

FEI-Workshop

Bonn, 22. März 2007

Ernährungsepidemiologische Studien und ihre Evidenz

Hans-Joachim F. Zunft



Deutsches Institut für
Ernährungsforschung,
Potsdam-Rehbrücke

Institut für Ernährungs-
wissenschaft,
Universität Potsdam



Anzusprechende Themen

- **epidemiologische Studienformen**
- **spezifische Probleme beim epidemiologischen Erkenntnisgewinn**
- **Fazit für FEI-Projekte**

Whole grain food
— barley, oats a

Vegetable and se
and dairy, nuts a

Fruits such as —
raspberries, pea

Vegetables such
greens, broccoli,
asparagus and s

Protein sources
fish, beef, pork, s



INCREASE OPTIONS WITH ADDITIONAL EXERCISE

Evidenz-basierte Medizin (EBM)

Synonym:

Evidenz-basierte klinische Praxis

Bedeutung:

auf Beweise gegründetes medizinisches Handeln

Definition:

gewissenhafter Gebrauch der besten verfügbaren Daten bei der Entscheidungsfindung über die Versorgung eines Patienten

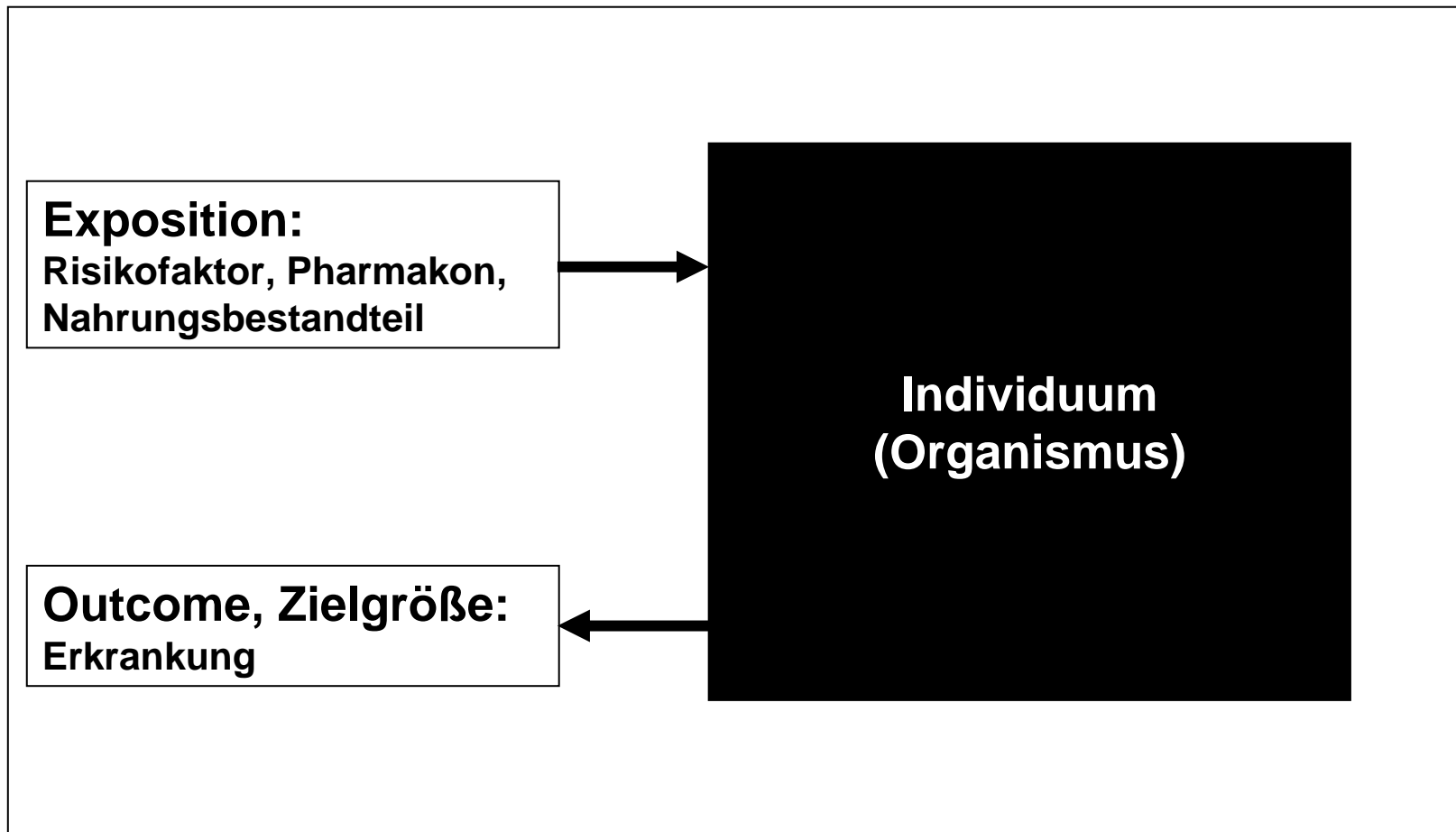
Gegensatz:

klinische Praxis, die sich auf die Meinung bzw. Erfahrung von Experten gründet (**Eminenz**-basierte Medizin)

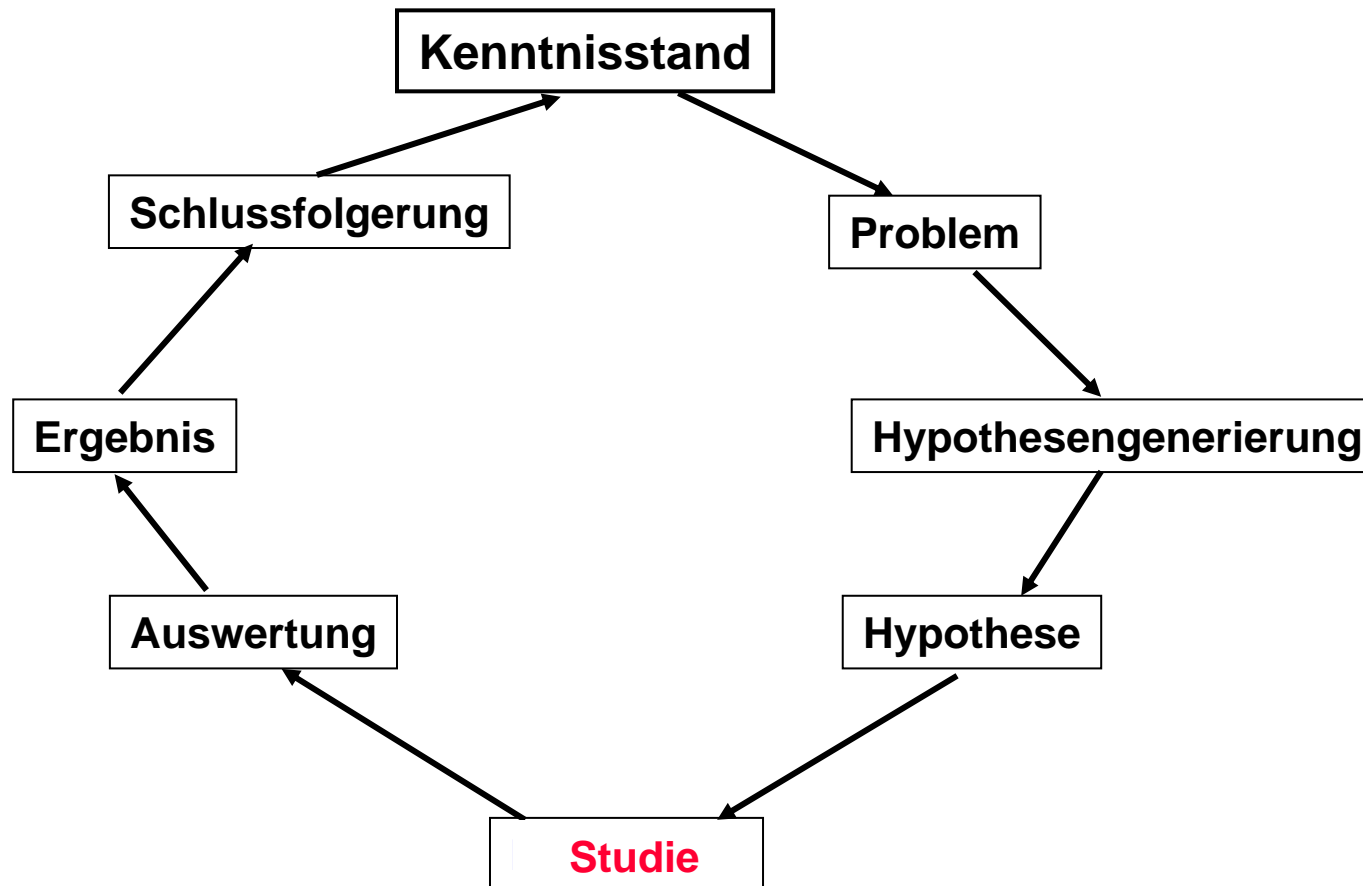
Zuordnung der Evidenzstärke zu Evidenzklassen

Klasse	Form der Ergebnisgewinnung
1++	Hochwertige Metaanalysen , systematische Reviews zu RCTs oder RCTs mit sehr geringem Risiko von Verzerrungen (Bias)
1+	Gut durchgeführte Metaanalysen , systematische Reviews zu RCTs oder RCTs mit geringem Risiko von Verzerrungen (Bias)
1-	Metaanalysen , systematische Reviews zu RCTs oder RCTs mit hohem Risiko von Verzerrungen (Bias)
2++	Hochwertige systematische Reviews zu Fall-Kontroll- oder Kohortenstudien
	Hochwertige Fall-Kontroll- oder Kohortenstudien mit sehr geringem Risiko von Confoundern, Bias oder Zufall und hoher Wahrscheinlichkeit einer Kausalität
2+	Gut durchgeführte Fall-Kontroll- oder Kohortenstudien mit geringem Risiko von Confoundern, Bias oder Zufall und mittlerer Wahrscheinlichkeit für Kausalität
2-	Fall-Kontroll- oder Kohortenstudien mit hohem Risiko von Confounding, Bias oder Zufall und signifikantem Risiko, daß keine Kausalität besteht
3	Nicht-analytische Studien , z.B. Fallberichte, Fallserien
4	Expertenmeinung

Modell des klassischen epidemiologischen Vorgehens



epidemiologischer ~~Prozess experimenteller~~ Forschung



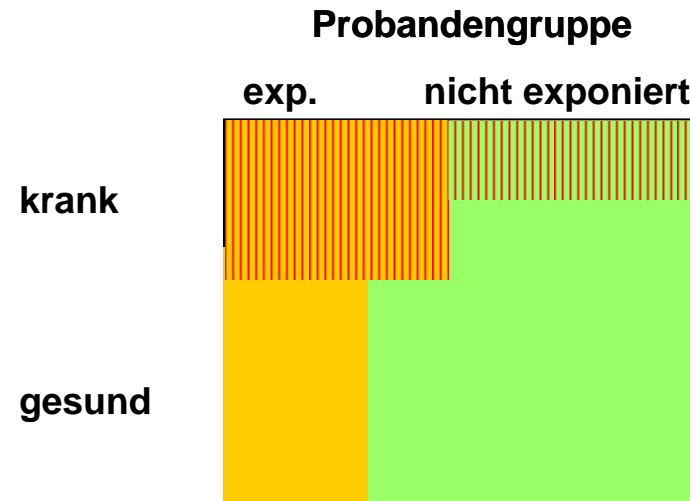
Typen epidemiologischer Studien

<i>deskriptiv</i>	<i>analytisch</i>	
	<i>beobachtend</i>	<i>experimentell</i>
Fallbeschreibung	Fall-Kontroll-Studie	Interventionsstudie, klinische Studie
ökologische Studie (Korrelationsstudie)	Kohortenstudie	Populationsstudie
Querschnittstudie		

Meta-Analyse:

**gesonderte Auswertung von Daten
ausgewählter Einzelstudien**

Querschnittstudie (cross-sectional study)

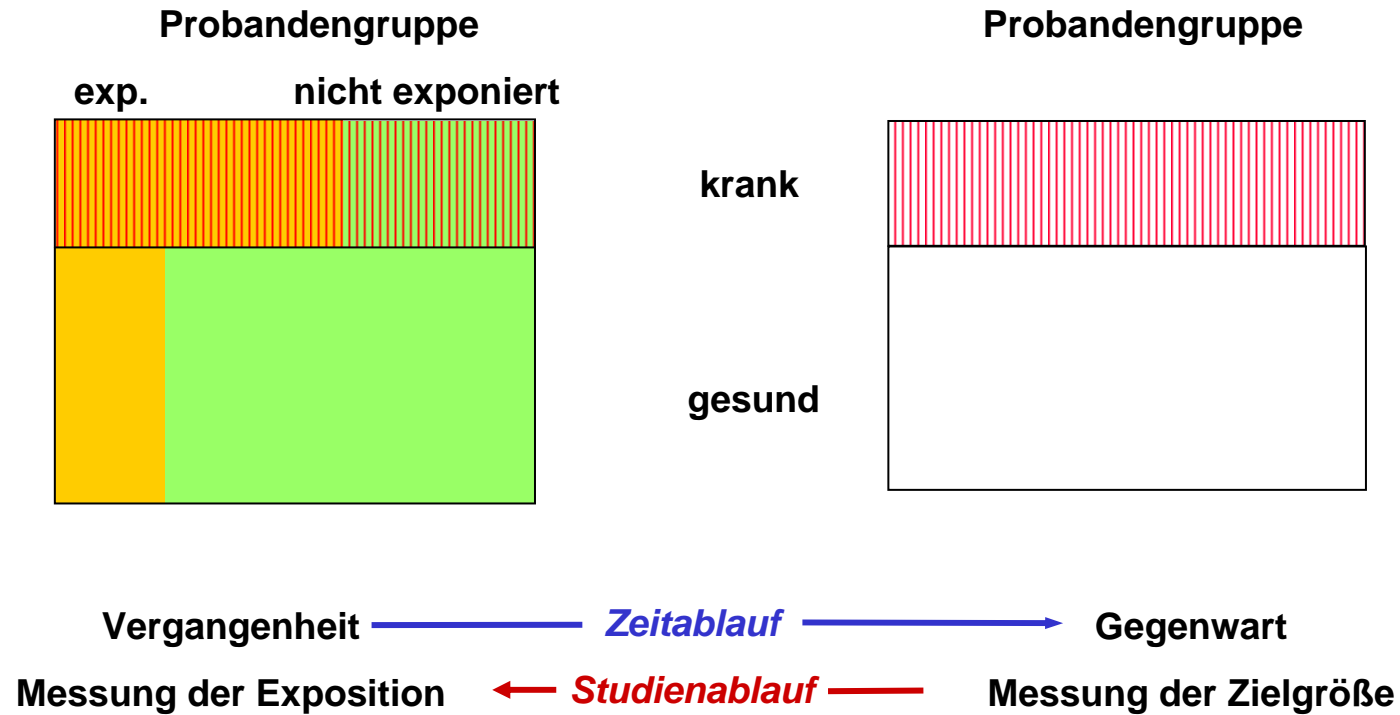


Studienablauf:

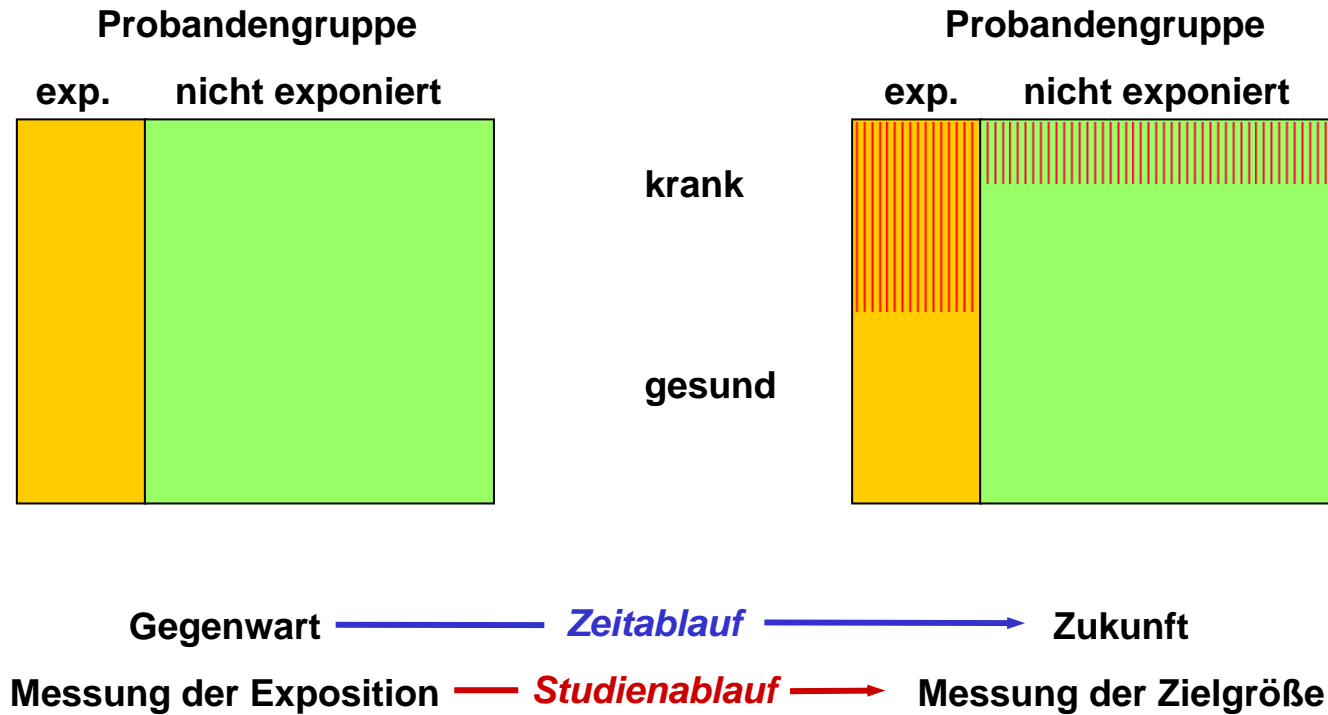
Gegenwart

Messung von Exposition
und Zielgröße

Fall-Kontroll-Studie (retrospektive Studie)

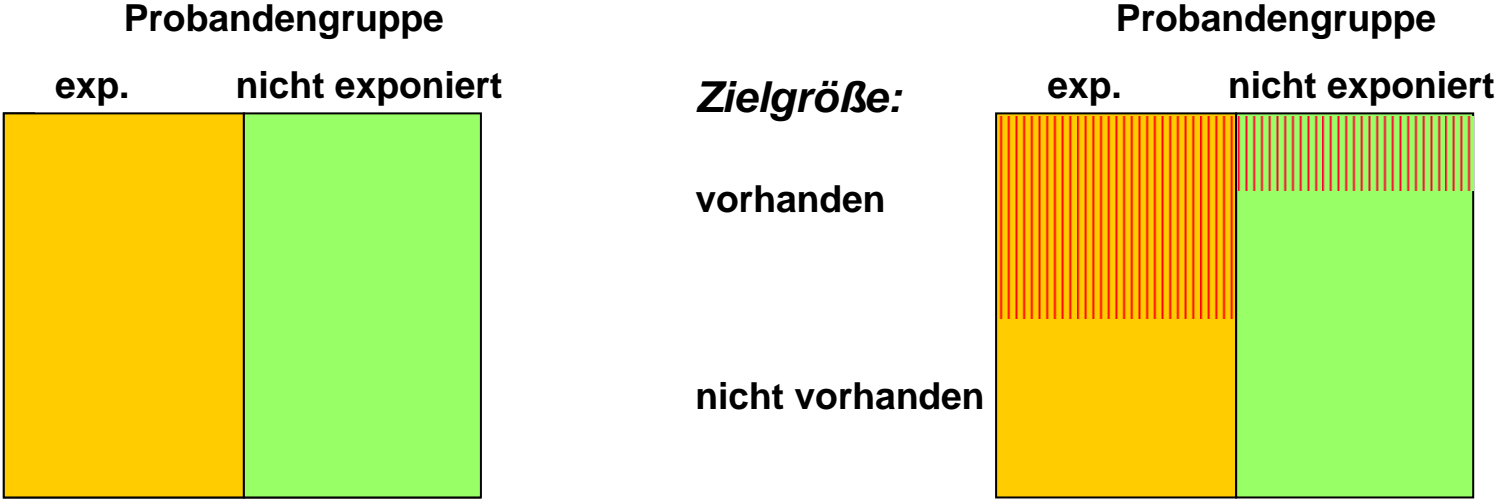


Kohortenstudie (prospektive Studie)



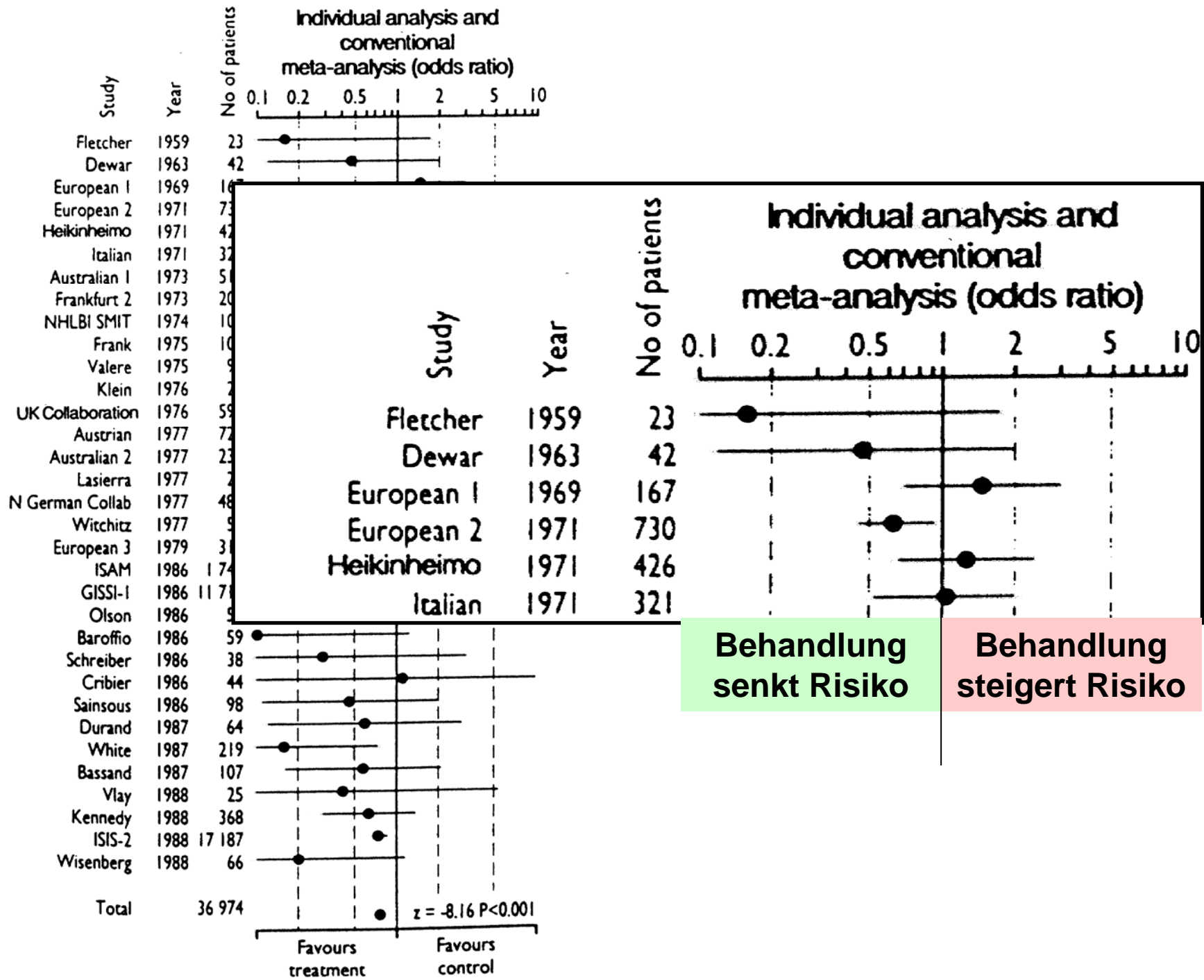
Experimentelle Studie

(Interventionsstudie, randomised clinical trial = RCT)



Metaanalyse

- **retrospektive Studie**
- **analysiert keine Patienten, sondern Studien**
- **folgt vorab festgelegtem Protokoll, um Verfälschung der Daten zu verhindern**
- **quantitative Ergebnisse mehrerer Studien werden zusammengeführt (pooling), damit höhere Fallzahlen**
- **Gefahr: Heterogenität der Einzelstudien**



Probleme beim Erkenntnisgewinn aus epidemiologischen Studien

- **Schluss auf Kausalität einer beobachteten Assoziation**
- **Komplexität moderner experimenteller Studien**
- **geringer Behandlungseffekt**
- **unkritische Schlussfolgerungen**
- **Grenzen der Verallgemeinerungsfähigkeit (externe Validität)**
- **falsche Beurteilung statistischer Parameter (Irrtumswahrscheinlichkeit, Signifikanz)**
- **hoher finanzieller und personeller Aufwand**

Probleme beim Erkenntnisgewinn aus epidemiologischen Studien

- **Schluss auf Kausalität einer beobachteten Assoziation**
- Komplexität moderner experimenteller Studien
- geringer Behandlungseffekt
- unkritische Schlussfolgerungen
- Grenzen der Verallgemeinerungsfähigkeit (externe Validität)
- falsche Beurteilung statistischer Parameter (Irrtumswahrscheinlichkeit, Signifikanz)
- hoher finanzieller und personeller Aufwand

Kausalität

- **Es gibt keine einfache Regel, wann aus einer Evidenz auf Kausalität geschlossen werden kann.**
- **Statistische Signifikanz allein belegt nicht die Evidenz eines Zusammenhangs.**
- **Assoziation bzw. Korrelation beweist keinen Kausalzusammenhang.**
- **Genauigkeit bedeutet nicht gleichzeitig Validität.**

Schluss auf Kausalität aus einer Assoziation

Postulate nach Hill

(Hill AB: The environment and disease: association or causation? Proc R Soc Med 1965, 58:295-300)

Für das Vorliegen eines Kausalzusammenhangs spricht, wenn eine in epidemiologischen Daten beobachtete statistische Assoziation folgende Charakteristika aufweist:

Stärke: Ausmaß der Assoziation zwischen Exposition und Zielgröße

Konsistenz: wiederholte Beobachtung der Assoziation in verschiedenen Populationen und unter verschiedenen Umständen

Spezifität: eine Ursache führt zu einem einzigen Effekt

zeitliche Abfolge: die Ursache geht dem Effekt voraus

Biologischer Gradient: monotone Dosis-Wirkungs-Kurve

Plausibilität: die Assoziation ist biologisch erklärbar

Kohärenz: der Zusammenhang widerspricht nicht anderen bekannten Tatsachen

experimentelle Evidenz: experimentelle Manipulation der Exposition führt zu erwarteten Veränderungen im Effekt

Analogie: analoge Forschungsergebnisse liegen vor

Probleme beim Erkenntnisgewinn aus epidemiologischen Studien

- Schluss auf Kausalität einer beobachteten Assoziation
- **Komplexität moderner experimenteller Studien**
- **geringer Behandlungseffekt**
- unkritische Schlussfolgerungen
- Grenzen der Verallgemeinerungsfähigkeit (externe Validität)
- falsche Beurteilung statistischer Parameter (Irrtumswahrscheinlichkeit, Signifikanz)
- hoher finanzieller und personeller Aufwand

Komplexität moderner klinischer Studien

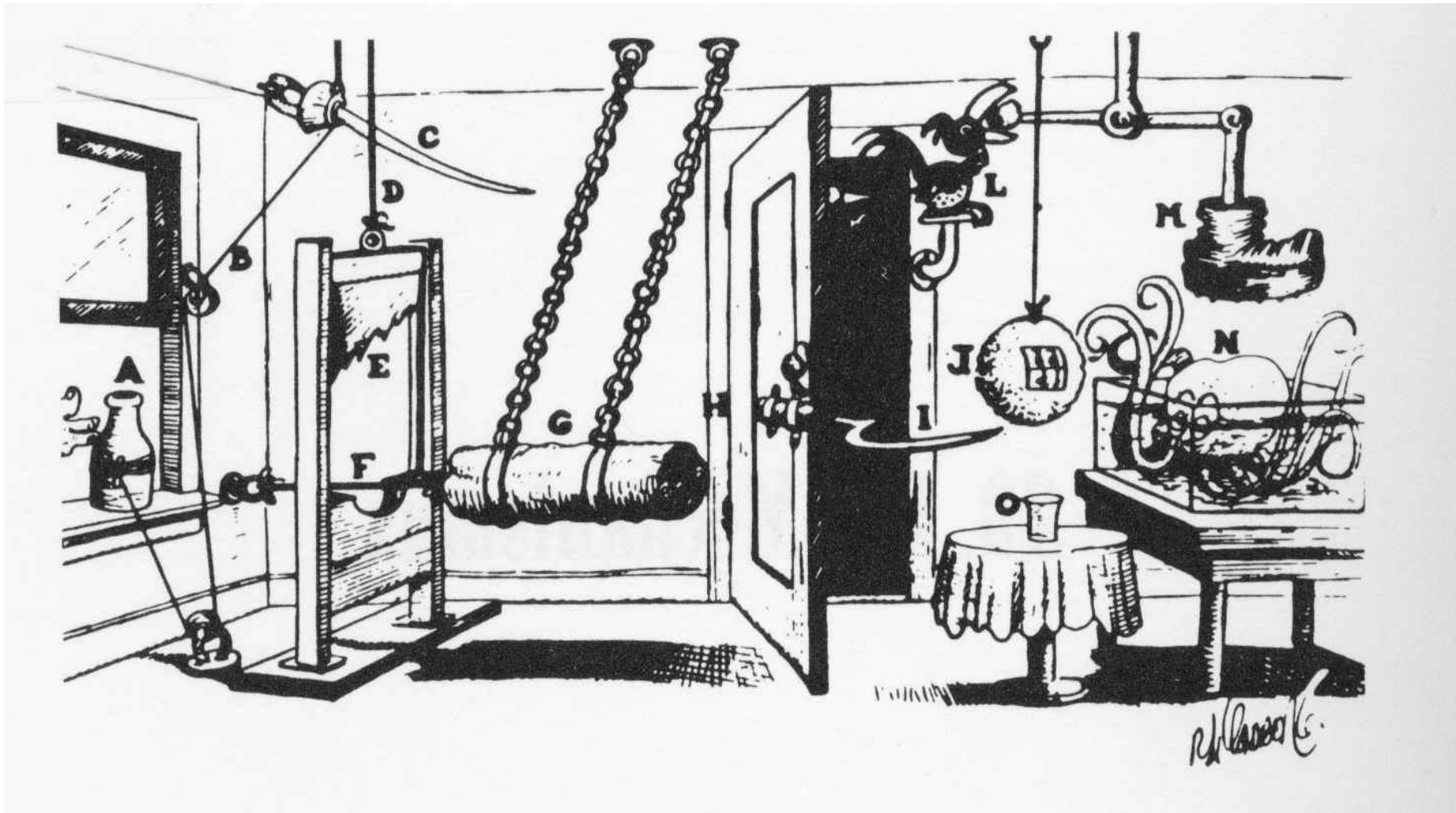
**früher drastische Behandlungseffekte beobachtbar
(z.B. 74%ige Mortalitätssenkung in Studie zur Streptomycinwirkung)**

**gegenwärtig müssen moderate Behandlungseffekte nachweisbar sein
(Veränderungen der Zielgröße um lediglich 10% bis 20%)**

**in der Ernährungswissenschaft relevante Zielgrößen sind Teile eines
multifaktoriellen Beziehungsgeflechts, d.h. zahlreiche Störgrößen sind
konstant zu halten, zumindest zu kontrollieren**

**deshalb sorgfältig kontrolliertes Studiendesign und Minimierung
systematischer und zufälliger Fehler erforderlich**

Rube Goldberg: Professor Butts einfacher Mechanismus zur Gewinnung frisch gepressten Orangensafts



Hoffmann R: Sein und Schein.
Weinheim [1997]

Probleme beim Erkenntnisgewinn aus epidemiologischen Studien

- Schluss auf Kausalität einer beobachteten Assoziation
- Komplexität moderner experimenteller Studien
- geringer Behandlungseffekt
- **unkritische Schlussfolgerungen**
- Grenzen der Verallgemeinerungsfähigkeit (externe Validität)
- falsche Beurteilung statistischer Parameter (Irrtumswahrscheinlichkeit, Signifikanz)
- hoher finanzieller und personeller Aufwand

STEP: Randomisierte, kontrollierte Studie zum therapeutischen Effekt von Fürbittegebeten

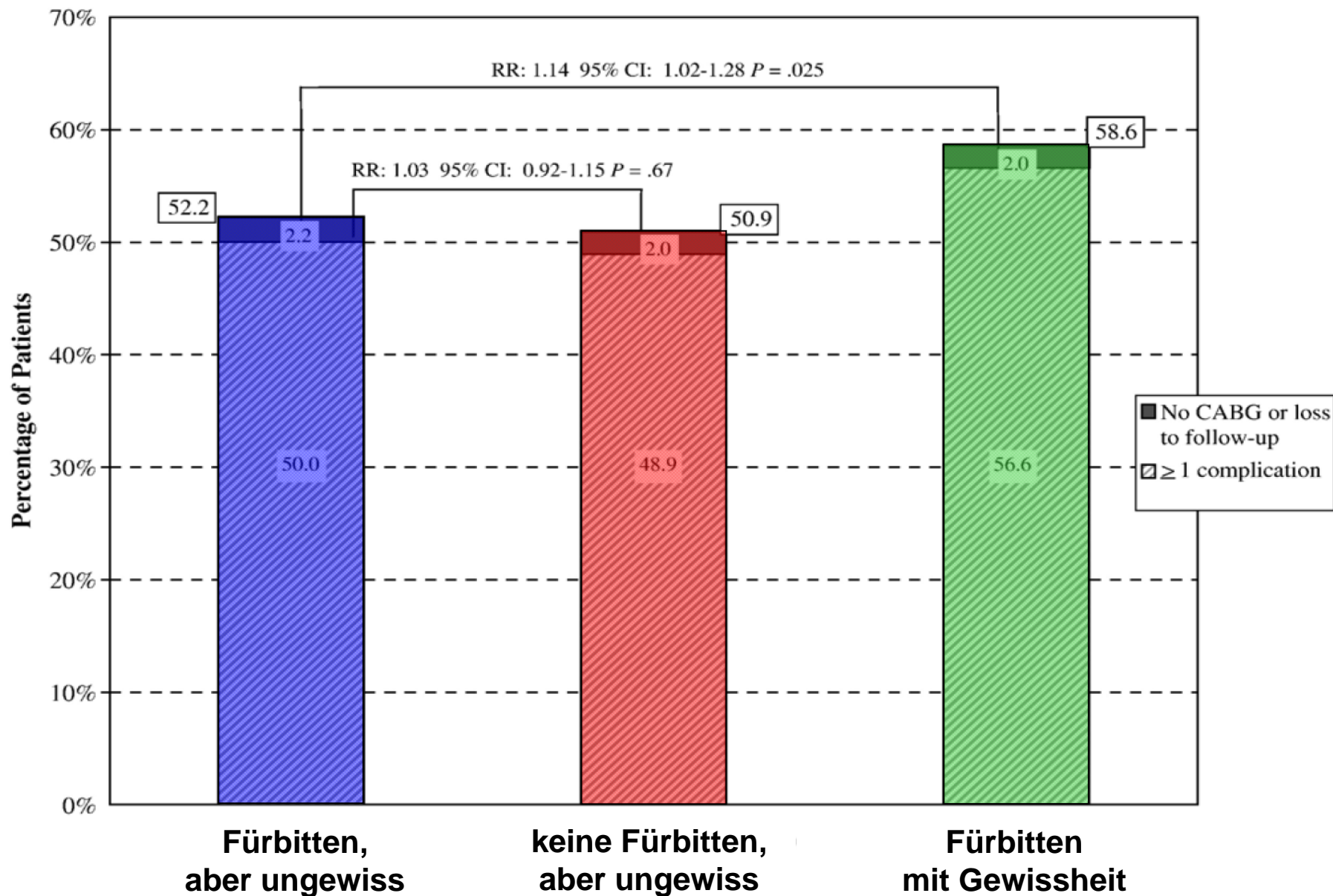
Hypothesen:

Das Komplikationsrisiko von Bypass-Patienten sinkt durch

1. Fürbittegebete und
2. das Wissen, Objekt von Fürbittegebeten zu sein.

<i>Patientengruppe</i>	1	2	3
Gebete: jemand betete für die Patienten	ja	nein	ja
Gewissheit: Patienten wussten, ob für sie gebetet wurde	nein	nein	ja

STEP: Auftreten postoperativer Komplikationen



Daten - und was wir daraus machen

Beispiel: STEP

denkbare Interpretation bzw. Schlussfolgerungen:

1. *minimal und korrekt:*

Hypothese nicht bestätigt

- Wissen um Fürbittegebete assoziiert mit erhöhtem Krankheitsrisiko

2. *zu weitgehend:*

Hypothese widerlegt

- Wissen um Fürbittegebete erhöht Krankheitsrisiko
- vielleicht infolge böartig gemeinter Hass-/Voodoo-Gebete

3. *unberechtigt und überzogen:*

Fürbittegebete helfen nicht, denn

- es gibt keinen Gott (*Beweis der Nichtexistenz Gottes*)
- Gottes Ratschlüsse sind unerforschlich (*Beweis der Existenz Gottes*)

Probleme beim Erkenntnisgewinn aus epidemiologischen Studien

- Schluss auf Kausalität einer beobachteten Assoziation
- Komplexität moderner experimenteller Studien
- geringer Behandlungseffekt
- unkritische Schlussfolgerungen
- **Grenzen der Verallgemeinerungsfähigkeit (externe Validität)**
- **falsche Beurteilung statistischer Parameter (Irrtumswahrscheinlichkeit, Signifikanz)**
- hoher finanzieller und personeller Aufwand

Grenzen der externen Validität klinischer Studien

- 1. schlechtes Design, mangelhafte Durchführung**
- 2. geschönte Ergebnisse**
- 3. Studienprobanden unterscheiden sich von Zielpopulation**
- 4. Streben nach positiven Ergebnissen fördert publication bias**
- 5. industrielles Sponsoring kann Studienergebnisse verzerren**
- 6. Signifikanz bedeutet nicht Relevanz**
- 7. Signifikanz mit $p < 0,05$ bedeutet, dass wahrscheinlich eine von 20 Studien ein falsch positives Ergebnis liefert**
- 8. Signifikanz mit $p < 0,05$ in einer Studie bedeutet keinesfalls, dass die Behandlung mit 95%iger Sicherheit wirkt**

Why Most Published Research Findings

Are False

John P. A. Ioannidis

Citation: Ioannidis JPA (2005) Why most published research findings are false. PLoS Med 2(8): e124.

Does Industry Sponsorship Undermine the Integrity of Nutrition Research?

Martijn B. Katan

Citation: Katan MB (2007) Does industry sponsorship undermine the integrity of nutrition research? PLoS Med 4(1): e6. doi:10.1371/journal.pmed.0040006

Relationship between Funding Source and Conclusion among Nutrition-Related Scientific Articles

Lenard I. Lesser^{1*}, Cara B. Ebbeling¹, Merrill Gozner², David Wypij^{3,4}, David S. Ludwig^{1*}

Citation: Lesser LI, Ebbeling CB, Gozner M, Wypij D, Ludwig DS (2007) Relationship between funding source and conclusion among nutrition-related scientific articles. PLoS Med 4(1): e5. doi:10.1371/journal.pmed.0040005

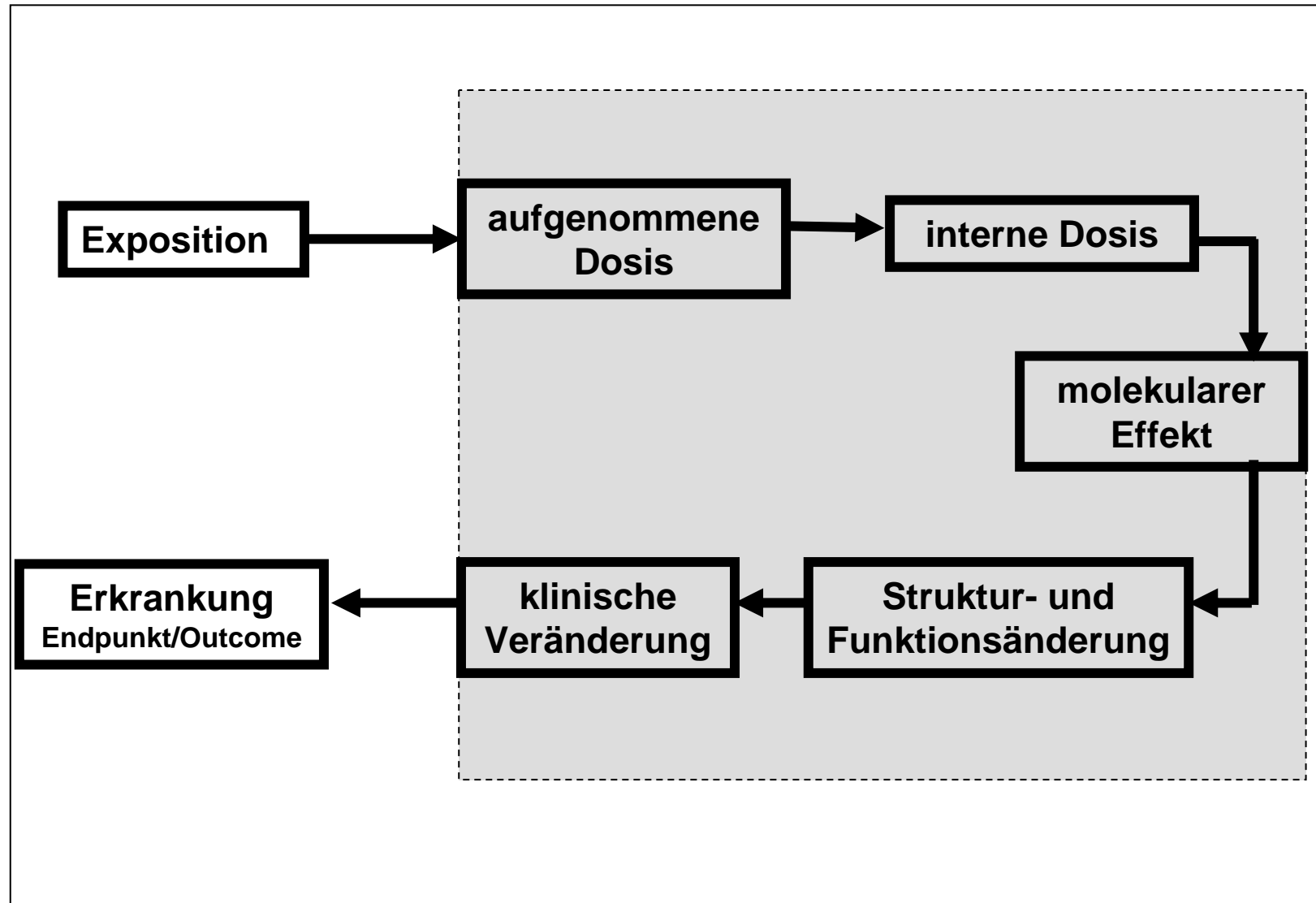
Probleme beim Erkenntnisgewinn aus epidemiologischen Studien

- Schluss auf Kausalität einer beobachteten Assoziation
- Komplexität moderner experimenteller Studien
- geringer Behandlungseffekt
- unkritische Schlussfolgerungen
- Grenzen der Verallgemeinerungsfähigkeit (externe Validität)
- falsche Beurteilung statistischer Parameter (Irrtumswahrscheinlichkeit, Signifikanz)
- **hoher finanzieller und personeller Aufwand**

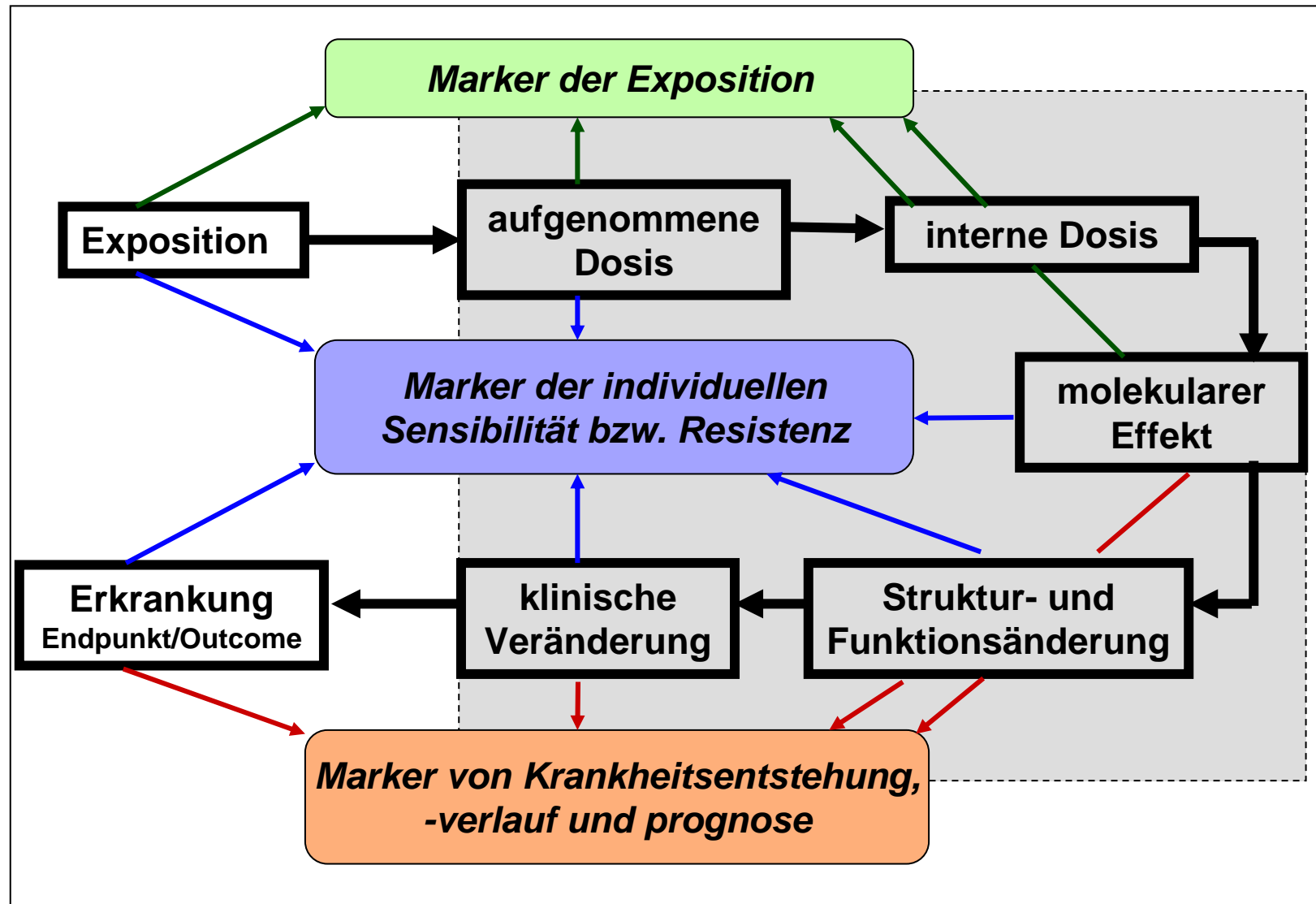
Schlussfolgerungen für Humanstudien in FEI-Projekten

- **Bescheidenheit bei der Formulierung der erreichbaren Ziele**
- **Beschränkung auf frühe Endpunkte**
- „Pilotstudien“ anstatt korrekt angelegter experimenteller Studien, damit allerdings Verzicht auf Publizierbarkeit des ernährungsepidemiologischen Befunds
- bedachtsame Interpretation

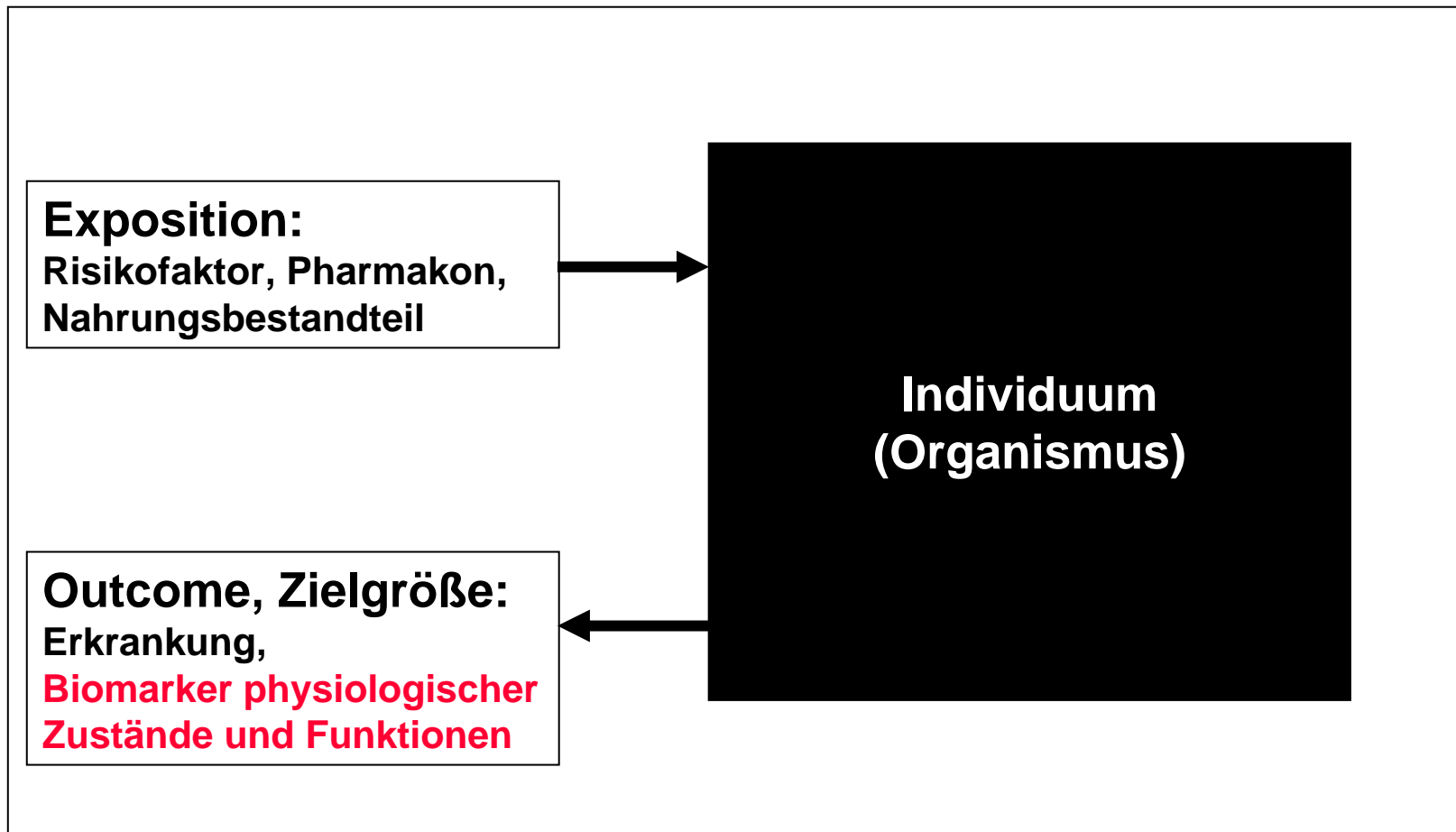
Molekulare Epidemiologie



Molekulare Epidemiologie



Modell des epidemiologischen Vorgehens



Schlussfolgerungen für Humanstudien in FEI-Projekten

- Bescheidenheit bei der Formulierung der erreichbaren Ziele
- Beschränkung auf frühe Endpunkte
- „Pilotstudien“ anstatt korrekt angelegter experimenteller Studien, damit allerdings Verzicht auf Publizierbarkeit des ernährungsepidemiologischen Befunds
- bedachtsame Interpretation

Karl Popper (1902 - 1994):

**Wissenschaft ist nicht der Besitz von Wissen, sondern
das Suchen nach Wahrheit.**

**Es ist die Geschichte der Naturwissenschaft,
die uns lehrt, wie oft der Mensch sich geirrt hat.
Unsere Wissenschaft ist kein System
von gesicherten Sätzen.**