



### In dieser Ausgabe

#### Wie können die gesundheitlichen Wirkungen von Nährstoffen und ernährungsphysiologisch-wirksamen Substanzen untersucht werden?

Hintergrund .....	1
Übersicht über die unterschiedlichen Studientypen.....	2
Randomisierte Studien.....	3
Beobachtungsstudien .....	4
Meta-Analysen .....	5
Labortechnische Ansätze .....	6
Fazit.....	6
Literatur .....	7

 **Lebensmittel** = Lebensmittel sind alle Stoffe oder Erzeugnisse, die dazu bestimmt sind oder von denen nach vernünftigem Ermessen erwartet werden kann, dass sie in verarbeitetem, teilweise verarbeitetem oder unverarbeitetem Zustand vom Menschen aufgenommen werden (VO (EG) 178/2002).

 **Nahrungsergänzungsmittel** = Lebensmittel, das dazu bestimmt ist, die Ernährung zu ergänzen, ein Konzentrat von Nährstoffen oder Stoffen mit ernährungsspezifischer oder physiologischer Wirkung allein oder in Zusammensetzung darstellt und in dosierter Form, insbesondere in Form von Kapseln, Tabletten und anderen ähnlichen Darreichungsformen zur Aufnahme in abgemessenen kleinen Mengen in den Verkehr gebracht wird.

#### Wie können die gesundheitlichen Wirkungen von Nährstoffen und ernährungsphysiologisch-wirksamen Substanzen untersucht werden?

Dipl. Stat. M. Rottenkolber, Prof. Dr. J. Hasford  
Institut für Medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie  
Ludwig-Maximilians-Universität München

#### Hintergrund

Seit mehreren Jahren werden angereicherte Lebensmittel sowie Nahrungsergänzungsmittel mit einem besonderen Gesundheitsnutzen entwickelt. Sie enthalten z. B. Vitamine, Mineralstoffe und Spurenelemente, welche oftmals nicht oder nur in geringen Mengen in Lebensmitteln vorkommen. Angereicherte Lebensmittel als auch Nahrungsergänzungsmittel können dabei helfen, den täglichen Nährstoffbedarf zu decken und einer suboptimalen Nährstoffversorgung vorzubeugen.

Angereicherte Lebensmittel werden auch als „Ergänzung“ zu ärztlich verordneten Therapien oder zur Prävention von Erkrankungen beworben und empfohlen. Gerade in jüngster Zeit wurde immer wieder der Verdacht geäußert, dass der Verzehr angereicherter Nahrungsmittel nicht unbedingt mit gesteigerten positiven Gesundheitseffekten einhergeht, sondern auch negative Folgen haben könnte. Angereicherte Lebensmittel und Nahrungsergänzungsmittel werden in der EU rechtlich als Lebensmittel eingestuft. Angaben zur Gesundheitswirkung müssen wissenschaftlich hinreichend gesichert und zugelassen sein. Hinweise auf eine medizinische Wirkung sind dagegen bei Lebensmitteln nicht zulässig.

Der englische Terminus „Health Claim“ steht für gesundheitsbezogene Angaben. Unter diesem Begriff sind Aussagen auf Lebensmittelverpackungen und in der Werbung zu verstehen, die einen Zusammenhang zwischen einer Lebensmittelkategorie, einem Lebensmittel oder einem seiner Bestandteile einerseits und der Gesundheit andererseits beschreiben. Jede Firma, die für ihr Produkt mit einem Health Claim wirbt, sollte diese Ambitionen auf gesundheitsfördernde Effekte wissenschaftlich durch entsprechende Studien belegen können.

Die Schwierigkeiten, die erwünschten und unerwünschten physiologischen Effekte von angereicherten Lebensmitteln und Nahrungsergänzungsmitteln methodisch sauber zu untersuchen und aussagekräftige, d.h. verallgemeinerbare, Ergebnisse zu erhalten, soll der vorliegende Artikel aufzeigen.

### Übersicht über die unterschiedlichen Studientypen

Welche Studientypen es gibt und welche methodischen Anforderungen eine Studie erfüllen muss, soll sie zuverlässige Antworten geben, wird in diesem Artikel dargestellt. Zunächst sollte die Art der „Intervention“ näher betrachtet werden, da deren Eigenschaften erhebliche Auswirkungen auf die Möglichkeiten haben, zuverlässige Erkenntnisse zu gewinnen. Unter diesem Begriff werden in diesem Kontext sowohl (angereicherte) Lebensmittel als auch Nahrungsergänzungsmittel in dosierter Form verstanden.

Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über die einzelnen Interventionskategorien mit Nährstoffen und ernährungsphysiologisch-wirksamen Inhaltsstoffen:

Art der Intervention	
Monopräparat	Nahrungsergänzungsmittel, das einen genau dosierten Nährstoff/ Stoff mit physiologischer Wirkung enthält
Multipräparat	Nahrungsergänzungsmittel, das mehrere genau dosierte Nährstoffe/ Stoffe mit physiologischer Wirkung enthält
Angereichertes Lebensmittel	Lebensmittel, das einen genau dosierten Nährstoff/ Stoff mit physiologischer Wirkung enthält
Multi-angereichertes Lebensmittel	Lebensmittel, das mehrere genau dosierte Nährstoffe/ Stoffe mit physiologischer Wirkung enthält

Bei Nahrungsergänzungsmitteln lassen sich die Inhaltsstoffe und somit auch die Einnahme exakt dosieren. Im Gegensatz dazu ist der Nachweis der Aufnahme einer bestimmten Nährstoffstoffmenge in den menschlichen Organismus sowie der daraus resultierende positive gesundheitliche oder präventive Effekt bei angereicherten Lebensmitteln schwieriger. Entsprechende Kontrollmaßnahmen müssen bei der Konzeption von Studien berücksichtigt werden.

### Personengruppen, für die eine Ergänzung mit Vitaminen & Mineralstoffen sinnvoll sein kann:

- freiwillig/ unfreiwillig geringere Nahrungsaufnahme (z.B. bei energiereduzierter Diät, Appetitverlust im Alter, Essstörungen)
- stark einseitige Ernährungsgewohnheiten
- chronisch hoher Genussmittelkonsum (Alkohol, Rauchen)
- Störung der Verdauung & Verwertung von Nährstoffen
- vegane/alternative Ernährungsformen
- Personen mit erhöhtem Nährstoffbedarf (Schwangere, Stillende)

### Upper Level (UL) =

bezeichnet die kritische Grenze eines Nährstoffes. Bei einer dauernden Zufuhr bis zu diesem Wert sind keine schädlichen Effekte zu erwarten.

Berücksichtigt wurde die Aufnahme aus Lebensmitteln, angereicherten Lebensmitteln und Nahrungsergänzungsmitteln.

Der UL konnte aufgrund unterschiedlicher Studienlage noch nicht für alle Nährstoffe festgelegt werden.

## Randomisierte Studien

Die randomisierte, kontrollierte Studie stellt den Goldstandard für den Wirksamkeitsnachweis dar (PASSCLAIM 2005). Bei diesem experimentellen Design werden die Interventionen streng zufällig den Studienteilnehmern zugeteilt und die erwünschten und unerwünschten Wirkungen einem vorab erstellten Prüfplan folgend prospektiv und hochgradig standardisiert erhoben. Randomisierte Studien wurden im Kontext therapeutischer und präventiver Interventionen entwickelt. Entsprechend eignet sich dieser Studientyp in der Regel auch sehr gut für die Evaluierung der Wirkungen von Mono- und Multipräparaten, sofern deren kurative oder präventive Wirkungen in überschaubarer Zeit erkennbar werden.

Klassische Beispiele sind hier der Nachweis der Wirksamkeit der perikonzeptionellen Gabe von folsäurebasierten Mono- und Kombinationspräparaten zur Primärprävention von angeborenen Neuralrohrdefekten, sowie der positiven Wirkungen von Fluor (Karies), Jod (Schilddrüsenerkrankungen), Vitamin D und Kalzium (Rachitis, Osteoporose). Schwierigkeiten für die randomisierte Studie ergeben sich vor allem dann, wenn der Eintritt der Wirkungen sehr lang (> 10 Jahre) auf sich warten lässt und wenn nicht gewährleistet werden kann, dass die Kontrollgruppe nicht auch exponiert wird (z. B. weil es bereits sehr viele vitamin-angereicherte Lebensmittel gibt, deren Anwendung in der Kontrollgruppe nicht zuverlässig verhindert werden kann). Daher ist ein Monitoring der Ernährung und des Lebensstils ein wichtiges Element für ein gutes Studiendesign.

Neben einer Verbesserung der Nährstoffzufuhr könnten angereicherte Lebensmittel auch bei der Reduktion von Krankheitsrisiken in der Zukunft eine Rolle spielen. Es wird eine Antwort auf die Frage gesucht, ob durch den Konsum bestimmter Lebensmittel - ob angereichert oder nicht - das individuelle Erkrankungsrisiko signifikant reduziert werden kann. Bei Arzneimittelstudien und Studien mit Nahrungsergänzungsmitteln wird meist nur ein singulärer Wirkstoff unter streng standardisierten Rahmenbedingungen untersucht.

Im Gegensatz dazu tritt bei Studien mit (angereicherten) Lebensmitteln ein komplexes Zusammenspiel zahlreicher Faktoren, wie z. B. Dosis (d. h. Menge des Verzehrs), Gemische von Nährstoffen, der Einfluss von Zubereitungsmethoden, langen Latenzperioden und multifaktorielle Wechselwirkungen bei den Stoffwechselvorgängen, auf.

Bei einer solchen Gemengelage wird es naturgemäß schwierig bis unmöglich die Wirkungen einzelner Stoffe zuverlässig heraus zu destillieren. In mangelernährten Populationen (z. B. Selen-, Vitamin-A-Mangel) lassen sich hier durchaus auch noch mit experimentellen Designs positive Effekte zeigen, weil hier oft große Effekte zu erkennen sind. In „wohlgenährten“ Populationen sind in aller Regel jedoch keine großen Effektstärken zu erwarten und somit wird eine zuverlässige Erkenntnisgewinnung auch mit randomisierten Studien schwer. Am ehesten eignen sich validierte Biomarker zum Nachweis von Effekten auf die Reduzierung von Krankheitsrisiken, wenn die Bestimmung von Endpunkten in Studien zu schwierig oder aufwendig ist.

Diffizil ist auch die Überwachung der Compliance der einzelnen Teilnehmer, da es sich nicht um erkrankte Personen handelt, die regelmäßig Arztbesuche wahrnehmen. Ein weiteres Problem ist die zeitliche Beschränkung von prospektiven Studien. Diese weisen in der Regel eine Laufzeit von maximal 10 Jahren auf. Langzeiteffekte können folglich mittels dieser Methodik nicht leicht untersucht werden.

Eine weitere Schwierigkeit stellt auch die Beobachtung der Wechselwirkungen zwischen der Vielzahl an Stoffen, die durch die Nahrung aufgenommen werden, dar. Viele randomisierte Studien, die zu Nährstoffen durchgeführt wurden, umgehen die ersten beiden Probleme, indem sie die Studie an bereits erkrankten Personen oder in Hochrisiko-Gruppen durchführen (Heart Protection Study Collaboration Group, 2002). Damit stellen sie sicher, dass eine ausreichende Anzahl an Ereignissen innerhalb einer begrenzten Studienzeit auftritt. Die Ergebnisse dieser Studien können allerdings nicht immer auf die gesunde Bevölkerung oder auf Gruppen mit geringem Risiko übertragen werden. Viele Fragestellungen zu Risiken und Nutzen von Nahrungsergänzungsmitteln können also nicht unbedingt mit prospektiven Studien beantwortet werden (Moser, 2006).

**Biomarker** = Biochemische Meßparameter, die bereits bei latenter Mangelernährung zu Änderungen im Stoffwechsel führen und als empfindliche Indikatoren Aufschluss über den Versorgungszustand mit einem Nährstoff geben können. Zum Beispiel misst man den Versorgungszustand mit Vitamin B<sub>6</sub>, indem die Aktivierbarkeit der erythrozytären Enzyme GOT und GPT ermittelt wird.

## Beobachtungsstudien

Eine mögliche Alternative zu den randomisierten Studien sind Kohorten- und Fall-Kontroll-Studien. Beide Studientypen gehören zur Gruppe der Beobachtungsstudien, d. h. es wird nicht aktiv in die Ernährung der Probanden eingegriffen. Diese Studientypen werden primär durchgeführt, um die Häufigkeiten, die Verteilung und die Ursachen für eine Erkrankung zu finden.

### Kohortenstudien

Das Design einer Kohortenstudie mit Kontrollgruppe gleicht der randomisierten Studie, nur dass die Intervention nicht statistisch zufällig zugeteilt wird. Dementsprechend wird die Kohorte der Studienteilnehmer nach der Art der Exposition gebildet, z. B. Vegetarier, Veganer oder Nichtvegetarier. Es gibt aber auch Kohortenstudien ohne Kontrollgruppe. Mit einer Kohortenstudie lässt sich gleichzeitig eine Vielzahl von positiven wie negativen Wirkungen von definierten Expositionen erfassen. Da es sich um prospektive Studien handelt, kann ein Einfluss auf den Umfang und die Präzision der erfassten Daten genommen werden. Daraus resultiert eine hohe Datenqualität. Dieser Studientyp ist also die beste Alternative zur randomisierten Studie, wenn eine Randomisierung nicht möglich ist, mehrere Einflussfaktoren oder Erkrankungen gleichzeitig betrachtet oder Langzeiteffekte untersucht werden sollen.

Allerdings kann hier kein kausaler Nachweis im Sinne einer Ursache-Wirkungsbeziehung erbracht werden. Eine Hauptursache dafür liegt in der Selbstselektion der Kohorten. So unterscheiden sich beispielsweise Vegetarier von Nichtvegetariern nicht nur durch die Ernährung, sondern auch noch durch andere Risiko- und Lebensstilfaktoren (z. B. Rauchen, Alkohol). Vorab bekannte Confounder (dies sind Störgrößen, die mit der interessierenden Exposition assoziiert auftreten und einen unabhängigen Einfluss auf den Effekt haben) sind soweit wie irgendwie möglich durch Stratifizierung zu kontrollieren, die Studienpopulation sollte passend zur Fragestellung ausgewählt sein und die richtigen statistischen Methoden sollten angewandt werden (Altmann 1991). Trotz aller Bemühungen bleiben die Ergebnisse von Kohortenstudien unter dem Evidenzniveau der randomisierten Studie. Da aber Ernährungsstile oft nicht randomisiert zugeteilt werden können, muss auch die Kohortenstudie zur Erkenntnisgewinnung herangezogen werden. Gerade bei den zahlreichen Einflussfaktoren, wie sie bei der vorliegenden Fragestellung möglich sind, können Kohortenstudien wichtige Hinweise auf mögliche Zusammenhänge geben.

### **Fall-Kontroll-Studie**

Bei der Fall-Kontroll-Studie werden bereits Erkrankte bezüglich der zeitlich vorhergehenden Expositionen untersucht und mit einer Kontrollgruppe entsprechend Gesunder bezüglich der Häufigkeit, Dauer und Dosis der untersuchten Expositionen verglichen. Klassisches Beispiel hierfür sind die Fall-Kontroll-Studien zum Zusammenhang von Lungenkrebs und Rauchen. Die Fall-Kontroll-Studie ist retrospektiv, da sie von der bereits eingetretenen „Wirkung“ ausgehend nach den zeitlich zuvor liegenden Ursachen sucht. Bei seltenen Erkrankungen und Erkrankungen mit langer Latenzzeit ist die Fall-Kontroll-Studie die beste Alternative zur prospektiven Studie.

Der Vorteil gegenüber einer prospektiven Studie ist, dass eine Gruppe von bereits erkrankten Personen (den Fällen) mit gesunden Personen (den Kontrollen) bezüglich den zurückliegenden Einflussgrößen verglichen werden kann. Dies ermöglicht es, die Studie mit vergleichsweise geringer Teilnehmerzahl, niedrigem Kostenaufwand und in einem kurzen Zeitraum durchzuführen. Die großen Probleme der Fall-Kontroll-Studie liegen in der Auswahl der Teilnehmer, der Selbstselektion bzgl. der Exposition und der oft mangelhaften Datenqualität. Die Informationen zu den möglichen Risikofaktoren müssen retrospektiv aus den Patientenakten oder durch Befragung der Probanden erhoben werden. Die verfügbaren Unterlagen sind jedoch oft lückenhaft, da sie ursprünglich für andere Zwecke erhoben wurden. Auch erinnerungsbedingte Fehler („recall-bias“) und eine fehlerbehaftete Auswahl der Kontrollgruppe („selection bias“) können häufig nicht ausgeschlossen werden.

Daher kann auch mit diesem Studientyp kein kausaler Nachweis für den Zusammenhang zwischen einem Nahrungsergänzungsmittel und einer Erkrankung erbracht werden. Die Fall-Kontroll-Studie wird nur ausnahmsweise zur gezielten Untersuchung positiver Effekte eingesetzt. Die Vorteile des methodischen Ansatzes, die ethische Unbedenklichkeit und die Kostengünstigkeit der Fall-Kontroll-Studie machen sie aber zu einem wichtigen Instrument für den ersten Schritt zur Erkennung und Aufklärung ernährungsbedingter Erkrankungen.

### **Meta-Analysen**

Der Begriff der „Meta-Analyse“ (auch Pooling oder Overview) bezeichnet eine statistische Auswertung der Ergebnisse verschiedener vergleichbarer Primärstudien mit dem Ziel, die gesamte verfügbare Information zu einer validen (gültigen) Aussage über die Wirksamkeit einer Intervention methodisch-statistisch transparent zusammenzufassen.

#### **Datenerfassung**

Die Basis für die Auswertung bilden individuelle Patientendaten aus randomisierten Beobachtungsstudien und epidemiologischen Studien oder aggregierte (zusammengefasste) Kennzahlen (z. B. Heilungsraten, Irrtumswahrscheinlichkeit etc.). Die Effektgrößeneinschätzung ist das bedeutsamste Ziel der Meta-Analyse, dabei soll untersucht werden, ob ein Effekt vorliegt und wie groß dieser ist. Die Meta-Analyse verfügt über eine größere Power (Teststärke) als einzelne Studien, da die Möglichkeit besteht, viele, inhaltlich homogene Untersuchungen so zusammenzufassen, dass das daraus gewonnene Ergebnis sehr viel genauer und sicherer ist. Ebenso kann die Meta-Analyse zur Klärung widersprüchlicher Studienergebnisse führen sowie eine empirische Basis für die Planung neuer Studien bilden.

#### **Vorgehensweise**

Zu Beginn wird die Fragestellung der geplanten Meta-Analyse festgelegt, darauf basierend ein geeigneter Analyseplan aufgestellt und zunächst alle Studien identifiziert. Für eine objektive wissenschaftliche Aussage sollte der Zugang zu Prüfplänen und zu den in Primärstudien erfassten Rohdaten gegeben sein. Im Weiteren erfolgt die Bewer-

tung der Vergleichbarkeit und Qualität, nachfolgend die Analyse der einzelnen Publikationen und abschließend die Meta-Analyse aller eingeschlossenen Studien. Bei der Auswahl der Studien hat es sich als sinnvoll erwiesen, a priori bestimmte Qualitätskriterien, anhand derer die einzelnen Studien bewertet werden, festzulegen sowie bestimmte Items (Ergebnisse, Journal etc.) der einzelnen Publikationen zu verblinden.

### Kritikpunkte

Zu den Kritikpunkten von Meta-Analysen gehört vor allem die mangelnde Kombinierbarkeit der Studien, auch bekannt als „Äpfel-Birnen-Problem“, da z. B. Unterschiede im Studiendesign, in der Studienqualität, in den Behandlungen und in der Auswahl der Studienpopulation auftreten. Ein weiteres Problem stellt die Verzerrung der meta-analytischen Ergebnisse dar, da Studien, deren angenommene Hypothesen bestätigt werden (positive Ergebnisse), früher und häufiger veröffentlicht werden als Studien mit nicht-signifikanten Ergebnissen (negative Ergebnisse). So kann z. B. die Wirksamkeit von Therapien überschätzt werden (Publikationsbias).

### Labortechnische Ansätze

Eine wichtige Ergänzung des Erkenntnisinstrumentariums stellen labortechnische Ansätze dar. Gerade in diesem Themengebiet können Tier- und In-vitro-Versuche wichtige Erkenntnisse zur Wirkung von Nährstoffen erbringen. Solange deren Wirkungsweise nicht bekannt ist, können mögliche Zusammenhänge nicht sicher erklärt oder ausgeschlossen werden. Alleine mit In-vitro- und Tierversuchen lassen sich allerdings die Fragestellungen nicht zufriedenstellend beantworten, da die Ergebnisse nicht einfach per Analogieschluss auf den Menschen übertragbar sind.

Jeder Studientyp hat somit seine Vor- und Nachteile. Die anfängliche Fragestellung lässt sich nur durch eine Verbindung der einzelnen Ansätze lösen. Laborversuche können die Grundlage für Fragestellungen liefern, die dann durch die Beobachtungsstudien bestätigt und eingegrenzt werden können. Nur durch eine randomisierte Studie kann in der Regel ein kausaler Zusammenhang zwischen dem Nahrungsergänzungsmittel und der Erkrankung nachgewiesen werden. Allerdings wird man sich häufig mit einem Evidenzniveau unterhalb der randomisierten Studie zufrieden geben müssen.

### Fazit

Der vorliegende Artikel versucht zu zeigen, dass bei der Untersuchung hinsichtlich der Inhaltsstoffe von Lebensmitteln und möglichen Erkrankungspräventionen zum gegenwärtigen Zeitpunkt kein Goldstandard existiert. Vielmehr scheint es sinnvoll, eine Verbindung verschiedener Ansätze in Kombination mit einer strukturierten Bestandsaufnahme möglicher Wirkungen zu wählen. Weitere Anstrengungen sind jedoch notwendig, um diese Verfahren weiter zu entwickeln. Neben einer positiven Wirksamkeits-Bewertung sollten diese Studien die (ernährungs-) physiologischen Effekte nicht nur hinsichtlich der Laborparameter untersuchen, sondern auch Daten zu klinisch relevanten Endpunkten oder validierten Biomarkern liefern.

## Literatur

- [1] Process for the Assessment of Scientific Support for Claims on Foods, Consensus on Criteria. (2005) Eur J Nutr, Suppl. 1, Vol. 44: i/5-30.
- [2] Heart Protection Study Collaborative Group (2002). MRC/BHF Heart Protection Study of antioxidant vitamin supplementation in 20536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. Lancet 360: 23-33.
- [3] Moser U (2006). Antioxidants for Nutrition Lessons from Epidemiology. Nutrafoods 5 (2/3): 15-25.
- [4] Altman DG (1991). Practical statistics for medical research. Chapman & Hall: London.