causaal is, omdat die dosisresponsrelatie ook het gevolg kan zijn van een versturende variabele (confounder).

Over criterium 3, de specificiteit van het effect, merkte Bradford Hill al op dat dit niet teveel nadruk moest krijgen. Inmiddels wordt dit criterium niet meer relevant geacht, omdat blootstellingen gerelateerd kunnen zijn aan meerdere ziekten.

De criteria met betrekking tot plausibiliteit (6), coherentie (7) en analogie (9) hebben beperkte waarde omdat ze sterk afhangen van het kennisniveau en

Tabel 5 De negen criteria die Bradford Hill in 1965 opstelde om bij het ontbreken van RCT's toch een oordeel te vormen over de mogelijke causaliteit van een verband.

Negen criteria die volgens Bradford Hill (1965) aanwijzingen opleveren voor causaliteit. ⁶⁰	
1 Een sterk verband	Bradford Hill geeft vooral voorbeelden waarbij risico's vele malen (tientallen of zelf honderden malen) verhoogd zijn. Hoewel zo'n zeer sterk verband een aanwijzing is voor een causale relatie, benadrukt Bradford Hill dat de hypothese van een causaal verband niet te snel verworpen moet worden als het verband zwak lijkt te zijn.
2 Consistentie	Als het verband herhaaldelijk, onder verschillende omstandigheden en met verschillende onderzoekstechnieken is gevonden, is een causale relatie waarschijnlijker dan wanneer het verband slechts in een deel van het beschikbare onderzoek is gevonden. Maar Bradford Hill merkt daarbij op dat inconsistente resultaten geen reden zijn om de hypothese van een causaal te verwerpen: er kan een logische verklaring zijn waarom onderzoeksuitkomsten van elkaar verschillen.
3 Specificiteit	Als een verband wordt gevonden in een specifieke groep of voor een specifieke locatie en met een specifieke ziekte en als in diezelfde groep of op diezelfde locatie het risico op andere ziekten niet verhoogd is, dan is dat een aanwijzing voor een causaal verband. Bradford Hill waarschuwt dat dit punt niet teveel nadruk mag krijgen: hij geeft voorbeelden waarbij de risico's van twee en zelfs vele ziekten verhoogd zijn en merkt op dat ziekten vaak meerdere oorzaken hebben.
4 Oorzaak komt voor effect	Ten aanzien van de veronderstelde oorzaak en het veronderstelde effect speelt de vraag: Wat was er eerder, de kip of het ei? Bradford Hill oppert dat deze vraag vooral relevant is bij ziekten die langzaam ontstaan en noemt daarbij onder meer als voorbeeld de relatie tussen voedingspatroon en gezondheid. Leidt een bepaald voedingspatroon tot de ziekte of leidt de ziekte tot een bepaald voedingspatroon?
5 Dosis-responsrelatie	Een causale relatie is waarschijnlijker als een grotere blootstelling geassocieerd is met een sterker effect. Toch is causaliteit volgens Bradford Hill niet uitgesloten als het sterkste effect juist wordt gevonden bij lage niveaus van blootstelling: de aard van een verband kan te complex zijn, of meetfouten kunnen te groot zijn om een dosisresponsrelatie aan te tonen. Bradford Hill sluit dit onderwerp af met de opmerking dat onderzoekers wel op zoek moeten gaan naar mogelijke dosisresponsrelaties.
6 Plausibiliteit	Biologische plausibiliteit kan een causaliteitshypothese ondersteunen. Bradford Hill stelt echter dat plausibiliteit niet als vereiste kan worden gesteld voor causaliteit, omdat dit criterium teveel afhangt van de stand van de wetenschap op dat moment. Een bestudeerd verband kan te maken hebben met een nieuw of nog onbekend werkingsmechanisme.
7 Coherentie	Het is volgens Bradford Hill problematisch wanneer een verband drastisch in tegenspraak is met algemeen geaccepteerde kennis over biologie en het ontstaan van ziekten.
8 Quasi-experiment	Bradford Hill heeft zijn criteria ontwikkeld voor situaties waarbij experimenteel onderzoek niet haalbaar is. Hij merkt echter op dat er soms toch quasi-experimenteel bewijs beschikbaar is. Zo kan onderzocht worden of het beëindigen van blootstelling (bijvoorbeeld stoppen met roken) tot gevolg heeft dat het ziekerisico vermindert. Bewijs van dit type levert volgens Bradford Hill een krachtige aanwijzing voor causaliteit.
9 Analogie	In sommige situaties kan een analogie een aanwijzing voor causaliteit vormen. Zo heeft de casus van Softenon geleid tot een scherpere beoordeling van de mogelijke schadelijkheid van medicijngebruik tijdens de zwangerschap voor het ongeboren kind.

omdat er voor veel verbanden wel een verklaring te bedenken valt. Ook als de bevindingen niet plausibel of coherent lijken te zijn, is een causale relatie mogelijk; de stand van de wetenschap kan immers tekort schieten.

criterium 8, de beschikbaarheid van quasi-experimenteel bewijs, speelt in dit advies geen rol, enerzijds omdat dit type gegevens binnen het domein van de Richtlijnen goede voeding zelden beschikbaar is en anderzijds omdat de uitkomsten van dit type onderzoek een hoog risico geeft op confounding.

In de Verenigde Staten heeft in de zestiger jaren een vergelijkbare gedachteontwikkeling over observationeel onderzoek plaatsgevonden als in Groot-Brittannië.⁶²