

Achtergronddocument

Werkwijze bij de evaluatie van de literatuur

Achtergronddocument ten behoeve van het adviestraject Voedingsaanbevelingen voor zwangere vrouwen

Versie: woensdag 24 april 2019

Dit document (Werkwijze bij de evaluatie van de literatuur) is ter informatie op de website van de Gezondheidsraad geplaatst, maar hierop kan niet gereageerd worden.

Het is op de website geplaatst ten behoeve van de openbare commentaarronde van het document Schadelijke effecten van stoffen en micro-organismen in de voeding tijdens de zwangerschap.

INHOUD

1	Inleiding	3
1.1	Het domein van het advies.....	3
1.2	Werkwijze bij de evaluatie van de literatuur.....	4
2	Voedingsonderwerpen die gevalueerd worden	5
2.1	Herkomst van onderwerpen	5
2.2	Overzicht van alle onderwerpen.....	6
3	Uitkomstmaten.....	8
3.1	Gezondheidseffecten van voedingspatronen, voedingsmiddelen en gewichtsverandering tijdens de zwangerschap.....	8
3.2	Gezondheidseffecten van voedingsstofsupplementen	9
3.3	Schadelijke effecten van stoffen in de voeding en micro-organismen.....	9
4	Literatuuronderzoek naar gezondheidseffecten	10
4.1	Schadelijke effecten van stoffen in de voeding en micro-organismen.....	10
4.2	Publicatietypes.....	11
4.3	Methodologische aandachtspunten van het prospectieve onderzoek.....	12
	Aandachtspunten bij RCT's	12
	Aandachtspunten bij cohortonderzoeken.....	12
4.4	Algemene bevolking, risicogroepen en patiëntgroepen	13
4.5	Zoekmachine en einddatum van het literatuuronderzoek	13
5	Werkwijze bij evaluatie.....	14
5.1	Stapsgewijze evaluatie	14
5.2	Methode voor de beoordeling van de wetenschappelijke bewijsvoering.....	14
5.3	Conclusies in achtergronddocumenten over effecten op gezondheid.....	14
5.4	Conclusies over schadelijke effecten	18
	Literatuur	19
	Bijlage A Beslisboom voor het trekken van conclusies.....	20

1 Inleiding

Omdat in het advies *Richtlijnen goede voeding 2015* specifieke aanbevelingen voor zwangere vrouwen, vrouwen die borstvoeding geven en kinderen tot twee jaar buiten beschouwing zijn gelaten, heeft de minister gevraagd om voor deze doelgroepen afzonderlijk aanbevelingen op te stellen. In dit achtergronddocument *Werkwijze bij de evaluatie van de literatuur* beschrijft de commissie hoe zij de stand van wetenschap heeft geëvalueerd voor het advies over voedingsaanbevelingen voor zwangere vrouwen. In een afzonderlijk adviestraject zullen de aanbevelingen voor de andere twee groepen worden afgeleid.

De evaluatie heeft geresulteerd in vier andere achtergronddocumenten, waarvan er drie in het Engels zijn opgesteld:

- *Maternal dietary pattern and food intake in relation to pregnancy outcomes*
- *Maternal weight change during pregnancy in relation to pregnancy outcomes*
- *Maternal intake of nutrient supplements during pregnancy in relation to pregnancy outcomes*
- Maternale blootstelling tijdens de zwangerschap via de voeding aan schadelijke stoffen en micro-organismen in relatie tot zwangerschapsuitkomsten

In dit inleidende hoofdstuk gaat de commissie in op het domein van het advies en licht zij haar werkwijze toe. Hoofdstuk 2 beschrijft in meer detail welke voedingsonderwerpen de commissie heeft geselecteerd. In hoofdstuk 3 licht de commissie toe welke uitkomstmaten centraal staan bij het opstellen van de richtlijnen. De aanpak van het literatuuronderzoek beschrijft zij in hoofdstuk 4. In hoofdstuk 5 geeft de commissie aan hoe zij in de achtergronddocumenten tot conclusies komt.

1.1 Het domein van het advies

In dit advies worden voedingsaanbevelingen voor zwangere vrouwen afgeleid. Gezonde voeding maakt onderdeel uit van een gezonde leefstijl. Naast voeding zijn ook andere leefstijlfactoren van groot belang voor de gezondheid van moeder en kind, zoals voldoende lichamelijke beweging en niet roken. Deze andere leefstijlfactoren vallen buiten het bestek van dit advies.

De voedingsaanbevelingen zijn gericht op zwangere vrouwen in de algemene bevolking. Daarbij staat centraal de bevordering van gunstige zwangerschapsuitkomsten en de preventie van ongunstige zwangerschapsuitkomsten (zie hoofdstuk 3). De richtlijnen beschrijven met welke voedingskeuzes tijdens de zwangerschap in Nederland gezondheidswinst kan worden geboekt.

De beschrijving van de stand van wetenschap in dit advies is gebaseerd op de internationale wetenschappelijke literatuur. Voedingsaanbevelingen voor zwangere vrouwen zijn echter land-specifiek. De richtlijnen kunnen tussen landen verschillen als gevolg van verschillen in voedingspatronen: de mate waarin de gemiddelde consumptie van een voedingsstof of voedingsmiddelengroep afwijkt van het optimale consumptieniveau bepaalt welke gezondheidswinst via een verandering van de inname geboekt kan worden. Een andere reden waardoor voedingsrichtlijnen tussen landen kunnen verschillen, is door verschillen in de mate waarin chronische ziekten en bijbehorende risicofactoren voorkomen.

1.2 Werkwijze bij de evaluatie van de literatuur

De commissie *Voedingsaanbevelingen voor zwangere vrouwen* heeft bij de evaluatie van de literatuur verschillende werkwijzen gehanteerd (tabel 1).

Voor de evaluatie van schadelijke effecten van stoffen in de voeding (bijvoorbeeld voedingsstoffen, contaminanten, aromastoffen) en van micro-organismen heeft de commissie gebruik gemaakt van bestaande risicobeoordelingen die door andere commissies en organisaties zijn uitgevoerd (hoofdstuk 3).

Voor de evaluatie van de effecten van voedingspatronen, voedingsmiddelen, voedingsstoffen en gewichtsverandering tijdens de zwangerschap heeft de commissie zelf de stand van wetenschap geëvalueerd. Bij de evaluatie ten aanzien van voedingsstoffen spelen ook de voedingsnormen een rol; deze beschrijven onder meer de hoeveelheid die nodig is om te waarborgen dat nagenoeg alle – in dit geval - zwangere vrouwen voldoende van een stof binnen krijgen en wat de veilige bovengrens van inname is.

Bij de evaluatie van de stand van wetenschap heeft de commissie de werkwijze van de commissies *Richtlijnen goede voeding 2015* en *Beweegrichtlijnen 2017* als uitgangspunt genomen.^{2,3} Deze werkwijze wordt verder toegelicht in paragraaf 4.1.

Tabel 1 Werkwijze per onderwerp.

Gezondheidseffecten van voedingspatronen, voedingsmiddelen en gewichtsverandering tijdens de zwangerschap	Gezondheidseffecten van voedingsstoffensupplementen	Schadelijke effecten van stoffen en micro-organismen in de voeding
Eigen evaluatie van systematische reviews en meta-analyses van cohortonderzoek en RCT's	Eigen evaluatie van systematische reviews en meta-analyses van cohortonderzoek en RCT's & Informatie uit voedingsnormenadviezen	Gebruik risicobeoordelingen Gezondheidsraad, EFSA en eventueel andere organisaties

2 Voedingsonderwerpen die gevalueerd worden

2.1 Herkomst van onderwerpen

Ten tijde van het adviestraject waren de voedingsaanbevelingen voor zwangere vrouwen meestal gebaseerd op de geldende aanbevelingen van het Voedingscentrum meestal leidend (kader), blijkt uit een inventarisatie van het RIVM. Deze zijn als uitgangspunt genomen bij de evaluatie.

Kader Aanbevelingen van het Voedingscentrum ten tijde van het adviestraject

Voedingspatronen/voedingsmiddelen

- Gezonde voeding volgens de Schijf van Vijf/Richtlijnen goede voeding

Voedingsstoffen (voedingsnormen en suppletieadviezen gebaseerd op effecten op de gezondheid / preventie van tekort):

- Foliumzuursupplement rondom de conceptie
- Vitamine D-supplement
- Iets meer ijzerhoudende voedingsmiddelen
- Geen vitamine A (retinol)-supplement / lever(producten)

Overgewicht

- Ga niet bewust meer eten
- In geval van overgewicht: val af voor zwangerschap en volg tijdens de zwangerschap geen dieet om af te vallen.

Hygiëne (voedselinfectie, gericht op het minimaliseren van gezondheidsrisico's)

- Werk hygiënisch
- Vermijd gerookte kant-en klare vis en rauwe dierlijke producten, zoals zachte kaas gemaakt van rauwe melk en rauwe vleeswaren, tenzij ze goed verhit zijn
- Vermijd gedroogde en gefermenteerde vleeswaren

Verontreinigingen

- Vermijd roofvissen en vermijd wilde paling en wolhandkrab uit Nederland (kwik en dioxines)
- Vermijd kalebaskalk (lood)

Toxische stoffen

- Geen alcohol
- Vermijd kruidenpreparaten (pillen) en etherische oliën
- Drink en gebruik met mate keukenkruiden/kruidenthee met anijs, dragon, venkel, basilicum, piment, nootmuskaat, kaneel, sassafras, dong quai, foelie en peper (allylalkoxybenzenen)
- Maximaal één cafeïnerijk product/dag
- Maximaal een paar dropjes per dag en niet te veel zoethoutthee

Vanuit de praktijk hebben zowel het Voedingscentrum als commissieleden aanvullende onderwerpen aangedragen, die de commissie ook evalueert.

2.2 Overzicht van alle onderwerpen

In tabel 2 staat een overzicht van de te evalueren onderwerpen zowel op basis van bestaande richtlijnen als nieuw aangedragen onderwerpen.

Ten aanzien van voedingsstoffen en voedingsstoffensupplementen zal de evaluatie zich vooral richten op suppletieaanbevelingen en aanbevelingen gebaseerd op voedingsnormen die aangeven hoeveel zwangere vrouwen dagelijks van een stof nodig hebben en wat daarbij de veilige bovengrens is.

Tabel 2 Te evalueren voedingsonderwerpen

Type onderwerp	Gezondheidseffecten van voedingspatronen, voedingsmiddelen en gewichtsverandering tijdens de zwangerschap	Gezondheidseffecten van voedingsstofsupplementen	Schadelijke effecten van stoffen en micro-organismen
Onderwerpen uit voorlichting Voedingscentrum	Gewichtsverandering tijdens de zwangerschap ^a	Foliumzuur rond de conceptie Vitamine D IJzer	Acrylamide Alcohol en alcoholhoudende dranken Cafeïne Kruidenpreparaten, keukenkruiden en kruidentheeën Kwik en dioxine uit roofvissen Lood uit kalebaskalk Vitamine A Glyzirrherine uit zoethout (drop en thee) <i>Listeria monocytogeneses</i> , <i>Toxoplasma gondii</i> en andere micro-organismen in de voeding
Nieuwe onderwerpen	Voedingspatronen Eliminatiediëten Ramadan Glutenvrije voeding Groente Fruit Granen en graanproducten	Doorgebruik foliumzuur tijdens de zwangerschap Calcium Calcium en vitamine D Vitamine B12 Magnesium	Furanen Hormoonverstorende stoffen in de voeding (Oude) zoetstoffen met E-nummer* Probiotica Soja (isoflavonen)

^a Bij het evalueren van interventieonderzoek wordt dit onderwerp afgebakend tot voedingsinterventies gericht op het lichaamsgewicht.

	Peulvruchten Noten en zaden Zuivel Eieren Vlees Vis Aardappelen Vetten en oliën Zout (natrium / kaliumhoudend) Thee Koffie Water Suikerhoudende dranken Dranken met zoetstoffen	Multivitamine en/of mineralensupplement Visoliesupplementen / visvetzuren Jodium	Superfoods
--	--	--	------------

* EFSA is bezig met een update van de risicobeoordelingen van additieven. De beoordeling van kleurstoffen is afgerond en EFSA is nu bezig met zoetstoffen.⁴

3 Uitkomstmaten

3.1 Gezondheidseffecten van voedingspatronen, voedingsmiddelen en gewichtsverandering tijdens de zwangerschap

De commissie heeft via systematische reviews de effecten van voedingspatronen, voedingsmiddelen en gewichtsverandering tijdens de zwangerschap op een afgebakende set uitkomstmaten geëvalueerd.

De uitkomstmaten voor deze evaluatie zijn onder te verdelen in perinatale uitkomstmaten (nageslacht), zwangerschapscomplicaties (moeder) en langetermijneffecten bij het nageslacht (tabel 3). Een deel van deze uitkomstmaten vormen harde uitkomstmaten (ziekte, sterfte, complicaties). Voor deze harde uitkomstmaten zijn zowel cohortonderzoeken als RCT's geëvalueerd. Een ander deel betreft intermediaire uitkomstmaten (afwijkende waarden voor gezondheidsindicatoren). Hierbij heeft de commissie alleen RCT's geëvalueerd. De commissie laat onderzoek naar epigenetische effecten zoals de methylering van het DNA buiten beschouwing, omdat het nog onduidelijk is wat de betekenis van deze epigenetische effecten voor de gezondheid is.⁶

Tabel 3 Uitkomstmaten voor de evaluatie van de gezondheidseffecten van voedingspatronen, voedingsmiddelen en de gewichtsverandering tijdens de zwangerschap

Harde uitkomstmaten	Intermediaire uitkomstmaten
<p>Perinatale uitkomstmaten (nageslacht)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aangeboren afwijkingen • Miskramen • Sterfte <p>Zwangerschapscomplicaties (moeder)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Complicaties tijdens de bevalling • Diabetes gravidarum (zwangerschapsdiabetes) • Hypertensieve zwangerschapsaandoeningen (pre-eclampsie) <p>Langetermijneffecten (nageslacht)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Astma en allergie • Diabetes type 2 • Afwijkende cognitieve ontwikkeling (IQ) • Gedragsproblemen met DSM-5 vermelding 	<p>Perinatale uitkomstmaten (nageslacht)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Foetale groeirestrictie / intra-uterine groei vertraging • <i>Large for gestational age</i> / macrosomie • <i>Small for gestational age</i> • Zwangerschapsduur • Prematuren <p>Lange termijneffecten (nageslacht)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cardiovasculaire uitkomstmaten: bloeddruk, glucose, triglyceriden • Lichaamssamenstelling (BMI en vetpercentage) • Uitkomsten op cognitieve tests • Gedragssymptomen (emotionele problemen, agressiviteit maar zonder DSM-5 vermelding)

3.2 Gezondheidseffecten van voedingsstofsupplementen

Bij de evaluatie van de gezondheidseffecten van voedingsstofsupplementen heeft de commissie de uitkomstmaten niet van te voren afgebakend om ook eventuele onbeoogde effecten van suppletie te kunnen evalueren. In de praktijk bleek dat de meeste onderzoeken de harde en intermediaire uitkomstmaten in tabel 3 besloegen. Indien beschikbaar heeft de commissie ook andere harde uitkomstmaten beschreven, zoals bijvoorbeeld postnatale depressie.

3.3 Schadelijke effecten van stoffen in de voeding en micro-organismen

Ten aanzien van schadelijke effecten van stoffen in de voeding en micro-organismen heeft de commissie de gezondheidseffecten niet van te voren afgebakend om ook eventuele onbeoogde effecten te kunnen evalueren.

4 Literatuuronderzoek naar gezondheidseffecten

4.1 Schadelijke effecten van stoffen in de voeding en micro-organismen

Risicobeoordelingen van toxicologische aard (schadelijke effecten van andere stoffen in de voeding dan voedingsstoffen) of van microbiologische aard (micro-organismen) zijn beschreven in diverse internationale rapporten. De commissie baseert haar conclusies in eerste instantie op de risicobeoordelingen die zijn uitgevoerd door toxicologische commissies van de Gezondheidsraad en/of EFSA. Als die niet beschikbaar zijn, gebruikt de commissie risicobeoordelingen van andere organisaties (kader).

Kader Organisaties waarvan de commissie risicobeoordelingen benut

<p>Uitgangspunt</p> <p>Nederland</p> <ul style="list-style-type: none"> • Toxicologische beoordelingen door eerdere commissies van de Gezondheidsraad (GR) <p>Europa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • European Food Safety Authority (EFSA) <p>Te benutten organisaties bij verouderde of ontbrekende adviezen van Gezondheidsraad en EFSA</p> <p>Nederland</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nederlandse Voedsel- en Waren Autoriteit (NVWA) • Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) <p>Wereldwijd</p> <ul style="list-style-type: none"> • International Agency for Research on Cancer (IARC) • World Health Organisation (WHO) <p>Europa</p> <ul style="list-style-type: none"> • Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES) • Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) • European Center for Disease Control (ECDC) • European Environment Agency (EEA) • National Institute for Health and Care Excellence (NICE) <p>Verenigde Staten</p> <ul style="list-style-type: none"> • Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR) • Center for Disease Control (CDC) • Food and Drug Administration (FDA) • United States Department of Agriculture (USDA)

4.2 Publicatietypes

Bij de evaluatie staan gepoolde analyses, meta-analyses en systematische reviews van prospectief onderzoek centraal.

Prospectief onderzoek staat centraal: RCT's en cohortonderzoeken

Onder prospectief onderzoek wordt verstaan: RCT's en cohortonderzoeken, waarbij cohortonderzoek een verzamelnaam is voor prospectief cohortonderzoek, genest patiëntcontrole-onderzoek en patiënt-cohortonderzoek. Beide typen onderzoek vullen elkaar aan. De waarde van cohortonderzoek ligt 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).

Meta-analyses en systematische reviews als uitgangspunt

Bij de evaluatie van de literatuur is zoveel mogelijk gebruik gemaakt van meta-analyses en systematische reviews van prospectief onderzoek. In meta-analyses worden de bevindingen uit meerdere oorspronkelijke onderzoeken met overeenkomstige vraagstelling en aanpak gecombineerd tot een nieuwe risicoschatting. Dit kan op basis van de gemiddelde effecten uit meerdere onderzoeken (meta-analyse of meta-regressieanalyse) of op basis van individuele persoonsgegevens uit meerdere onderzoeken (gepoolde analyse). Bij een meta(regressie)analyse kan de correctie voor confounders tussen de onderzoeken verschillen; bij een gepoolde analyse is die correctie over alle data hetzelfde. Er zijn ook tussenvormen.

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. Door de beperking tot gepoolde analyses, meta-analyses en systematische reviews heeft de commissie efficiënt gebruikgemaakt van het voorwerk van anderen.

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

4.3 Methodologische aandachtspunten van het prospectieve onderzoek

Aandachtspunten bij RCT's

De kracht van RCT's ligt in het feit dat dit type onderzoek sterk bewijs voor een causale relatie kan opleveren door het beperkte risico van vertekening (confounding). De commissie heeft RCT's geëvalueerd waarin alleen de voeding verandert ten opzichte van de controlegroep. RCT's waarin bijvoorbeeld gelijktijdig de voeding en lichamelijke activiteit worden veranderd ten opzichte van de controlegroep vallen alleen bij het onderwerp gewichtsverandering binnen het bestek van dit advies.

Bij de interpretatie van de bevindingen uit RCT's zijn blinding en dieetrouw belangrijke aspecten. Bij blinding gaat het erom of deelnemers en/of onderzoekers weten in welke interventiegroep de deelnemers zitten. Als deelnemers bijvoorbeeld op de hoogte zijn van de interventie, bestaat de kans dat zij ook ander gedrag gaan aanpassen, wat de resultaten kan vertekenen. En als onderzoekers weten in welke groep een deelnemer zit, bestaat ook de kans dat zij de deelnemers in de interventiegroep anders behandelen dan de deelnemers in de controlegroep. Bij dieetrouw ofwel *compliance* speelt de vraag in hoeverre de deelnemers zich daadwerkelijk aan de interventie houden. Ook de mate van dieetrouw kan de resultaten beïnvloeden.

In hoeverre vertekening door gebrek aan blinding en gebrek aan dieetrouw kan worden beperkt, verschilt per type interventie. Er zijn globaal twee types interventies: interventies via een voedingsadvies of interventies via het daadwerkelijk verstrekken van een voedingsstofsupplement, een voedingsmiddel of een volledige voeding. Een voedingsadvies kan niet geblindeerd worden uitgevoerd. Bij het daadwerkelijk verstrekken van een voedingsstofsupplement is blinding relatief eenvoudig uit te voeren met een op smaak en uiterlijk vergelijkbare placebo. Bij voedingsmiddelen en voedingspatronen is enkelzijdige blinding het best haalbare (degene die de uitkomst vaststelt weet niet welk voedingsmiddel of voedingspatroon de deelnemer kreeg).

Voor dieetrouw geldt dat het opvolgen van een voedingsadvies lastiger kan zijn dan het eten van een verstrekt voedingsstofsupplement, voedingsmiddel of volledige voeding. In onderzoeken wordt soms gebruik gemaakt van een indicator voor dieetrouw, zoals het gehalte aan bepaalde vetzuren in het bloed.⁵

Aandachtspunten bij cohortonderzoeken

De waarde van cohortonderzoek ligt in de (potentieel) lange follow-up duur, het (potentieel) grote aantal deelnemers, de representativiteit van de deelnemers voor de algemene bevolking of relevante bevolkingsgroep en de representativiteit van de range

aan blootstellingen. Dat is binnen dit advies vooral een voordeel bij uitkomstmaten die betrekking hebben op de gezondheid in de jaren na de geboorte.

Ook voor deze onderzoeksvorm gelden een aantal aandachtspunten. Het gaat hierbij specifiek om het bepalen van de voedingsinname en de consequenties hiervan voor de vergelijking van de resultaten van verschillende cohortonderzoeken. Daarnaast gaat het om de kans op vertekening van de onderzoeksresultaten doordat met bepaalde versturende variabelen onvoldoende rekening is gehouden.

In veel onderzoeken wordt een voedselfrequentievragenlijst gebruikt, waarmee de voeding over een bepaalde periode (bijvoorbeeld de afgelopen maand) wordt nagevraagd. De kwaliteit van de vragenlijsten in termen van reproduceerbaarheid en betrouwbaarheid verschilt per vragenlijst en per nagevraagd voedingsmiddel, en is onder meer afhankelijk van hoe vaak of hoe regelmatig een voedingsmiddel wordt gegeten. De vragenlijsten vullen deelnemers veelal zelf in. Op basis van een dergelijke vragenlijst is wel te bepalen binnen een onderzoek wie er weinig of veel eten van een bepaald voedingsmiddel, maar is minder goed te bepalen wat de absolute hoeveelheden zijn. Dit laatste bemoeilijkt de vergelijking met andere cohortonderzoeken. Verder wordt deze vergelijking tussen cohortonderzoeken beperkt door de uiteenlopende definities van voedingsmiddelenpatronen en voedingsmiddelengroepen, het aantal nagevraagde items en verschillen in afkapwaardes voor de definitie van een lage en hoge inname.

Ten slotte is bij cohortonderzoek nooit volledig uit te sluiten dat vertekening (confounding) plaatsvindt door potentieel versturende variabelen, zoals geslacht, leeftijd of sociaaleconomische status. Hoewel in de analyses voor versturende variabelen (confounders) wordt gecorrigeerd, moet rekening worden gehouden met de mogelijkheid van restconfounding. Daarom is het van grote waarde als verbanden in RCT's worden bevestigd.⁵

4.4 Algemene bevolking, risicogroepen en patiëntgroepen

De nadruk ligt op onderzoeken bij zwangere vrouwen uit de algemene bevolking. Omdat RCT's vaak bij risicogroepen zijn uitgevoerd (bijvoorbeeld zwangere vrouwen met een hoge bloeddruk, prediabetes), zijn ook onderzoeken meegenomen die uitsluitend in hoogrisicogroepen zijn uitgevoerd. Dit vanwege het belang van dit type onderzoek voor het beoordelen van de causaliteit van een relatie.

4.5 Zoekmachine en einddatum van het literatuuronderzoek

De commissie zoekt literatuur met zoekopdrachten in PubMed en Psycinfo. Het literatuuronderzoek beslaat publicaties die tot juli 2018 zijn verschenen. In de achtergronddocumenten staan de exacte zoekstrategieën toegelicht.

5 Werkwijze bij evaluatie

5.1 Stapsgewijze evaluatie

Voor ieder onderwerp is de commissie het volgende nagegaan:

- Relevante literatuur
- Beoordeling gezondheidswinst / kans op gezondheidsschade
- Conclusie

5.2 Methode voor de beoordeling van de wetenschappelijke bewijsvoering

Voor de beoordeling van de **bewijskracht voor gezondheidseffecten** van voedingspatronen, voedingsmiddelen en gewichtsverandering tijdens de zwangerschap en voedingsstofsupplementen heeft de commissie een beslisboom opgesteld. De aanpak is beschreven in paragraaf 5.3.

Bij de beschrijving van de **bewijskracht voor schadelijke effecten** van stoffen in de voeding en van micro-organismen gaat de commissie uit van de beoordeling die door nationale en internationale organisaties is uitgevoerd. Daarbij beschrijft de commissie welke *evidence* ten grondslag ligt aan de beoordeling (humaan onderzoek, dierexperimenteel onderzoek en in-vitro onderzoek), zie verder paragraaf 5.4.

5.3 Conclusies in achtergronddocumenten over effecten op gezondheid

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

5.3.1 Samenvatting van bevindingen in gestandaardiseerde tabellen

Iedere afzonderlijke evaluatie begint met een samenvattende tabel met een gestandaardiseerde opzet (tabel 4).

Tabel 4 Samenvattende tabel per effect of verband in de achtergronddocumenten over effecten op gezondheid.

Kenmerk	Toelichting
Geselecteerde onderzoeken	Hier specificeert de commissie het aantal meta-analyses en/of systematische reviews en het aantal RCT's of cohortonderzoeken waarop de conclusie is gebaseerd.

Kenmerk	Toelichting
Heterogeniteit	Nee / ja; indien 'ja', dan geeft de commissie zo mogelijk een verklaring. In meta-analyses wordt getoetst op statistische 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. Ook bij matige heterogeniteit ($I^2 0,25-0,50$) wordt er in de tabel 'nee' ingevuld, maar dan wordt de heterogeniteit wel toegelicht in de tekst. Alleen bij aanzienlijke heterogeniteit ($I^2 > 0,50$ en $p < 0,10$) 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 effect- of risicoschatters. De commissie onderscheidt heterogeniteit in de grootte en in de richting van de effect- of risicoschatters. Bij heterogeniteit in de grootte van het effect is er onzekerheid over de grootte van het effect, bij heterogeniteit in de richting van het effect is het effect niet eenduidig.
Sterkte van het effect/verband	Als een conclusie over een effect of verband mogelijk is, specificeert de commissie hier de effectschatting of risicoschatting met 95%-betrouwbaarheidsinterval, zo mogelijk in relatie tot de (verandering in) voeding. Als in een meta-analyse zowel de effecten op basis van 'fixed effects' als op basis van 'random effects' worden gepresenteerd, gaat de commissie altijd uit van de resultaten van het 'random effects' model.
Onderzochte populatie	In geval van cohortonderzoeken specificeert de commissie hier in welk werelddeel onderzoek heeft plaatsgevonden (Europa, Noord-Amerika, Australië & Nieuw-Zeeland, Azië, Afrika en Zuid-Amerika). In geval van RCT's specificeert de commissie de onderzochte (risico)groepen.

5.3.2 Keuze uit vijf opties voor de conclusie per evaluatie

Direct onder deze samenvattende tabel staat de conclusie, waarbij de commissie kiest tussen vijf van te voren gespecificeerde opties (tabel 5). De formulering is bij interventie-onderzoek anders dan bij cohortonderzoek: interventie-onderzoek maakt uitspraken over effecten (causaliteit) mogelijk, terwijl op basis van cohortonderzoek alleen uitspraken kunnen worden gedaan over verbanden. Bij aanwijzingen voor een effect of verband geeft de commissie aan of zij de bewijskracht groot acht, dan wel gering.

Tabel 5 Formulering van conclusies in de achtergronddocumenten over effecten op gezondheid.

Optie	Formulering van de conclusie	Toelichting
1	<p><i>Een hoge of lage blootstelling verhoogt of verlaagt het risico op ziekte (op basis van RCT's), of</i></p> <p><i>Een hoge of lage blootstelling hangt samen met een hoger of lager risico op ziekte (op basis van cohortonderzoek).</i></p> <p><i>De bewijskracht is groot of gering.</i></p>	<p>Bij conclusies van dit type specificeert de commissie de bewijskracht op basis van de beschikbaarheid van onderzoek, de aan- of afwezigheid van heterogeniteit in richting en grootte van het effect of verband, de sterkte van het effect of verband (betrouwbaarheidsinterval, statistische significantie, en soms ook grootte van de risicoschatter) 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 en er is weinig heterogeniteit in de richting en grootte van het effect of verband, kwantificeert de commissie het effect of verband; bij grote bewijskracht en aanzienlijke heterogeniteit in de grootte van het effect of verband en bij geringe bewijskracht is de conclusie kwalitatief (zie verder de beslisboom in de bijlage).</p>
2	<p><i>Een effect of verband is onwaarschijnlijk.</i></p>	<p>Dit is van toepassing als er voldoende onderzoek is dat geen aanwijzingen oplevert voor een effect of verband. In het geval van continue uitkomstmaten ligt de schatter in de buurt van nul (geen verband of effect) met een smal betrouwbaarheidsinterval; in het geval van onderzoek met een dichotome uitkomstmaat, ligt het de schatter (zoals een relatief risico of een <i>odds ratio</i>) in de buurt van één (geen verband of effect) met een smal betrouwbaarheidsinterval.</p>
3	<p><i>Het effect of verband is niet eenduidig.</i></p>	<p>Dit punt betreft onduidelijkheid over de richting van het verband of effect. Een of meer van de volgende situaties is van toepassing:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) In een meta-analyse is aanzienlijke en onverklaarde heterogeniteit geconstateerd in de richting van het effect of verband. 2) In het geval dat wordt teruggegrepen op de individuele onderzoeken bestaan er aanzienlijke verschillen in de richting van effecten of verbanden tussen de gerapporteerde effecten of verbanden.

Optie	Formulering van de conclusie	Toelichting
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 zijn niet meer dan twee originele onderzoeken samengevat in een systematisch review of er zijn meer dan twee onderzoeken samengevat, maar het aantal deelnemers/cases is onvoldoende 2) Er zijn drie of vier onderzoeken samengevat, maar beschikbare onderzoeken hebben onvoldoende kwaliteit om een uitspraak te doen over het verband of effect, bijvoorbeeld door publicatie bias of onvoldoende correctie voor confounding. 3) Er zijn drie of vier onderzoeken samengevat, maar alle beschikbare onderzoeken zijn afkomstig van één onderzoeksgroep en dus niet onafhankelijk
5	<i>Er is geen conclusie mogelijk op basis van de beschikbare onderzoeken.</i>	Er zijn vijf of meer originele onderzoeken samengevat in een systematisch review, maar er is onduidelijkheid over het al dan niet bestaan van een verband of effect (de grootte van het betrouwbaarheidsinterval laat geen conclusie toe).

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.

5.3.3 Beslisboom

De commissie heeft bij het trekken van de conclusies over de bewijskracht de bijgaande beslisboom gehanteerd (zie bijlage A). Hierbij heeft zij gebruikgemaakt van criteria voor het benodigde aantal onderzoeken en deelnemers per type conclusie, die zijn afgeleid op basis van ervaringen bij het advies Beweegrichtlijnen 2017. Bij de conclusies dat de bewijskracht groot is of dat een effect of verband onwaarschijnlijk is zijn ten minste vijf onderzoeken nodig met in totaal ten minste 150 deelnemers (RCT's naar intermediaire uitkomstmaten) of 500 cases (cohortonderzoeken), voor een zwakke bewijskracht drie of vier onderzoeken en tenminste 90 deelnemers (RCT's naar intermediaire uitkomstmaten) of 300 cases (cohortonderzoeken) en bij één of twee onderzoeken luidt de conclusie dat er te weinig onderzoek is. Tabel 5 laat zien dat deze laatste conclusie ook enkele andere oorzaken kan hebben die gelegen zijn in onderzoeksuitkomsten, onderzoekskwaliteit en onderzoeksgroepen.

Omdat er op het gebied van gezondheidseffecten van voeding tijdens de zwangerschap veel RCT's met harde uitkomstmaten beschikbaar waren, heeft de commissie voor die gevallen een extra criterium gehanteerd voor het benodigde aantal cases. In aanvulling op bovenstaande criteria gaat de commissie bij conclusies dat de bewijskracht groot is of een effect of verband onwaarschijnlijk is uit van minstens 100

cases in de interventie- of controlegroep, en bij conclusies dat de bewijskracht zwak is van minstens 60 cases in de interventie- of controlegroep. Het benodigde aantal deelnemers in individuele RCT's is uiteraard afhankelijk van de variatie in uitkomstmaat en verwachte grootte van het effect. De ervaring van de commissie is dat deze afkapwaarden in de praktijk goed bruikbaar zijn.

De commissie hield de mogelijkheid open om van de werkwijze af te wijken in het geval van een kleiner aantal, kwalitatief zeer goede studies. Indien van toepassing is dit in de betreffende paragraaf weergegeven.

5.4 Conclusies over schadelijke effecten

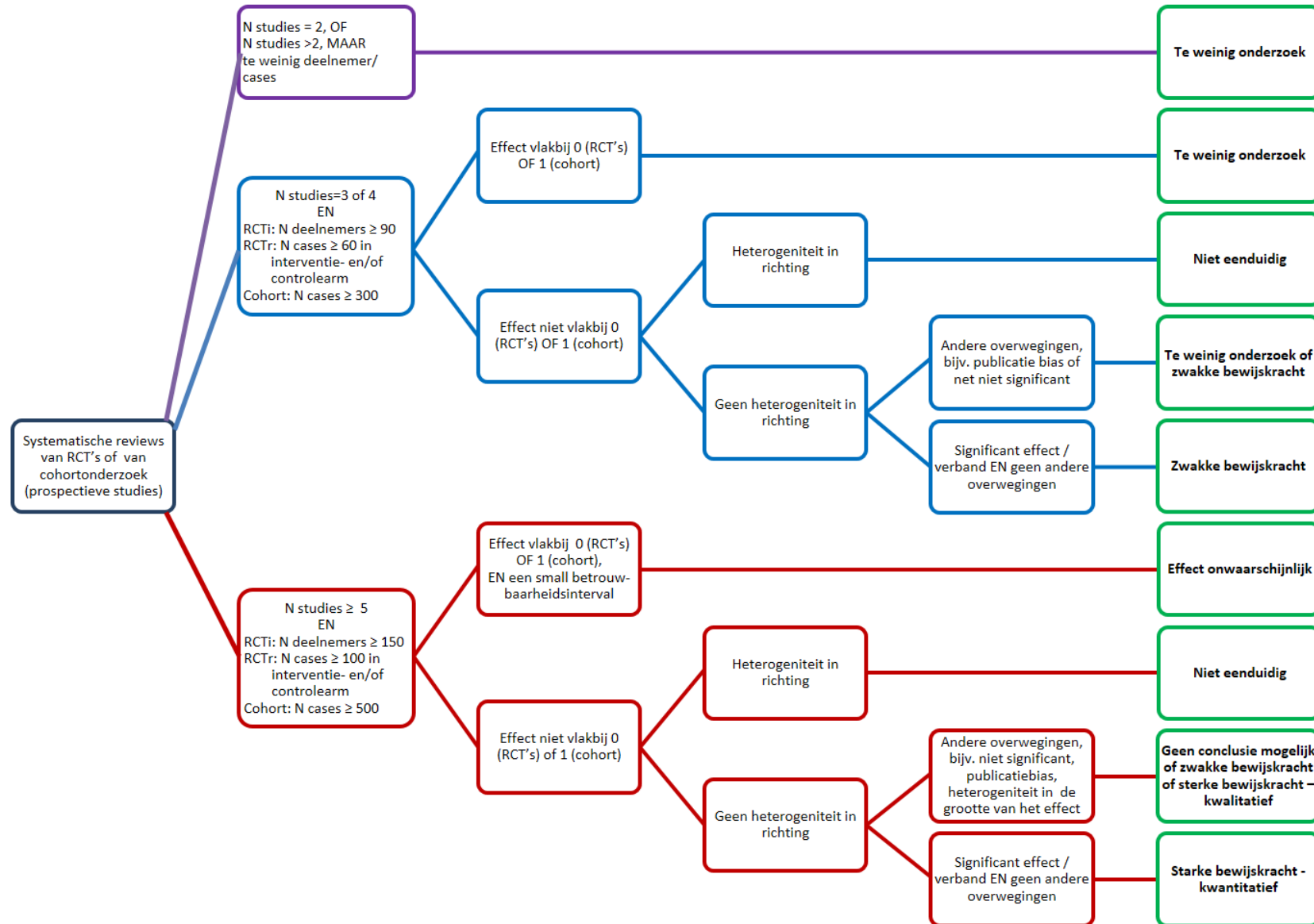
De commissie heeft geen eigen beslismodel gemaakt voor het wegen van de bewijskracht van schadelijke effecten, maar zal beschrijven of de conclusies zijn gebaseerd op humaan, dierexperimenteel en/of in-vitro onderzoek. Zo mogelijk worden blootstelling en effect of verband gekwantificeerd.

Bij schadelijke stoffen waarvan bekend is dat de inname de grenswaarde overschrijdt, zal de commissie zich vooral richten op voedingsmiddelen die dienen te worden vermeden

Literatuur

- 1 Gezondheidsraad. *Preconceptiezorg: voor een goed begin*. Den Haag, 2007; publicatienr. 2007/19.
- 2 Gezondheidsraad. *Werkwijze van de Commissie Richtlijnen goede voeding 2015 - Achtergronddocument*. Den Haag: Gezondheidsraad, 2015; publicatienr. A15/03.
- 3 Gezondheidsraad. *Werkwijze bij de evaluatie van de literatuur. Achtergronddocument bij Beweegrichtlijnen 2017*. Den Haag: Gezondheidsraad, 2017; publicatienr. 2017/08A.
- 4 EFSA. *Food additive re-evaluations*. <https://www.efsa.europa.eu/en/topics/topic/food-additive-re-evaluations>: <https://www.efsa.europa.eu/en/topics/topic/food-additive-re-evaluations>. Geraadpleegd: 04-10-2018.
- 5 Grobbee D, Hoes A. *Clinical epidemiology. Principles, methods, and applications for clinical research*. Jones and Bartlett Publishers, Inc.; 2007.
- 6 Green BB, Marsit CJ. *Select Prenatal Environmental Exposures and Subsequent Alterations of Gene-Specific and Repetitive Element DNA Methylation in Fetal Tissues*. *Curr Environ Health Rep* 2015; 2(2): 126-36.
- 7 Gezondheidsraad. *Naar een optimaal gebruik van foliumzuur*. Den Haag, 2008; publicatienr. 2008/02.
- 8 Gezondheidsraad. *Naar een toereikende inname van vitamine D*. Den Haag, 2008; publicatienr. 2008/15.
- 9 EFSA Panel on Dietetic Products NaA. *Tolerable upper intake level of vitamin D*. *EFSA Journal* 2012; 10(7): 2813.
- 10 Scientific Committee on Food; Scientific Panel on Dietetic Products NaA. *Tolerable upper levels for vitamins and minerals*. Parma: European Food Safety Authority, 2006.
- 11 Gezondheidsraad. *Voorzorg met rede*. Den Haag, 2008; publicatienr. 2008/18.

A Beslisboom voor het trekken van conclusies



RCTi = RCT's met intermediaire uitkomstmaten
 RCTr = RCT's met harde eindpunten (relatieve risico's)



Gezondheidsraad