

ThemenCheck Medizin



HTA-Berichtsprotokoll

Blutwerte

Profitieren ältere Personen von einer regelmäßigen Bestimmung der Vitamin-B12- und Vitamin-D-Werte im Blut?

HTA-Nummer: HT20-04
Version: 1.0
Stand: 14.12.2020

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)

Thema

Blutwerte: Profitieren ältere Personen von einer regelmäßigen Bestimmung der Vitamin-B12- und Vitamin-D-Werte im Blut?

HTA-Nummer

HT20-04

Beginn der Bearbeitung

17.09.2020

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Im Mediapark 8

50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: themencheck@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

www.themencheck-medizin.iqwig.de

Autorinnen und Autoren

- Gernot Wagner, Donau-Universität Krems, Department für Evidenzbasierte Medizin und Evaluation, Krems, Österreich
- Isolde Sommer, Donau-Universität Krems, Department für Evidenzbasierte Medizin und Evaluation, Krems, Österreich
- Viktoria Titscher, Donau-Universität Krems, Department für Evidenzbasierte Medizin und Evaluation, Krems, Österreich
- Patricia Julia Harlfinger, Donau-Universität Krems, Department für Evidenzbasierte Medizin und Evaluation, Krems, Österreich
- Gaby Sroczynski, Institut für Public Health, Medical Decision Making und HTA, UMIT-Private Universität für Gesundheitswissenschaften, Medizinische Informatik und Technik, Hall in Tirol, Österreich
- Nora Hangel, Technische Universität München, Fakultät für Medizin, Institut für Geschichte und Ethik der Medizin, München, Deutschland
- Stephan Kallab, Tulln, Österreich

Klinischer Berater

- Michael Smeikal, Haus der Barmherzigkeit Tokiostraße, Wien, Österreich

Schlagwörter: Reihenuntersuchung, Vitamin D, Vitamin B12, Nutzenbewertung, Systematische Übersicht, Technikfolgen-Abschätzung – biomedizinische

Keywords: Mass Screening, Vitamin D, Vitamin B12, Benefit Assessment, Systematic Review, Technology Assessment – Biomedical

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	7
Abbildungsverzeichnis	8
Abkürzungsverzeichnis.....	9
1 Hintergrund.....	11
1.1 Gesundheitspolitischer Hintergrund und Auftrag	11
1.2 Medizinischer Hintergrund	11
1.3 Versorgungssituation.....	16
1.4 Anliegen der Themenvorschlagenden	16
2 Fragestellung.....	17
3 Projektverlauf.....	18
4 Methoden	19
4.1 Nutzenbewertung.....	20
4.1.1 Kriterien für den Einschluss von Screeningstudien	20
4.1.1.1 Population.....	20
4.1.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention	20
4.1.1.3 Patientenrelevante Endpunkte.....	21
4.1.1.4 Studientypen.....	22
4.1.1.5 Studiendauer	22
4.1.1.6 Publikationssprache.....	22
4.1.1.7 Setting	22
4.1.1.8 Region	22
4.1.1.9 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Einschluss von Screeningstudien	23
4.1.1.10 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen.....	24
4.1.2 Kriterien für den Einschluss von Therapiestudien.....	24
4.1.2.1 Population.....	24
4.1.2.2 Prüf- und Vergleichsintervention	24
4.1.2.3 Patientenrelevante Endpunkte.....	25
4.1.2.4 Studientypen.....	26
4.1.2.5 Studiendauer	26
4.1.2.6 Publikationssprache.....	26
4.1.2.7 Setting	26

4.1.2.8	Region	26
4.1.2.9	Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Einschluss von Therapiestudien	26
4.1.2.10	Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen.....	27
4.1.3	Informationsbeschaffung	27
4.1.3.1	Fokussierte Informationsbeschaffung von systematischen Übersichten	27
4.1.3.2	Informationsquellen	28
4.1.3.3	Selektion relevanter Studien aus der umfassenden Informationsbeschaffung	29
4.1.4	Informationsbewertung und -synthese.....	30
4.1.4.1	Darstellung der Einzelstudien.....	30
4.1.4.2	Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse	30
4.1.4.3	Metaanalysen	31
4.1.4.4	Sensitivitätsanalysen	32
4.1.4.5	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	32
4.1.4.6	Aussagen zur Beleglage	33
4.2	Ökonomische Bewertung.....	34
4.2.1	Interventionskosten	34
4.2.2	Gesundheitsökonomische Aspekte	34
4.2.2.1	Kriterien für den Einschluss von Studien in die systematische Übersicht.....	34
4.2.2.1.1	Studientypen	34
4.2.2.1.2	Publikationssprache	34
4.2.2.1.3	Gesundheitssystem beziehungsweise geografischer Bezug.....	34
4.2.2.1.4	Tabellarische Darstellung der Kriterien	34
4.2.2.2	Fokussierte Informationsbeschaffung.....	35
4.2.2.2.1	Selektion relevanter Publikationen.....	35
4.2.2.3	Informationsbewertung.....	36
4.2.2.4	Informationsanalyse und -synthese	36
4.3	Ethische Aspekte	36
4.3.1	Berücksichtigung von Argumenten und Aspekten bei der Aufarbeitung ethischer Implikationen.....	36
4.3.2	Informationsbeschaffung	37
4.3.3	Informationsaufbereitung	37
4.4	Soziale, rechtliche und organisatorische Aspekte	38
4.4.1	Berücksichtigung von Argumenten und Aspekten bei der Aufarbeitung sozialer, rechtlicher und organisatorischer Implikationen	38

4.4.2	Informationsbeschaffung	38
4.4.3	Informationsaufbereitung	39
4.5	Domänenübergreifende Zusammenführung	40
5	Literatur	41
Anhang A	– Suchstrategien in bibliografischen Datenbanken.....	45

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht über die Kriterien für den Einschluss von Screeningstudien in die Nutzenbewertung	23
Tabelle 2: Übersicht über die Kriterien für den Einschluss von Therapiestudien in die Nutzenbewertung	26
Tabelle 3: Regelmäßig abgeleitete Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen beim Vorliegen von Studien derselben qualitativen Ergebnissicherheit	33
Tabelle 4: Übersicht über die Kriterien für den Einschluss von Studien in die ökonomische Bewertung	35

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Analytisches Rahmenwerk für die Fragestellungen zur direkten und indirekten Evidenz..... 19

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AHRQ	Agency for Healthcare Research and Quality
AN	Ausschlusskriterien
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
CHEERS	Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
D-A-CH	Deutschland-Österreich-Schweiz
DNS	Desoxyribonukleinsäure
DRG	Diagnosis Related Groups (diagnosebezogene Fallgruppen)
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ENS	Einschlusskriterien für die Nutzenbewertung Screening
ENT	Einschlusskriterien für die Nutzenbewertung Therapie
EÖ	Einschlusskriterium für die ökonomische Bewertung
EUnetHTA	European network for Health Technology Assessment
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HTA	Health Technology Assessment (Gesundheitstechnologiebewertung)
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
IE	Internationale Einheiten
IFA	Informationsstelle für Arzneispezialitäten
IGeL	individuelle Gesundheitsleistung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to Treat
KORA	Kooperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg
l	Liter
ml	Milliliter
ng	Nanogramm
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
nmol	Nanomol
pmol	Pikomol
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB V	Sozialgesetzbuch
SSCI	Social Science Citation Index

Abkürzung	Bedeutung
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Nonrandomized Designs
USPSTF	United States Preventive Services Task Force
µg	Mikrogramm

1 Hintergrund

1.1 Gesundheitspolitischer Hintergrund und Auftrag

Der § 139b Absatz 5 des Sozialgesetzbuchs – Fünftes Buch – gesetzliche Krankenversicherung (SGB V) sieht vor, dass Versicherte und interessierte Einzelpersonen beim Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) Themen für die wissenschaftliche Bewertung von medizinischen Verfahren und Technologien vorschlagen können. Die Themen für diese Health-Technology-Assessment (HTA)-Berichte können auf der Website des ThemenCheck Medizin eingereicht werden.

Ziel des ThemenCheck Medizin ist es, die Beteiligung der Bürgerinnen und Bürger an der evidenzbasierten Medizin zu fördern und Antworten auf Fragestellungen zu finden, die für die Versorgung von Patientinnen und Patienten besonders bedeutsam sind.

1-mal pro Jahr wählt das IQWiG unter Beteiligung von Patientenvertreterinnen und Patientenvertretern sowie Bürgerinnen und Bürgern bis zu 5 Themen für die Erstellung von HTA-Berichten aus. Mit der Bearbeitung der Fragestellung werden vom IQWiG externe Sachverständige beauftragt. Die durch die externen Sachverständigen erarbeiteten Ergebnisse werden gemeinsam mit einem Herausgeberkommentar des IQWiG als HTA-Bericht veröffentlicht.

Die HTA-Berichte leitet das IQWiG an Institutionen in Deutschland weiter, die zum Beispiel über die Leistungen und die Struktur des Gesundheitswesens entscheiden. Der Fachöffentlichkeit wird der HTA-Bericht über die Website des ThemenCheck Medizin (www.themencheck-medizin.iqwig.de) zur Verfügung gestellt. Ebenso wird eine allgemein verständliche Darstellung der Ergebnisse des HTA-Berichts mit dem Titel „HTA kompakt: Das Wichtigste verständlich erklärt“ veröffentlicht. Auf diese Weise sollen die Ergebnisse von HTA-Berichten Auswirkungen auf die Versorgung von Patientinnen und Patienten haben.

1.2 Medizinischer Hintergrund

Ein Mangel an Vitamin D und Vitamin B12 ist bei älteren Personen häufig und kann zu unterschiedlichen Erkrankungen und weitreichenden gesundheitlichen Folgen führen [1]. Generell ist eine Vitaminunterversorgung von einem Vitaminmangel zu unterscheiden. Bei einer Unterversorgung reicht die Vitaminzufuhr nicht aus, um den Bedarf des Körpers zu decken. Bei Vitaminmangel bestehen klinische Symptome oder die Laborparameter des Vitamins sind außerhalb der etablierten Referenzwerte [2].

In der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland des Robert Koch-Instituts mit 6995 Teilnehmerinnen und Teilnehmern hatten in der Altersgruppe von 65 bis 79 Jahren 72,8 % der Frauen und 62,6 % der Männer eine Serumkonzentration von 25-Hydroxy-Vitamin-D unter 20 ng/ml (50 nmol/l), die gemäß internationaler Kriterien einem Vitamin-D-Mangel entspricht

[3]. Eine Unterversorgung mit Vitamin D und Vitamin B12 zeigte auch die Augsburger Bevölkerungsstudie Kooperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg (KORA)-Age mit 1079 Teilnehmerinnen und Teilnehmern [1]. Diese Studie fand eine Prävalenz für einen subklinischen Vitamin-D-Mangel (25-Hydroxy-Vitamin D unter 20 ng/ml [50 nmol/l]) von 52,0 % sowie für Vitamin-B12-Mangel (Vitamin B12 unter 221 pmol/l) von 27,3 % bei Personen im Alter von 65 bis 93 Jahren [1]. Internationale Studien berichten eine Prävalenz des Vitamin-B12-Mangels bei älteren Personen zwischen 5 % und 40 %, wobei sich die Definition eines Mangels und das Setting unterscheiden [4]. Nachfolgend gehen wir getrennt für Vitamin D und Vitamin B12 auf wichtige Punkte der Pathophysiologie, der klinischen Symptomatik, der Diagnostik und der Therapie ein.

Vitamin D

Vitamin D fasst eine Gruppe fettlöslicher Vitamine (Calciferole) zusammen [5]. Dazu zählt das Vitamin D3 (Colecalciferol), das überwiegend durch Eigensynthese in der Haut unter Einwirkung von Sonnenlicht (UV-B-Strahlung) gebildet wird und wie das Vitamin D2 (Ergocalciferol) zu einem kleineren Anteil über Nahrungsmittel und angereicherte Nahrungsmittel aufgenommen wird [5]. Vitamin D2 kommt in Pilzen sowie pflanzlichen Nahrungsmitteln und Vitamin D3 in tierischen Nahrungsmitteln wie fetten Meeresfischen vor [6]. Das in der Haut gebildete und durch die Nahrung aufgenommene Vitamin D muss im Körper erst weiter aktiviert werden [6]. Durch Metabolisierung in der Leber entsteht in weiterer Folge 25-Hydroxy-Vitamin D (Calcidiol) [6]. Calcidiol wird wiederum in der Niere zur biologisch aktiven Form des Vitamin D, das 1,25-Dihydroxy-Vitamin D (Calcitriol), metabolisiert [6]. Die aktive Form des Vitamin D hat eine wichtige Funktion für die Kalzium- und Phosphathomöostase und damit für die Skelettmineralisierung und das Knochenwachstum [6]. Aufgrund eines Mangels können daher muskuloskelettale Beschwerden, eine Hypokalzämie mit sekundärem Hyperparathyreoidismus, Knochen-demineralisation und Osteomalazie auftreten [5]. Neben der Knochenmineralisierung wirkt Vitamin D als Hormon auch auf unterschiedliche andere Zellen und ist an einer Reihe von Stoffwechselfvorgängen, der Bildung von Proteinen und der Steuerung von Genen beteiligt [7]. Deshalb wurde der Zusammenhang von niedrigem Vitamin-D-Spiegel und unterschiedlichen anderen Erkrankungen wie Diabetes mellitus Typ 2, kardiovaskulären Erkrankungen oder Krebserkrankungen untersucht und diskutiert [8]. Ein wissenschaftlicher Bericht der Deutschen Gesellschaft für Ernährung fand aufgrund der Evidenz Hinweise, dass bei älteren Menschen (65 Jahre und älter) mit einer Vitamin-D-Supplementierung das Risiko für Stürze und Knochenbrüche sinkt. Außerdem wird darin als wahrscheinlich angesehen, dass sich durch eine ausreichende Vitamin-D-Versorgung das Risiko für Funktionseinbußen des Bewegungsapparates und vorzeitigen Tod verringert [9].

Die Diagnose eines Vitamin-D-Mangels erfolgt üblicherweise über die Bestimmung der Gesamtserumkonzentration von 25-Hydroxy-Vitamin D [5]. Die Bestimmung des 1,25-

Dihydroxy-Vitamin D wird zur Verlaufskontrolle bestimmter Erkrankungen wie erworbene und vererbte Störungen des Vitamin-D- und Phosphatstoffwechsels empfohlen [5]. Bezüglich der Referenzwerte eines Vitamin-D-Mangels besteht keine einheitliche Definition und Standardisierung [10]. Außerdem muss berücksichtigt werden, dass die Ergebnisse je nach verwendeter Bestimmungsmethode variieren können [11]. Die Deutsche Gesellschaft für Ernährung [12] sowie das US-amerikanische Institute of Medicine sehen eine 25-Hydroxy-Vitamin-D-Serumkonzentration von unter 20 ng/ml (50 nmol/l) als Mangel an. Die US-amerikanische Endokrinologische Gesellschaft definiert in ihrer Leitlinie Serumwerte von 21 bis 29 ng/ml (52,5–72,5 nmol/l) für 25-Hydroxy-Vitamin D als unzureichende Versorgung und Werte von unter 20 ng/ml (50 nmol/l) als Mangel [5]. Den Grenzwert von 30 ng/ml (75 nmol/l) für eine adäquate Versorgung haben auch andere Fachgesellschaften wie die International Osteoporosis Foundation [13] und die American Geriatric Society in ihren Empfehlungen für ältere Personen übernommen [14]. Die US-amerikanische Endokrinologische Gesellschaft und andere Fachgesellschaften empfehlen deshalb einen 25-Hydroxy-Vitamin-D-Serumkonzentration von über 30 ng/ml (75 nmol/l) anzustreben.

Aufgrund zahlreicher Faktoren ist bei älteren Personen das Risiko eines Vitamin-D-Mangels erhöht. Die Fähigkeit der Haut, Vitamin D₃ zu produzieren, nimmt mit dem Alter, unter anderem aufgrund der dünneren Haut, ab [15]. Zusätzlich besteht oft auch keine oder nur eine geringe Sonnenexposition durch vollständige Bekleidung und vermehrten Aufenthalt in Innenräumen, zum Beispiel bedingt durch Mobilitätseinschränkung oder Pflegebedürftigkeit. Aufgrund der geografischen Lage Deutschlands zwischen dem 47 und 55 Breitengrad ist die Intensität der UV-B-Strahlung im Herbst und Winter bei einem Aufenthalt im Freien für die endogene Vitamin-D-Synthese meist unzureichend [16]. Weitere Ursachen eines Vitamin-D-Mangels können eine verminderte Aufnahme über die Nahrung, gestörte Resorption im Magen-Darm-Trakt, Erkrankungen von Leber oder Niere sowie die Einnahme von bestimmten Medikamenten sein [5].

Die Deutsche Gesellschaft für Ernährung gibt für Erwachsene in allen Altersgruppen bei fehlender endogener Synthese den Bedarf einer Aufnahme durch die Nahrung mit 20 Mikrogramm (µg) Vitamin D pro Tag an (D-A-CH-Referenzwert, Stand: 2012) [12]. Das entspricht 800 internationale Einheiten (IE) [12]. Die Nationale Verzehrstudie II fand bei Erwachsenen in Deutschland jedoch nur eine mittlere Vitamin-D-Aufnahme von 2 bis 4 µg pro Tag [17]. In der Altersgruppe von 65 bis 80 Jahren fand sich eine durchschnittliche Zufuhr von 4,4 µg pro Tag bei Männern und 3,4 µg pro Tag bei Frauen [17]. Somit zeigt sich eine deutliche Differenz zum empfohlenen Referenzwert, der entweder durch Eigensynthese von Vitamin D₃ unter Sonnenexposition und/oder über die Einnahme eines Vitamin-D-Präparates gedeckt werden müsste [12]. Wie oben bereits erwähnt, nimmt jedoch die Fähigkeit der Haut zur Vitamin-D₃-Eigensynthese mit dem Alter ab [10].

Zur Behandlung und Prävention eines Vitamin-D-Mangels stehen Vitamin-D2- und Vitamin-D3-Präparate zur Verfügung [5]. Zur Prävention rät der Dachverband Osteologie in seiner S3-Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei einem hohen Sturz- und/oder Frakturrisiko und einer geringen Sonnenlichtexposition zu einer Substitution von 800 bis 1000 IE (25 µg) Vitamin D3 täglich oral [18]. Ähnlich dazu empfiehlt die American Geriatric Society für Erwachsene ab 65 Jahren mindestens 1000 IE (25 µg) Vitamin D pro Tag zu supplementieren, um das Risiko für Stürze und Frakturen zu reduzieren [14].

In Deutschland ist derzeit eine laborchemische Bestimmung des Vitamin-D-Wertes unabhängig vom Alter kein Bestandteil von Gesundheitsuntersuchungen (Gesundheits-Check-up) bei asymptomatischen Erwachsenen zur Früherkennung von Krankheiten [19]. Die US Preventive Services Task Force (USPSTF) kam zum Schluss, dass die Evidenz nicht ausreicht, um den Nutzen und Schaden eines bevölkerungsweiten Screenings auf Vitamin-D-Mangel bei asymptomatischen Erwachsenen ab 18 Jahren zu beurteilen [20]. Nach Ansicht der Leitliniengruppe des Dachverbands Osteologie sollte eine Bestimmung des 25-Hydroxy-Vitamin-D-Wertes bei bestimmten Bevölkerungsgruppen erfolgen (z. B. bei Personen mit geringer Sonnenlichtexposition) [18]. Unklar ist jedoch, ob bei älteren asymptomatischen Personen, die als Risikogruppe anzusehen sind, eine generelle Screeninguntersuchung zur frühzeitigen Diagnose eines Vitamin-D-Mangels einen gesundheitlichen Vorteil bringt oder nicht.

Vitamin B12

Das Vitamin B12, auch als Cobalamin bezeichnet, wird von Mikroorganismen im Darm produziert [21] und ist wichtig für die Desoxyribonukleinsäure(DNS)-Synthese, die Bildung und den Erhalt der Myelinscheiden, die Synthese von Neurotransmittern sowie die Blutbildung [22]. Das von den Darmbakterien im Colon produzierte Vitamin B12 kann aber nicht resorbiert werden, sodass der Mensch auf eine Zufuhr über die Nahrung angewiesen ist. Vitamin B12 ist hauptsächlich in Nahrungsmitteln tierischer Herkunft wie Fleisch, Milchprodukten und Eiern enthalten [21]. Bei der Aufnahme von Vitamin B12 aus der Nahrung haben die Magenschleimhaut, das Pankreas und das terminale Ileum wichtige Funktionen [4]. Im Blutplasma ist Cobalamin zu einem gewissen Anteil an Transcobalamin gebunden und wird als Holotranscobalamin bezeichnet. Holotranscobalamin stellt die aktive Form des Vitamin B12 dar [23].

Ein Vitamin-B12-Mangel kann zu hämatologischen (makrozytäre Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie), neurologischen und psychiatrischen Störungen sowie Schleimhautveränderungen führen, die einzeln oder kombiniert auftreten können [21]. Zu den möglichen neurologisch-psychiatrischen Störungen zählen unter anderen die funikuläre Myelose, Polyneuropathie, Gedächtnisstörungen, Demenz und Depression. Symptome wie gestörte Berührungsempfindlichkeit oder Ataxie erhöhen bei älteren Menschen das Sturzrisiko und damit auch das Risiko für Hüftfrakturen [21]. Das klinische Bild eines Vitamin-B12-Mangels ist

oft unspezifisch und variabel und hängt von der Dauer und der Schwere des Mangels ab [24]. Die Symptome und klinischen Zeichen eines Vitamin-B12-Mangels werden daher oft übersehen [25]. Zu den häufigsten neurologischen Beschwerden bei Vitamin-B12-Mangel zählen symmetrische Parästhesien oder Taubheitsgefühl, häufiger in den Beinen als in den Armen [25]. Ein Vitamin-B12-Mangel kann zu irreversiblen neurologische und psychiatrische Störungen führen [25].

Ältere Personen haben ein erhöhtes Risiko für einen Vitamin-B12-Mangel [4]. Zu den Ursachen zählen die atrophische Gastritis, perniziöse Anämie, unzureichende Aufnahme mit der Nahrung, Malabsorption bei Magen-Darm-Erkrankungen oder nach Operationen am Magen-Darm-Trakt, chronischer Alkoholkonsum, bakterielle Überwucherung im Darm, Parasiten, Pankreasinsuffizienz, bestimmte Medikamente sowie genetische Ursachen [24].

Zur Diagnostik des Vitamin-B12-Mangels stehen verschiedene Laborparameter zur Verfügung, die jeweils ihre Limitationen haben und für die es generell keine akzeptierten Referenzwerte gibt [26]. Sollte der klinische Verdacht eines Vitamin-B12-Mangels bestehen, wird üblicherweise zunächst die Vitamin-B12-Serumkonzentration in Kombination mit anderen Laborparametern bestimmt [21]. Dabei wird ein Vitamin B12 von unter 148 pmol/l als Mangel und Werte zwischen 148 und 221 pmol/l als grenzwertige Versorgung angesehen [26]. Die Bestimmung der Vitamin-B12-Serumkonzentration ist zwar breit verfügbar und kostengünstig, hat aber Limitationen wie eine niedrige Sensitivität und Spezifität [22]. Abhängig von der Verfügbarkeit können das Holotranscobalamin und die Methylmalonsäure im Serum bestimmt werden [23]. Die Bestimmung von Holotranscobalamin, der aktiven Form des Vitamin B12, ist deutlich teurer als die Bestimmung der Vitamin-B12-Serumkonzentration. Eine verminderte Holotranscobalamin-Serumkonzentration kann jedoch einen Vitamin-B12-Mangel frühzeitig in einem Stadium anzeigen, wo der Vitamin-B12-Spiegel noch normal ist und klinische Symptome fehlen [22]. Die Methylmalonsäure ist ein funktioneller Parameter, der bei einem Vitamin-B12-Mangel im Serum ansteigt [22]. Aufgrund der limitierten Spezifität sollte er jedoch nur in Kombination mit einem anderen Parameter wie Vitamin-B12-Serumkonzentration oder Holotranscobalamin bestimmt werden [26].

Die Deutsche Gesellschaft für Ernährung schätzt die angemessene Zufuhr von Vitamin B12 für Erwachsene aller Altersgruppen auf 4 µg pro Tag [26]. Sollte dieser Bedarf nicht ausreichend über die Nahrung gedeckt werden, wie zum Beispiel bei veganer Ernährung, ist die Einnahme von Nahrungsergänzungsmitteln oder angereicherter Nahrung zur Prävention eines Mangels erforderlich [21]. Bei einem diagnostizierten Vitamin-B12-Mangel steht die Substitution mit Hydroxycobalamin oder Cyanocobalamin als Therapie zur Verfügung [21]. In Abhängigkeit von der klinischen Symptomatik erfolgt eine parenterale oder hochdosierte orale Anwendung [21]. Neben der Behandlung des Vitamin-B12-Mangels ist immer auch eine Abklärung der Ursache erforderlich [27].

Ein Übersichtsarbeit sieht aufgrund der hohen Prävalenz eines Vitamin-B12-Mangels bei älteren Personen sowie der sicheren und breit verfügbaren Therapie ein großzügigeres Testen als gerechtfertigt, wobei auch auf die Limitation durch das Fehlen eines Goldstandard-Tests hingewiesen wird [4]. Andere Experten empfehlen generell Risikogruppen wie ältere Personen alle zwei bis drei Jahre auf einen Vitamin-B12-Mangel zu screenen [22]. Unklar ist jedoch, ob bei älteren asymptomatischen Personen, die als Risikogruppe anzusehen sind, eine generelle Screeninguntersuchung zur frühzeitigen Diagnose eines Vitamin-B12-Mangels einen gesundheitlichen Vorteil bringt oder nicht.

1.3 Versorgungssituation

Grundsätzlich sind in Deutschland medizinische Laboreinrichtungen, die laborchemische Untersuchungen zur Diagnose eines Vitamin-D- / Vitamin-B12-Mangels durchführen, breit verfügbar. Medizinische Laborleistungen werden sowohl im stationären als auch im ambulanten Bereich erbracht. Basierend auf einer Erhebung aus dem Jahr 2009 gab es in Deutschland 344 ambulante Labore [28].

Eine Vergütung der laborchemischen Bestimmung von Parametern zur Diagnose eines Vitamin-D- / Vitamin-B12-Mangels erfolgt durch die gesetzliche Krankenversicherung in Deutschland nur in medizinisch begründeten Fällen. Folglich muss aus ärztlicher Sicht ein entsprechender klinischer Verdacht auf einen Vitamin-D- / Vitamin-B12-Mangel bestehen [29]. Ist dies nicht gegeben, handelt es sich bei der Laborbestimmung um eine individuelle Gesundheitsleistung (IGeL), die privat bezahlt werden muss.

Sollte ein Mangel festgestellt werden, sind zum Ausgleich des Mangels mittels Vitamin-D- / Vitamin-B12-Supplementierung zahlreiche Präparate verfügbar.

1.4 Anliegen der Themenvorschlagenden

Die Themenvorschlagende geht davon aus, dass ein Vitamin-D- und Vitamin-B12-Mangel die Ursache für relevante Gesundheitsprobleme darstellt. Ebenso weist sie darauf hin, dass ein Vitamin-D- und Vitamin B12-Mangel gerade im höheren Lebensalter häufiger vorkomme und oft unerkannt bliebe. Sie fragt daher, ob durch eine regelmäßige Bestimmung der Blutwerte bei älteren Menschen und eine entsprechende Vitaminsubstitution bei Vitaminmangel den Betroffenen das Leid durch vermeidbare Erkrankungen erspart werden könnte. Ebenso geht sie davon aus, dass durch die vermiedenen Erkrankungen insgesamt Geld gespart werden kann.

2 Fragestellung

Die Ziele der vorliegenden Untersuchung sind

- die Nutzenbewertung einer regelmäßigen Screeninguntersuchung auf einen Vitamin-D- / Vitamin-B12-Mangel durch laborchemische Untersuchung aus dem Blut mit anschließender Vitaminsubstitution bei Vitaminmangel bei symptomlosen Personen ab 50 Jahren im Vergleich zu keiner Screeninguntersuchung hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte,
- die Bestimmung der Kosten (Interventionskosten), die bei einer regelmäßigen Screeninguntersuchung auf einen Vitamin-D- / Vitamin-B12-Mangel durch laborchemische Untersuchung mit anschließender Vitaminsubstitution bei Vitaminmangel aus dem Blut bei symptomlosen Personen ab 50 Jahren entstehen,
- die Bewertung der Kosteneffektivität einer regelmäßigen Screeninguntersuchung auf Vitamin-D- / Vitamin-B12-Mangel durch laborchemische Untersuchung aus dem Blut mit anschließender Vitaminsubstitution bei Vitaminmangel bei symptomlosen Personen ab 50 Jahren sowie
- die Aufarbeitung ethischer, sozialer, rechtlicher und organisatorischer Aspekte, die mit der medizinischen Intervention verbunden sind.

3 Projektverlauf

Aus den im Vorschlagszeitraum von August 2018 bis Juli 2019 beim ThemenCheck Medizin eingereichten Themenvorschlägen wurde vom IQWiG unter Beteiligung eines mit Patientinnen und Patienten sowie Bürgerinnen und Bürgern besetzten Auswahlbeirats das Thema Blutwerte: Profitieren ältere Personen von einer regelmäßigen Bestimmung der Vitamin B12- und Vitamin D-Werte im Blut? für die Erstellung eines HTA-Berichts ausgewählt.

Die Erstellung des HTA-Berichts gliedert sich in die folgenden Schritte:

Das IQWiG beauftragt externe Sachverständige mit der Erstellung eines HTA-Berichts zur Fragestellung. Dafür erstellen diese zunächst das vorliegende HTA-Berichtsprotokoll.

Die beauftragten externen Sachverständigen konsultieren Betroffene zur Diskussion patientenrelevanter Aspekte, relevanter Subgruppen sowie relevanter ethischer, rechtlicher, sozialer und organisatorischer Aspekte.

Auf Basis des vorliegenden HTA-Berichtsprotokolls erstellen die externen Sachverständigen einen vorläufigen HTA-Bericht. Dieser wird zur Anhörung gestellt.

Im Anschluss an die Anhörung erstellen die externen Sachverständigen den HTA-Bericht und eine allgemein verständliche Version des HTA-Berichts (HTA kompakt: Das Wichtigste verständlich erklärt).

Der HTA-Bericht wird vom IQWiG durch einen Herausgeberkommentar ergänzt.

Der abschließende HTA-Bericht mit dem Herausgeberkommentar sowie die allgemeinverständliche Version (HTA kompakt), werden an den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) und das Bundesministerium für Gesundheit (BMG) übermittelt und 2 Wochen später auf der Website des ThemenCheck Medizin veröffentlicht. An gleicher Stelle wird auch die Dokumentation der Anhörung zum vorläufigen HTA-Bericht veröffentlicht.

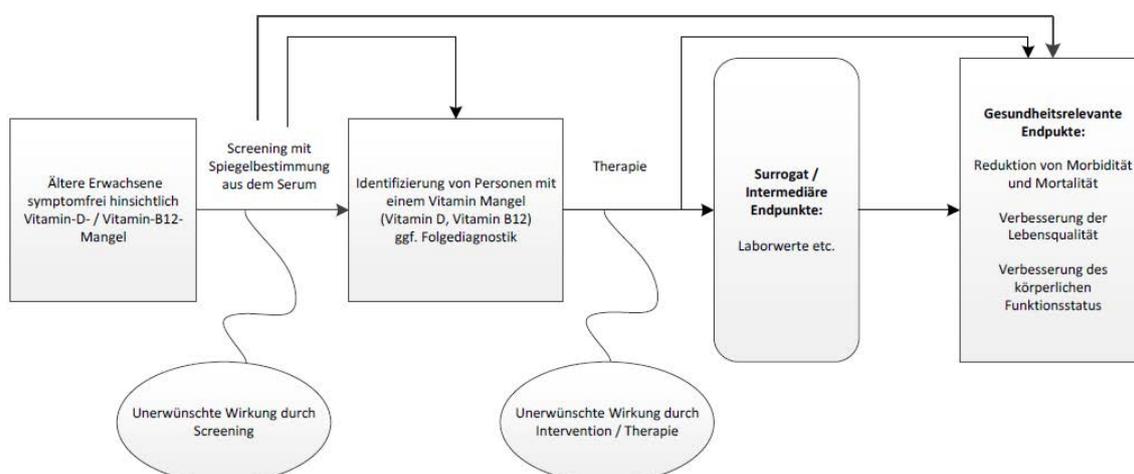
4 Methoden

Dieser HTA-Bericht wird auf Grundlage der Allgemeinen Methoden Version 6.0 [30] erstellt.

Die Fragestellung dieses HTA bezieht sich auf die Anwendung einer Screeninguntersuchung in einer älteren Zielpopulation, die in Bezug auf einen Vitamin-D- / Vitamin-B12-Mangel symptomfrei ist. Durch eine Screeninguntersuchung mittels laborchemischer Blutuntersuchung könnten Mangelzustände dieser beiden Vitamine frühzeitig entdeckt und behandelt werden, bevor damit assoziierte Beschwerden und Erkrankungen auftreten. Abhängig vom Ergebnis einer Screeninguntersuchung sind oft weiterführende diagnostische Untersuchungen notwendig.

Bei der Beurteilung einer Screeningmaßnahme sind auch die Epidemiologie und Bedeutung der Erkrankung, die diagnostischen Güte sowie Effektivität und Sicherheit einer Behandlung zu berücksichtigen. Wesentlich für die Effektivität des Screenings ist, dass die entdeckten Veränderungen auch behandelt werden können. Diese Behandlung muss außerdem zu einer Verbesserung des Gesundheitszustandes führen, die für die Betroffenen relevant ist. Die United States Preventive Services Task Force (USPSTF) stellt Screeninguntersuchungen daher in ihrer gesamten Tragweite als analytisches Rahmenwerk dar [31]. Ein analytisches Rahmenwerk stellt den Zusammenhang zwischen Zielpopulation, Intervention und patientenrelevanten Zielparametern her. Es bildet auch die Verkettung von intermediären und gesundheitlich relevanten Zielparametern ab und bezieht mögliche Nebenwirkungen in jeder Stufe dieses Prozesses mit ein. Die wesentliche Frage, die bei der Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Screeninguntersuchungen beantwortet werden muss, ist dabei als übergeordneter Pfeil dargestellt. Das analytische Rahmenwerk für diesen HTA ist in Abbildung 1 dargestellt.

Abbildung 1: Analytisches Rahmenwerk für die Fragestellungen zur direkten und indirekten Evidenz



Sollten wir für die Nutzenbewertung keine direkte Evidenz zu der Fragestellung, die die gesamte Screeningkette umfasst, finden, werden wir auf die indirekte Evidenz zu folgenden Fragestellungen eingehen:

- Was ist die **diagnostische Güte** laborchemischer Parameter zur Diagnose eines Vitamin-D- / Vitamin-B12-Mangels bei Personen ab 50 Jahren?
- Welchen Nutzen und Schaden hat die **Behandlung** eines diagnostizierten Vitamin-D- / Vitamin-B12-Mangels bei asymptomatischen Personen ab 50 Jahren in Bezug auf gesundheitsrelevante Endpunkte? Entsprechen diese Studienpopulationen einer Population, die über ein Screening identifiziert werden könnte?

Die Evidenz zur Fragestellung der diagnostischen Güte werden wir in Form eines narrativen Reviews zusammenfassen. Die Fragestellung zur Wirksamkeit der Therapie werden wir systematisch untersuchen.

4.1 Nutzenbewertung

4.1.1 Kriterien für den Einschluss von Screeningstudien

4.1.1.1 Population

In den HTA-Bericht werden Studien mit Personen ab 50 Jahren aufgenommen, die in Bezug auf einen Vitamin-D- / Vitamin-B12-Mangel bzw. Erkrankungen, die mit dem jeweiligen Mangel einhergehen, symptomfrei sind.

Studien werden ausgeschlossen, wenn bei den Teilnehmerinnen und Teilnehmern bereits ein Vitamin-D- / Vitamin-B12-Mangel vorbekannt ist oder Symptome eines Mangels oder Erkrankungen bestanden, die mit einem Vitamin-D-Mangel (zum Beispiel Osteoporose, Malabsorption, chronische Niereninsuffizienz) oder Vitamin-B12-Mangel (zum Beispiel Malabsorption bei Magen-Darm-Erkrankungen und Operationen am Magen-Darm-Trakt) einhergehen.

4.1.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention

Die zu prüfende Intervention stellt eine regelmäßige Screeninguntersuchung (nicht anlassbezogen) auf einen Vitamin-D- / Vitamin-B12-Mangel mittels laborchemischer Untersuchung aus dem Blut und Vitaminsubstitution bei diagnostiziertem Vitaminmangel dar. Als Vergleichsintervention gilt keine Screeninguntersuchung auf einen Vitamin-D- / Vitamin-B12-Mangel.

Eingeschlossen werden Studien, die für Vitamin D die Serumkonzentration von 25-Hydroxy-Vitamin D und für Vitamin B12 die Serumkonzentration von Cobalamin, Holotranscobalamin oder Methylmalonsäure bestimmten. Zur Substitution kommen bei Vitamin-D-Mangel eine Substitution mit Vitamin-D2- oder Vitamin-D3-Präparaten alleine oder in Kombination mit

Kalzium in Frage. Bei Vitamin-B12-Mangel kann die Substitution mit Cyanocobalamin oder Hydroxycobalamin alleine oder in Kombination mit Folsäure erfolgt sein. Bezüglich Dosierung und Darreichungsform erfolgt keine Einschränkung. Ausgeschlossen werden Studien, in denen der Nutzen einer Ernährungsintervention, angereicherter Nahrungsmittel, Multivitaminpräparate oder UV-Strahlung untersucht wurde.

4.1.1.3 Patientenrelevante Endpunkte

Für die Untersuchung werden folgende patientenrelevante Endpunkte betrachtet:

- Mortalität, wie
 - Gesamtmortalität
- Morbidität,
 - bei Vitamin-B12-Mangel, Auftreten von
 - hämatologische Störungen (zum Beispiel Anämie)
 - neurologische Störungen (zum Beispiel funikuläre Myelose, Polyneuropathie)
 - psychiatrische Störungen (zum Beispiel Demenz, Depression, Psychose)
 - Schleimhautveränderung (zum Beispiel atrophische Glossitis)
 - körperlicher Funktionsstatus einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens / Alltagsfunktionen
 - bei Vitamin D Mangel, Auftreten von
 - Frakturen
 - Stürze
 - Diabetes mellitus
 - Herz-Kreislauf-Erkrankungen
 - Malignome
 - Autoimmunerkrankungen
 - Infektionen
 - Demenz
 - Depression
 - körperlicher Funktionsstatus einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens / Alltagsfunktionen
- unerwünschte Ereignisse, wie

- Schäden, die sich direkt und indirekt aus dem Screening ergeben, einschließlich der Konsequenzen aus falschen Screeningbefunden und Überdiagnosen
- Nebenwirkungen
- gesundheitsbezogene Lebensqualität

Körperlicher Funktionsstatus und gesundheitsbezogene Lebensqualität müssen mit einem validierten Messinstrument erhoben worden sein.

4.1.1.4 Studientypen

Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) sind, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt wurden, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet. Sie liefern daher die zuverlässigsten Ergebnisse für die Bewertung des Nutzens einer medizinischen Intervention.

Für die in Abschnitt 4.1.1.2 genannten Interventionen betreffend Screening und alle in 4.1.1.3 genannten Endpunkte ist eine Evaluation im Rahmen von RCTs möglich und praktisch durchführbar.

Für den zu erstellenden HTA-Bericht werden daher RCTs als relevante wissenschaftliche Literatur in die Nutzenbewertung einfließen. Sollten zur Fragestellung betreffend Screening keine RCTs vorliegen, werden auch nicht-randomisierte, prospektiv geplante vergleichende Interventionsstudien mit zeitlich paralleler Kontrollgruppe und adäquater Confounderkontrolle zur Nutzenbewertung herangezogen.

4.1.1.5 Studiendauer

Eingeschlossen werden Studien mit einer Mindeststudiendauer von 8 Wochen.

4.1.1.6 Publikationssprache

Die Publikation muss in deutscher oder englischer Sprache verfügbar sein.

4.1.1.7 Setting

Eingeschlossen werden Studien, die im niedergelassenen Bereich durchgeführt wurden. Dies umfasst auch Einrichtungen wie zum Beispiel Senioren- und Pflegeheime.

4.1.1.8 Region

Die Studie muss in einem Land mit einem Human Development Index von 0,8 oder höher, entsprechend dem Human Development Report 2019 des United Nations Development Programme [32], durchgeführt worden sein.

4.1.1.9 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Einschluss von Screeningstudien

In der folgenden Tabelle sind die Kriterien aufgelistet, die Studien erfüllen müssen, um in die Nutzenbewertung eingeschlossen zu werden.

Tabelle 1: Übersicht über die Kriterien für den Einschluss von Screeningstudien in die Nutzenbewertung

Einschlusskriterien	
ENS1	Population(siehe auch Abschnitt 4.1.1.1): Personen ab 50 Jahren, die in Bezug auf einen Vitamin-D- / Vitamin-B12-Mangel bzw. Erkrankungen, die mit dem jeweiligen Mangel einhergehen, symptomfrei sind.
ENS2	Prüfintervention (siehe auch Abschnitt 4.1.1.2): Regelmäßige Screeninguntersuchung (nicht anlassbezogen) auf Vitamin-D- / Vitamin-B12-Mangel mittels laborchemischer Untersuchung aus dem Blut und Vitaminsubstitution bei diagnostiziertem Vitaminmangel
ENS3	Vergleichsintervention (siehe auch Abschnitt 4.1.1.2): keine Screeninguntersuchung auf einen Vitamin-D- / Vitamin-B12-Mangel
ENS4	Patientenrelevante Endpunkte wie in Abschnitt 4.1.1.3 formuliert
ENS5	Studientyp (siehe auch Abschnitt 4.1.1.4): randomisierte kontrollierte und nicht-randomisierte kontrollierte, prospektive Studie
ENS6	Studiendauer: mindestens 8 Wochen(siehe auch Abschnitt 4.1.1.5)
ENS7	Publikationssprache (siehe auch Abschnitt 4.1.1.6): Deutsch oder Englisch
ENS8	Vollpublikation verfügbar ^a
ENS9	Setting (siehe auch Abschnitt 4.1.1.7): niedergelassener Bereich, Senioren- und Pflegeheime
ENS10	Region (siehe auch Abschnitt 4.1.1.8): Land mit Human Development Index von 0,8 oder höher
<p>a: Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Studienbericht, der den Kriterien des CONSORT- [33], TREND- [34] oder STROBE-Statements [35] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zu Studienmethodik und zu den Studienergebnissen nicht vertraulich sind.</p> <p>CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; ENS: Einschlusskriterien Screening; ICH: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; STROBE: Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology; TREND: Transparent Reporting of Evaluations with Nonrandomized Designs</p>	

4.1.1.10 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen

Für die Einschlusskriterien ENS1 (Population), ENS2 (Prüfintervention, bezogen auf die Interventionsgruppe der Studie) und ENS3 (Vergleichsintervention, bezogen auf die Vergleichsgruppe der Studie) reicht es aus, wenn bei mindestens 80 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten diese Kriterien erfüllt sind. Liegen für solche Studien Subgruppenanalysen für Patientinnen und Patienten vor, die die Einschlusskriterien erfüllen, wird auf diese Analysen zurückgegriffen. Studien, bei denen die Einschlusskriterien ENS1, ENS2 und ENS3 bei weniger als 80 % erfüllt sind, werden nur dann eingeschlossen, wenn Subgruppenanalysen für Patientinnen und Patienten vorliegen, die die Einschlusskriterien erfüllen.

4.1.2 Kriterien für den Einschluss von Therapiestudien

4.1.2.1 Population

In den HTA-Bericht werden Studien mit Personen ab 50 Jahren mit einem diagnostizierten Vitamin-D- / Vitamin-B12-Mangel, jedoch symptomfrei in Bezug auf den Mangel bzw. Erkrankungen, die mit dem jeweiligen Mangel einhergehen, aufgenommen. Bei mindestens 80 % der Teilnehmerinnen und Teilnehmern muss ein 25-Hydroxy-Vitamin-D-Spiegel von unter 30 ng/ml gemessen worden sein. Die Diagnostik eines Vitamin-B12-Mangels stützt sich auf die in den Studien verwendeten Definitionen bzw. Referenzbereiche.

Studien werden ausgeschlossen, wenn bei den Teilnehmerinnen und Teilnehmern bereits Symptome eines Mangels oder Erkrankungen bestanden, die mit einem Vitamin-D-Mangel (zum Beispiel Osteoporose, Malabsorption, chronische Niereninsuffizienz) oder Vitamin-B12-Mangel (zum Beispiel Malabsorption bei Magen-Darm-Erkrankungen und Operationen am Magen-Darm-Trakt) einhergehen. Außerdem werden Studien ausgeschlossen, bei denen der Nutzen der Zugabe von Vitamin D oder Vitamin B12 zur Therapie einer bestimmten Erkrankung untersucht wurde (zum Beispiel Depression, Diabetes).

4.1.2.2 Prüf- und Vergleichsintervention

Die zu prüfende Intervention stellt eine Substitution von Vitamin D und Vitamin B12 bei einem diagnostizierten Mangel dar. Als Vergleichsintervention bei diagnostiziertem Vitamin-D- / Vitamin-B12-Mangel gilt keine Substitution oder Placebo.

Eingeschlossen werden Studien, die für Vitamin D die Serumkonzentration von 25-Hydroxy-Vitamin D und für Vitamin B12 die Serumkonzentration von Cobalamin, Holotranscobalamin oder Methylmalonsäure bestimmten. Zur Substitution kommen bei Vitamin-D-Mangel eine Substitution mit Vitamin-D2- oder Vitamin-D3-Präparaten alleine oder in Kombination mit Kalzium in Frage. Bei Vitamin-B12-Mangel kann die Substitution mit Cyanocobalamin oder Hydroxycobalamin alleine oder in Kombination mit Folsäure erfolgt sein. Bezüglich Dosierung

und Darreichungsform erfolgt keine Einschränkung. Ausgeschlossen werden Studien, in denen der Nutzen einer Ernährungsintervention, angereicherter Nahrungsmittel, Multivitaminpräparate oder UV-Strahlung untersucht wurde.

4.1.2.3 Patientenrelevante Endpunkte

Für die Untersuchung werden folgende patientenrelevante Endpunkte betrachtet:

- Mortalität, wie
 - Gesamtmortalität
- Morbidität,
 - bei Vitamin-B12-Mangel, Auftreten von
 - hämatologische Störungen (zum Beispiel Anämie)
 - neurologische Störungen (zum Beispiel funikuläre Myelose, Polyneuropathie)
 - psychiatrische Störungen (zum Beispiel Demenz, Depression, Psychose)
 - Schleimhautveränderung (zum Beispiel atrophische Glossitis)
 - körperlicher Funktionsstatus einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens / Alltagsfunktionen
 - bei Vitamin D Mangel, Auftreten von
 - Frakturen
 - Stürze
 - Diabetes mellitus
 - Herz-Kreislauf-Erkrankungen
 - Malignome
 - Autoimmunerkrankungen
 - Infektionen
 - Demenz
 - Depression
 - körperlicher Funktionsstatus einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens / Alltagsfunktionen
- unerwünschte Ereignisse, wie
 - Nebenwirkungen
- gesundheitsbezogene Lebensqualität

Körperlicher Funktionsstatus und gesundheitsbezogene Lebensqualität müssen mit einem validierten Messinstrument erhoben worden sein.

4.1.2.4 Studientypen

Für die in Abschnitt 4.1.2.2 genannten Interventionen und alle in 4.1.2.3 genannten Endpunkte ist eine Evaluation im Rahmen von RCTs möglich und praktisch durchführbar. Daher werden RCTs als relevante wissenschaftliche Literatur in die Nutzenbewertung der Therapie einfließen.

4.1.2.5 Studiendauer

Eingeschlossen werden Studien mit einer Mindestdauer von 8 Wochen.

4.1.2.6 Publikationssprache

Die Publikation muss in deutscher oder englischer Sprache verfügbar sein.

4.1.2.7 Setting

Eingeschlossen werden Studien, die im niedergelassenen Bereich durchgeführt wurden. Dies umfasst auch Einrichtungen wie zum Beispiel Senioren- und Pflegeheime.

4.1.2.8 Region

Die Studie muss in einem Land mit Human Development Index von 0,8 oder höher, entsprechend dem Human Development Report 2019 des United Nations Development Programme [32], durchgeführt worden sein.

4.1.2.9 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Einschluss von Therapiestudien

In der folgenden Tabelle sind die Kriterien aufgelistet, die Studien erfüllen müssen, um in die Nutzenbewertung eingeschlossen zu werden.

Tabelle 2: Übersicht über die Kriterien für den Einschluss von Therapiestudien in die Nutzenbewertung

Einschlusskriterien	
ENT1	Population(siehe auch Abschnitt 4.1.1.1): Personen ab 50 Jahren mit einem diagnostizierten Vitamin-D- / Vitamin-B12-Mangel, jedoch symptomfrei in Bezug auf den Mangel bzw. Erkrankungen, die mit dem jeweiligen Mangel einhergehen.
ENT2	Prüfintervention (siehe auch Abschnitt 4.1.1.2): Substitution von Vitamin-D- / Vitamin-B12 bei einem diagnostizierten Mangel

Einschlusskriterien	
ENT3	Vergleichsintervention (siehe auch Abschnitt 4.1.1.2): keine Substitution oder Placebo
ENT4	Patientenrelevante Endpunkte wie in Abschnitt 4.1.1.3 formuliert
ENT5	Studientyp (siehe auch Abschnitt 4.1.1.4): randomisierte kontrollierte Studie
ENT6	Studiendauer: mindestens 8 Wochen (siehe auch Abschnitt 4.1.1.5)
ENT7	Publikationssprache (siehe auch Abschnitt 4.1.1.6): Deutsch oder Englisch
ENT8	Vollpublikation verfügbar ^a
ENT9	Setting (siehe auch Abschnitt 4.1.1.7): niedergelassener Bereich, Senioren- und Pflegeheime
ENT10	Region (siehe auch Abschnitt 4.1.1.8): Land mit Human Development Index von 0,8 oder höher
<p>a: Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Studienbericht, der den Kriterien des CONSORT- [33], TREND- [34] oder STROBE-Statements [35] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zu Studienmethodik und zu den Studienergebnissen nicht vertraulich sind.</p> <p>CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; ENT: Einschlusskriterien Therapie; ICH: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; STROBE: Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology; TREND: Transparent Reporting of Evaluations with Nonrandomized Designs</p>	

4.1.2.10 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen

Für die Einschlusskriterien ENT1 (Population), ENT2 (Prüfintervention, bezogen auf die Interventionsgruppe der Studie) und ENT3 (Vergleichsintervention, bezogen auf die Vergleichsgruppe der Studie) reicht es aus, wenn bei mindestens 80 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten diese Kriterien erfüllt sind. Liegen für solche Studien Subgruppenanalysen für Patientinnen und Patienten vor, die die Einschlusskriterien erfüllen, wird auf diese Analysen zurückgegriffen. Studien, bei denen die Einschlusskriterien ENT1, ENT2 und ENT3 bei weniger als 80 % erfüllt sind, werden nur dann eingeschlossen, wenn Subgruppenanalysen für Patientinnen und Patienten vorliegen, die die Einschlusskriterien erfüllen.

4.1.3 Informationsbeschaffung

4.1.3.1 Fokussierte Informationsbeschaffung von systematischen Übersichten

Parallel zur Erstellung des HTA-Berichtsprotokolls erfolgte eine Recherche nach systematischen Übersichten in der Datenbank MEDLINE (umfasst auch die Cochrane Database of Systematic Reviews), PubMed, HTA database, sowie auf den Websites des National Institute

for Health and Care Excellence (NICE) und der Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ). Die Suche wurde auf das Publikationsdatum ab Januar 2016 eingeschränkt. Die Suche fand am 20.10.2020 statt. Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Anhang A.

Die Selektion erfolgte durch 2 Personen unabhängig voneinander. Diskrepanzen wurden durch Diskussion zwischen beiden aufgelöst.

Es wird geprüft, ob mindestens eine hochwertige und aktuelle systematische Übersicht infrage kommt, deren Informationsbeschaffung als Grundlage für die Bewertung verwendet werden kann. Dafür erfolgt eine Bewertung der Qualität der Informationsbeschaffung dieser systematischen Übersicht(en). Kann mindestens eine diesbezüglich hochwertige und aktuelle Übersicht identifiziert werden, werden die zugrunde liegenden Studien beziehungsweise Dokumente von 1 Person auf ihre Relevanz für die vorliegende Bewertung geprüft und das Ergebnis von einer 2. Person überprüft. Bewertungen der eingeschlossenen Studien oder die Datenextraktion werden nicht übernommen.

Die finale Entscheidung, welche systematische(n) Übersicht(en) für die Bewertung herangezogen werden, erfolgt nach Veröffentlichung des HTA-Berichtsprotokolls anhand der darin festgelegten Kriterien.

4.1.3.2 Informationsquellen

Für die umfassende Informationsbeschaffung wird eine systematische Recherche nach relevanten Studien durchgeführt.

Für den Fall, dass mindestens eine systematische Übersicht als Basis für die Informationsbeschaffung verwendet werden kann (siehe Abschnitt 4.1.3.1), wird diese für die Informationsbeschaffung von Studien für den von der Übersicht abgedeckten Zeitraum herangezogen. Dieser Teil der Informationsbeschaffung wird ergänzt um eine systematische Recherche nach relevanten Studien beziehungsweise Dokumenten für den nicht von der Übersicht abgedeckten Zeitraum.

Folgende primäre und weitere Informationsquellen sowie Suchtechniken werden dabei berücksichtigt:

Primäre Informationsquellen

- Bibliografische Datenbanken
 - MEDLINE
 - Embase
 - Cochrane Central Register of Controlled Trials

- Studienregister
 - U.S. National Institutes of Health. ClinicalTrials.gov
 - World Health Organization. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
 - European Medicines Agency. EU Clinical Trials Register

Weitere Informationsquellen und Suchtechniken

- Anwendung weiterer Suchtechniken:
 - Sichten von Referenzlisten identifizierter systematischer Übersichten
- Anhörung zum vorläufigen HTA-Bericht
- Autorinnen und Autorenanfragen

4.1.3.3 Selektion relevanter Studien aus der umfassenden Informationsbeschaffung

Selektion relevanter Studien beziehungsweise Dokumente aus den Ergebnissen der bibliografischen Datenbanken

Die in bibliografischen Datenbanken identifizierten Treffer werden in einem 1. Schritt anhand ihres Titels und, sofern vorhanden, Abstracts in Bezug auf ihre potenzielle Relevanz bezüglich der spezifischen Einschlusskriterien (siehe Tabelle 1) bewertet. Als potenziell relevant erachtete Dokumente werden in einem 2. Schritt anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft. Beide Schritte erfolgen durch 2 Personen unabhängig voneinander. Diskrepanzen werden durch Diskussion zwischen den beiden aufgelöst.

Selektion relevanter Studien beziehungsweise Dokumente aus weiteren Informationsquellen

Die Rechercheergebnisse aus den folgenden Informationsquellen werden von 2 Personen unabhängig voneinander in Bezug auf ihre Relevanz bewertet:

- Studienregister

Die Rechercheergebnisse aus den darüber hinaus berücksichtigten Informationsquellen werden von 1 Person auf Studien gesichtet. Die identifizierten Studien werden dann auf ihre Relevanz geprüft. Der gesamte Prozess wird anschließend von einer 2. Person überprüft. Sofern in einem der genannten Selektionsschritte Diskrepanzen auftreten, werden diese jeweils durch Diskussion zwischen den Beiden aufgelöst.

4.1.4 Informationsbewertung und -synthese

4.1.4.1 Darstellung der Einzelstudien

Alle für die Bewertung notwendigen Informationen werden aus den Unterlagen zu den eingeschlossenen Studien in standardisierte Tabellen extrahiert.

Die Ergebnisse zu den in den Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten werden im Bericht vergleichend beschrieben.

Die relevanten Ergebnisse werden endpunktspezifisch pro Studie auf ihr jeweiliges Verzerrungspotenzial überprüft. Anschließend werden die Informationen zusammengeführt und analysiert. Wenn möglich werden über die Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien hinaus die in den Abschnitten 4.1.4.2 bis 4.1.4.4 beschriebenen Verfahren eingesetzt.

Ergebnisse fließen in der Regel nicht in die Nutzenbewertung ein, wenn diese auf weniger als 70 % der in die Auswertung einzuschließenden Patientinnen und Patienten basieren, das heißt, wenn der Anteil der Patientinnen und Patienten, die nicht in der Auswertung berücksichtigt werden, größer als 30 % ist.

Die Ergebnisse werden auch dann nicht in die Nutzenbewertung einbezogen, wenn der Unterschied der Anteile nicht berücksichtigter Patientinnen und Patienten zwischen den Gruppen größer als 15 Prozentpunkte ist.

4.1.4.2 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse wird endpunktspezifisch für jede in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studie bewertet. Dazu werden insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Kriterien systematisch extrahiert und bewertet:

A: Kriterien für die endpunktübergreifende Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (bei randomisierten Studien)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (bei randomisierten Studien)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (bei nicht randomisierten kontrollierten Studien)
- Vergleichbarkeit der Gruppen beziehungsweise Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (bei nicht randomisierten kontrollierten Studien)
- Verblindung der Patientin beziehungsweise des Patienten sowie der behandelnden Person (bei randomisierten Studien)

- ergebnisunabhängige Berichterstattung

B: Kriterien für die endpunktspezifische Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des Intention-to-treat(ITT)-Prinzips
- ergebnisunabhängige Berichterstattung

Für die Ergebnisse randomisierter Studien wird das Verzerrungspotenzial zusammenfassend als niedrig oder hoch eingestuft. Wird bereits hinsichtlich der unter (A) aufgeführten Kriterien ein endpunktübergreifend hohes Verzerrungspotenzial festgestellt, gilt dieses damit für alle Ergebnisse aller Endpunkte als hoch, unabhängig von der Bewertung endpunktspezifischer Aspekte. Andernfalls finden anschließend die unter (B) genannten Kriterien pro Endpunkt Berücksichtigung.

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse nicht randomisierter vergleichender Studien wird aufgrund der fehlenden Randomisierung zusammenfassend grundsätzlich als hoch bewertet.

4.1.4.3 Metaanalysen

Die geschätzten Effekte und Konfidenzintervalle aus den Studien werden mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt. Anschließend wird die Heterogenität des Studienpools anhand des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität [36] untersucht. Ergibt der Heterogenitätstest ein statistisch nicht signifikantes Ergebnis ($p \geq 0,05$), wird davon ausgegangen, dass die Schätzung eines gemeinsamen (gepoolten) Effekts sinnvoll ist. Im Fall von mindestens 5 Studien erfolgt die Metaanalyse mithilfe des Modells mit zufälligen Effekten nach der Methode von Knapp und Hartung unter Verwendung des Heterogenitätsschätzers nach Paule und Mandel [37]. Als Ergebnis wird der gemeinsame Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt. Weil die Heterogenität im Fall weniger Studien nicht verlässlich geschätzt werden kann, werden bei 4 oder weniger Studien gegebenenfalls Modelle mit festem Effekt verwendet. Dazu müssen die Studien ausreichend ähnlich sein, und es darf keine Gründe geben, die gegen die Anwendung eines Modells mit festem Effekt sprechen. Ist ein Modell mit festem Effekt nicht vertretbar, kann eine qualitative Zusammenfassung erfolgen.

Ergibt der Heterogenitätstest ein statistisch signifikantes Ergebnis ($p < 0,05$), wird im Fall von mindestens 5 Studien nur das Prädiktionsintervall dargestellt. Bei 4 oder weniger Studien erfolgt eine qualitative Zusammenfassung. In beiden Fällen wird außerdem untersucht, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise verursachen. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.1.4.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.1.4.5).

Abgesehen von den genannten Modellen können in bestimmten Situationen und mit besonderer Begründung Alternativen wie zum Beispiel das Betabinomialmodell bei binären Daten [38] angewendet werden.

4.1.4.4 Sensitivitätsanalysen

Bestehen Zweifel an der Robustheit von Ergebnissen wegen methodischer Faktoren, die beispielsweise durch die Wahl bestimmter Cut-off-Werte, Ersetzungsstrategien für fehlende Werte, Erhebungszeitpunkte oder Effektmaße begründet sein können, ist geplant, den Einfluss solcher Faktoren in Sensitivitätsanalysen zu untersuchen. Das Ergebnis solcher Sensitivitätsanalysen kann die Sicherheit der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen beeinflussen. Ein als nicht robust eingestufteffekt kann zum Beispiel dazu führen, dass nur ein Hinweis auf anstelle eines Belegs für einen (höheren) Nutzen attestiert wird.

4.1.4.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse werden hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht. Ziel ist es, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Für einen Nachweis unterschiedlicher Effekte ist die auf einem Homogenitäts- beziehungsweise Interaktionstest basierende statistische Signifikanz Voraussetzung. In die Untersuchung werden die vorliegenden Ergebnisse aus Regressionsanalysen, die Interaktionsterme beinhalten, und aus Subgruppenanalysen einbezogen. Außerdem erfolgen eigene Analysen in Form von Metaregressionen oder Metaanalysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren. Subgruppenanalysen werden nur durchgeführt, falls jede Subgruppe mindestens 10 Personen umfasst und bei binären Daten mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten sind. Es ist vorgesehen, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation in die Analysen einzubeziehen:

- Geschlecht,
- Alter,
- Körpergewicht,
- Serumvitamin-D- / B12-Spiegel,
- Setting,
- Sonnenlichtexposition.

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren erfolgt gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen. Beispielsweise kann der Beleg eines (höheren) Nutzens auf eine spezielle Subgruppe von Patientinnen und Patienten eingeschränkt werden.

4.1.4.6 Aussagen zur Beleglage

Für jeden Endpunkt wird eine Aussage zur Beleglage des (höheren) Nutzens und (höheren) Schadens in 4 Abstufungen bezüglich der jeweiligen Aussagesicherheit getroffen: Es liegt entweder ein Beleg (höchste Aussagesicherheit), ein Hinweis (mittlere Aussagesicherheit), ein Anhaltspunkt (schwächste Aussagesicherheit) oder keine dieser 3 Situationen vor. Der letzte Fall tritt ein, wenn keine Daten vorliegen oder die vorliegenden Daten keine der 3 übrigen Aussagen zulassen. In diesem Fall wird die Aussage „Es liegt kein Anhaltspunkt für einen (höheren) Nutzen oder (höheren) Schaden vor“ getroffen.

Die regelhaft abzuleitende Aussagesicherheit ist von den in Tabelle 3 dargestellten Kriterien abhängig. Die qualitative Ergebnissicherheit ist abhängig vom Design der Studie. Ergebnisse randomisierter Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial haben eine hohe, Ergebnisse randomisierter Studien mit hohem Verzerrungspotenzial eine mäßige qualitative Ergebnissicherheit. Ergebnisse nicht randomisierter vergleichender Studien haben eine geringe qualitative Ergebnissicherheit.

Tabelle 3: Regelhaft abgeleitete Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen beim Vorliegen von Studien derselben qualitativen Ergebnissicherheit

		Anzahl Studien				
		1 (mit statistisch signifikantem Effekt)	≥ 2			
			homogen	heterogen		
			Metaanalyse statistisch signifikant	gleichgerichtete Effekte ^a		
			deutlich	mäßig	nein	
Qualitative Ergebnis- sicherheit	hoch	Hinweis	Beleg	Beleg	Hinweis	–
	mäßig	Anhaltspunkt	Hinweis	Hinweis	Anhaltspunkt	–
	gering	–	Anhaltspunkt	Anhaltspunkt	–	–

a: Gleichgerichtete Effekte liegen vor, wenn trotz Heterogenität eine deutliche oder mäßige Richtung der Effekte erkennbar ist.

Abschließend erfolgt eine endpunktübergreifende Bewertung des Nutzens. In diese übergreifende Bewertung wird auch die Datenvollständigkeit und die sich daraus möglicherweise ergebende Verzerrung aufgrund von Publikationsbias einbezogen.

4.2 Ökonomische Bewertung

4.2.1 Interventionskosten

Zur Bestimmung der Interventionskosten werden die durchschnittlichen Ressourcenverbräuche bestimmt, die jeweils direkt bei Anwendung der Prüf- und Vergleichsintervention erforderlich sind. Hierbei werden neben der Prüf- und Vergleichsintervention die unmittelbar mit der Anwendung einhergehenden Leistungen berücksichtigt. Für die anfallenden Leistungen werden soweit möglich die jeweils relevanten regulierten oder verhandelten Preise, zum Beispiel aus der Datenbank der Informationsstelle für Arzneispezialitäten (IFA), dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM), dem Diagnosis-Related-Groups(DRG)-Katalog oder ähnlich geeignete Aufstellungen aus der Rentenversicherung oder des Statistischen Bundesamts angesetzt. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, werden die durchschnittlich pro Patientin beziehungsweise Patient und Jahr anfallenden Kosten angegeben. Erstattungsfähige und nicht erstattungsfähige Kosten werden getrennt ausgewiesen.

4.2.2 Gesundheitsökonomische Aspekte

4.2.2.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die systematische Übersicht

4.2.2.1.1 Studientypen

In die systematische Übersicht gesundheitsökonomischer Studien werden vergleichende Studien mit einer Aussage zur Kosteneffektivität einbezogen [39], das heißt Kosten-Effektivitäts- / Wirksamkeits-Analysen, Kosten-Nutzwert-Analysen oder Kosten-Nutzen-Analysen (im engeren Sinne).

4.2.2.1.2 Publikationssprache

Die Publikation muss in deutscher oder englischer Sprache verfügbar sein.

4.2.2.1.3 Gesundheitssystem beziehungsweise geografischer Bezug

Für die systematische Übersicht gesundheitsökonomischer Studien erfolgt keine Einschränkung auf Studien aus einem bestimmten Gesundheitssystem oder Land.

4.2.2.1.4 Tabellarische Darstellung der Kriterien

In der folgenden Tabelle sind die Kriterien aufgelistet, die die Studien zusätzlich zu den in Tabelle 1 beschriebenen Einschlusskriterien ENS1 bis ENS3 (gesamte Screeningkette: Screeninguntersuchung und anschließende Substitution bei Vitaminmangel) erfüllen müssen, um für die ökonomische Bewertung eingeschlossen zu werden.

Tabelle 4: Übersicht über die Kriterien für den Einschluss von Studien in die ökonomische Bewertung

Einschlusskriterien	
EÖ1	Studientyp: vergleichende gesundheitsökonomische Evaluation (siehe auch Abschnitt 4.2.2.1.1)
EÖ2	Vollpublikation verfügbar
EÖ3	Publikationssprache: Deutsch oder Englisch
<p>a: Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Bericht über die Studie, der den für die Modellierung der Kosteneffektivität relevanten Kriterien des CHEERS-Statements genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zu Studienmethodik und zu den Studienergebnissen nicht vertraulich sind.</p> <p>EÖ: Einschlusskriterium für die ökonomische Bewertung; CHEERS: Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards</p>	

4.2.2.2 Fokussierte Informationsbeschaffung

Für die Bewertung gesundheitsökonomischer Aspekte wird eine systematische Recherche in Form einer fokussierten Informationsbeschaffung durchgeführt. Folgende primäre und weitere Informationsquellen sowie Suchtechniken werden dabei berücksichtigt:

Primäre Informationsquellen

- bibliografische Datenbanken
 - MEDLINE
 - Embase
 - HTA Database

Weitere Informationsquellen und Suchtechniken

- Anwendung weiterer Suchtechniken
 - Sichten von Referenzlisten identifizierter systematischer Übersichten
- Anhörung zum vorläufigen HTA-Bericht

4.2.2.2.1 Selektion relevanter Publikationen

Die durch die Suche identifizierten Zitate werden durch 1 Person anhand der Einschlusskriterien (siehe Tabelle 4) selektiert. Das Ergebnis wird durch eine 2. Person qualitätsgesichert.

4.2.2.3 Informationsbewertung

Datenextraktion

Alle für die Bewertung notwendigen Informationen werden aus den Unterlagen zu den eingeschlossenen Publikationen in standardisierte Tabellen extrahiert.

Bewertung der Berichtsqualität

Die Bewertung der Berichtsqualität der berücksichtigten gesundheitsökonomischen Studien orientiert sich an den Kriterien des Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS-Statement) [40].

Bewertung der Übertragbarkeit

Die Bewertung der Übertragbarkeit der Ergebnisse orientiert sich an den Kriterien des European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA) HTA adaptation toolkit [41].

4.2.2.4 Informationsanalyse und -synthese

Die ökonomische Bewertung betrachtet zum einen die Kosten, die mit der Technologie und der Vergleichsintervention verbunden sind (Interventionskosten). Zum anderen werden gesundheitsökonomische Studien betrachtet, die Aussagen zur Kosteneffektivität der Technologie gegenüber der Vergleichsintervention machen. Die Ergebnisse zu der in den Studien berichteten Kosteneffektivität bzw. der in den Studien berichteten Kosten und die Schlussfolgerungen der Autorinnen und Autoren werden im HTA-Bericht vergleichend beschrieben. Dabei sollen insbesondere auch Aspekte der Qualität der dargestellten Studien und deren Übertragbarkeit auf das deutsche Gesundheitssystem diskutiert werden. Zu diskutieren ist ebenfalls, welche Auswirkungen sich aus der Verwendung von Endpunkten ergeben, die von der Nutzenbewertung abweichen.

4.3 Ethische Aspekte

4.3.1 Berücksichtigung von Argumenten und Aspekten bei der Aufarbeitung ethischer Implikationen

Ethische Argumente und Aspekte finden sich in Publikationen, in Monographien, Projektberichten, aber beispielsweise auch in Gesetzen und Verordnungen oder auf den Websites von Interessengruppen. Sie sind unabhängig vom Publikationstyp, -status und Studientyp.

Im HTA-Bericht werden Aussagen zu ethischen Aspekten und Argumenten der Screeninguntersuchung auf Vitamin-B12- / Vitamin-D-Mangel und deren Therapie bei identifiziertem Mangel berücksichtigt.

4.3.2 Informationsbeschaffung

Orientierende Recherche

Für die Informationsbeschaffung wird eine orientierende Recherche in folgenden Informationsquellen durchgeführt:

- PubMed / MEDLINE
- Social Science Citation Index (SSCI)
- Google Scholar
- EthxWeb
- BELIT
- interessenabhängige Informationsquellen, zum Beispiel Websites von Interessenvertretern

Informationen aus allen Informationsquellen der orientierenden Recherchen werden von 1 Person auf Aussagen zu ethischen Argumenten und Aspekten der zu untersuchenden Technologie gesichtet. Das Ergebnis wird durch eine 2. Person qualitätsgesichert.

Weitere Informationsquellen

Die folgenden Dokumente werden auf mögliche ethische Argumente geprüft:

- in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studien
- in die gesundheitsökonomische Bewertung eingeschlossene Studien
- das Protokoll zur Dokumentation der Diskussion mit den befragten Betroffenen

Die Prüfung der Dokumente auf Aussagen zu ethischen Argumenten und Aspekten der zu untersuchenden Technologie erfolgt durch 1 Person. Das Ergebnis wird durch eine 2. Person qualitätsgesichert.

Sollten sich in den vorgenannten Informationsquellen nur unzureichende Informationen finden, können ergänzend auch weitere Stakeholder befragt werden.

Zusätzlich können ‚reflective thoughts‘, also das reflektierte und auf das Wissen der Berichtsautorinnen und Autoren bezogene Nachdenken über mögliche ethische Argumente und Aspekte, als Informationsquelle genutzt werden [42].

4.3.3 Informationsaufbereitung

Alle für die Informationsaufbereitung notwendigen Argumente und Aspekte werden in Tabellen extrahiert.

Die Informationsaufbereitung zu ethisch relevanten Argumenten und Aspekten erfolgt durch eine Ausarbeitung des Hofmanschen Fragekatalogs [43]. Die Ergebnisse werden tabellarisch dargestellt.

In der Informationsaufbereitung zu ethischen Aspekten erfolgt eine Auseinandersetzung mit sozialen und moralischen Normen und Werten, die in Beziehung zur Technologie des HTA-Berichts stehen.

Durch die orientierende Recherche in der wissenschaftlichen Literatur werden die ethisch relevanten Fragestellungen und Aspekte mit Hilfe von etablierten normativen Rahmengerüsten (Beauchamp & Childress) eingeordnet und dargestellt.

4.4 Soziale, rechtliche und organisatorische Aspekte

4.4.1 Berücksichtigung von Argumenten und Aspekten bei der Aufarbeitung sozialer, rechtlicher und organisatorischer Implikationen

Soziale, rechtliche und organisatorische Argumente und Aspekte finden sich in Publikationen, in Monographien, Projektberichten, aber beispielsweise auch in Gesetzen und Verordnungen oder auf den Websites von Interessengruppen. Sie sind unabhängig vom Publikationstyp, -status und Studientyp.

Im HTA-Bericht werden Argumente beziehungsweise Aspekte berücksichtigt, die Aussagen zu sozialen, rechtlichen und / oder organisatorischen Aspekten der zu untersuchenden Technologie beinhalten.

4.4.2 Informationsbeschaffung

Orientierende Recherche

Für die Aufarbeitung sozialer, rechtlicher und organisatorischer Aspekte werden orientierende Recherchen durchgeführt.

Die orientierenden Recherchen werden in folgenden Informationsquellen durchgeführt:

- MEDLINE
- Leitliniendatenbanken
- Daten aus nationalen und regionalen Registern
- Angaben aus Gesetzen, Verordnungen oder Richtlinien
- interessenabhängige Informationsquellen, zum Beispiel Websites von Interessenvertretern

Informationen aus allen Informationsquellen der orientierenden Recherchen werden von 1 Person auf Aussagen zu sozialen, rechtlichen und / oder organisatorischen Argumenten und Aspekten der zu untersuchenden Technologie gesichtet. Das Ergebnis wird durch eine 2. Person qualitätsgesichert.

Weitere Informationsquellen

Die folgenden Dokumente werden auf mögliche soziale, rechtliche und / oder organisatorische Argumente und Aspekte geprüft:

- in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studien
- in die gesundheitsökonomische Bewertung eingeschlossene Studien
- das Protokoll zur Dokumentation der Diskussion mit den befragten Betroffenen

Die Prüfung der Dokumente auf Aussagen zu sozialen, rechtlichen und / oder organisatorischen Argumenten und Aspekten der zu untersuchenden Technologie erfolgt durch 1 Person. Das Ergebnis wird durch eine 2. Person qualitätsgesichert.

Sollten sich in den vorgenannten Informationsquellen nur unzureichende Informationen finden, können ergänzend auch weitere Stakeholder befragt werden.

Zusätzlich können ‚reflective thoughts‘, also das reflektierte und auf das Wissen der Berichtsautorinnen und Autoren bezogene Nachdenken über mögliche soziale, rechtliche oder organisatorische Argumente und Aspekte, als Informationsquelle genutzt werden [42].

4.4.3 Informationsaufbereitung

Datenextraktion

Alle für die Informationsaufbereitung notwendigen Argumente und Aspekte werden in Tabellen extrahiert.

Soziale Aspekte

Soziale und soziokulturelle Aspekte im HTA greifen die wechselseitigen Interaktionen zwischen Untersuchungs- beziehungsweise Behandlungsmethode und sozialer Umwelt (zum Beispiel Verteilung von Ressourcen in einer Gesellschaft, Zugang zu Technologien, Präferenzen von Patientinnen und Patienten, gesellschaftliche Normen und Wertvorstellungen) auf.

Die Informationsaufbereitung zu sozialen Aspekten orientiert sich an dem von Mozygemba 2016 [44] vorgeschlagenem umfassenden konzeptionellen Rahmen.

Rechtliche Aspekte

Rechtliche Aspekte im HTA beziehen sich zum einen auf den rechtlichen Rahmen, in den die Untersuchungs- beziehungsweise Behandlungsmethode und deren Bewertung eingebettet ist (zum Beispiel Marktzulassung, Erstattungsstatus), und zum anderen auf die mit der Implementation und Nutzung der Gesundheitstechnologie verbundenen rechtlichen Aspekte (zum Beispiel Patientenautonomie). Unterschieden wird zwischen den technologie- und patientenbezogenen rechtlichen Aspekten.

Die Informationsaufbereitung zu rechtlichen Aspekten orientiert sich an dem von Brönneke 2016 [45] entwickelten Leitfaden zur Identifikation von rechtlichen Aspekten.

Organisatorische Aspekte

Organisatorische Aspekte umfassen die Wechselwirkungen, welche durch eine Untersuchungs- beziehungsweise Behandlungsmethode auf die Organisation der Versorgung entstehen.

Die Informationsaufbereitung zu organisatorischen Aspekten orientiert sich an dem von Perleth 2014 [46] vorgeschlagenen Raster zur Einschätzung der organisatorischen Folgen von Untersuchungs- beziehungsweise Behandlungsmethoden.

4.5 Domänenübergreifende Zusammenführung

Die relevanten Argumentationsstränge und Ergebnisse aller Domänen (Nutzenbewertung, Gesundheitsökonomie, Ethik, Soziales, Recht und Organisation) werden abschließend qualitativ zusammengeführt. Dieser Schritt wird durch eine Diskussionsrunde mit allen Berichtstellerinnen und -erstellern, die sich für die Domänen verantwortlich zeichnen, unterstützt.

5 Literatur

1. Conzade R, Koenig W, Heier M, Schneider A, Grill E, Peters A et al. Prevalence and Predictors of Subclinical Micronutrient Deficiency in German Older Adults: Results from the Population-Based KORA-Age Study. *Nutrients* 2017; 9(12).
2. Jungert A, Quack Lotscher K, Rohrmann S. Vitamin Substitution Beyond Childhood-Requirements and Risks. *Dtsch Arztebl Int* 2020; 117(1-2): 14-22.
3. Rabenberg M, Scheidt-Nave C, Busch MA, Rieckmann N, Hintzpeter B, Mensink GB. Vitamin D status among adults in Germany--results from the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1). *BMC Public Health* 2015; 15: 641.
4. Wong CW. Vitamin B12 deficiency in the elderly: is it worth screening? *Hong Kong Med J* 2015; 21(2): 155-164.
5. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP et al. Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2011; 96(7): 1911-1930.
6. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357(3): 266-281.
7. Nagpal S, Na S, Rathnachalam R. Noncalcemic actions of vitamin D receptor ligands. *Endocr Rev* 2005; 26(5): 662-687.
8. Theodoratou E, Tzoulaki I, Zgaga L, Ioannidis JP. Vitamin D and multiple health outcomes: umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies and randomised trials. *BMJ* 2014; 348: g2035.
9. Linseisen J, Bechthold A, Bischoff-Ferrari HA et al. Vitamin D und Prävention ausgewählter chronischer Krankheiten - Stellungnahme. [online]. 2011 [Zugriff: 07.12.2020]. URL: <https://www.dge.de/fileadmin/public/doc/ws/stellungnahme/DGE-Stellungnahme-VitD-111220.pdf>.
10. Tsiaras WG, Weinstock MA. Factors influencing vitamin D status. *Acta Derm Venereol* 2011; 91(2): 115-124.
11. Roth HJ, Schmidt-Gayk H, Weber H, Niederau C. Accuracy and clinical implications of seven 25-hydroxyvitamin D methods compared with liquid chromatography-tandem mass spectrometry as a reference. *Ann Clin Biochem* 2008; 45(Pt 2): 153-159.
12. German Nutrition Society. New reference values for vitamin D. *Ann Nutr Metab* 2012; 60(4): 241-246.
13. Dawson-Hughes B, Mithal A, Bonjour JP, Boonen S, Burckhardt P, Fuleihan GE et al. IOF position statement: vitamin D recommendations for older adults. *Osteoporos Int* 2010; 21(7): 1151-1154.

14. Adults AGSWoVDSfO. Recommendations Abstracted from the American Geriatrics Society Consensus Statement on Vitamin D for Prevention of Falls and Their Consequences. 2014; 62(1): 147-152.
15. MacLaughlin J, Holick MF. Aging decreases the capacity of human skin to produce vitamin D3. J Clin Invest 1985; 76(4): 1536-1538.
16. Engelsen O, Brustad M, Aksnes L, Lund E. Daily duration of vitamin D synthesis in human skin with relation to latitude, total ozone, altitude, ground cover, aerosols and cloud thickness. Photochem Photobiol 2005; 81(6): 1287-1290.
17. Nationale Verzehrsstudie II. Ernährung - Wissenschaft und Praxis 2008; 2(2): 77-81.
18. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF). Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose [online]. [Zugriff: 29.10.2020]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/183-001l_S3_Osteoporose-Prophylaxe-Diagnostik-Therapie_2019-02.pdf.
19. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesundheits-Check-up [online]. 12.04. 2019 [Zugriff: 02.11.2020]. URL: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/checkup.html>.
20. LeFevre ML. Screening for vitamin D deficiency in adults: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. Ann Intern Med 2015; 162(2): 133-140.
21. Leischker AH, Kolb GF. Vitamin-B12-Mangel im Alter. Z Gerontol Geriatr 2015; 48(1): 73-90.
22. Herrmann W, Obeid R. Ursachen und frühzeitige Diagnostik von Vitamin-B12-Mangel. Dtsch Arztebl International 2008; 105(40): 680-685.
23. Devalia V, Hamilton MS, Molloy AM. Guidelines for the diagnosis and treatment of cobalamin and folate disorders. Br J Haematol 2014; 166(4): 496-513.
24. Hunt A, Harrington D, Robinson S. Vitamin B12 deficiency. BMJ 2014; 349: g5226.
25. Salinas M, Flores E, López-Garrigós M, Leiva-Salinas C. Vitamin B12 deficiency and clinical laboratory: Lessons revisited and clarified in seven questions. Int J Lab Hematol 2018; 40 Suppl 1: 83-88.
26. Ströhle A, Richter M, González-Gross M, Neuhäuser-Berthold M, Wagner K-H, Leschik-Bonnet E et al. The Revised D-A-CH-Reference Values for the Intake of Vitamin B12: Prevention of Deficiency and Beyond. Mol Nutr Food Res 2019; 63(6): 1801178.
27. Stabler SP. Clinical practice. Vitamin B12 deficiency. N Engl J Med 2013; 368(2): 149-160.
28. Jungelabormedizin. Daten & Fakten Labormedizin [online]. 30.10.2020 [Zugriff: 02.11.2020]. URL: <https://www.jungelabormedizin.de/daten-und-fakten-labormedizin/>.

29. Kassenärztliche Vereinigung Bayerns (KVB). Verordnung Aktuell: Vitamin-D-Präparate zwischen Verordnungsfähigkeit und Patientenwunsch [online]. [Zugriff: 04.11.2020]. URL: <https://www.kvb.de/fileadmin/kvb/dokumente/Praxis/Verordnung/VO-aktuell/2018/KVB-VA-180927-WIS-Vitamin-D.pdf>.
30. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 6.0. Köln: IQWiG; 2020. URL: <https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden-Entwurf-fuer-Version-6-0.pdf>.
31. Harris RP, Helfand M, Woolf SH, Lohr KN, Mulrow CD, Teutsch SM et al. Current methods of the US Preventive Services Task Force: a review of the process. *Am J Prev Med* 2001; 20(3 Suppl): 21-35.
32. United Nations Development Programme. Human Development Report 2019 [online]. 2019 [Zugriff: 02.11.2020]. URL: <http://hdr.undp.org/en/2019-report/download>.
33. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gøtzsche PC, Devereaux PJ et al. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c869.
34. Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *Am J Public Health* 2004; 94(3): 361-366.
35. Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening of Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med* 2007; 147(8): 573-577.
36. Sutton AJ, Abrams KR, Jones DR, Sheldon TA, Song F. *Methods for meta-analysis in medical research*. Chichester: Wiley; 2000.
37. Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; (Suppl 1): 25-27.
38. Kuss O. Statistical methods for meta-analyses including information from studies without any events: add nothing to nothing and succeed nevertheless. *Stat Med* 2015; 34(7): 1097-1116.
39. Drummond MF, Sculpher MJ, Claxton K, Stoddart GL, Torrance GW. *Methods for the economic evaluation of health care programmes*. Oxford: Oxford University Press; 2015.
40. Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) statement. *Int J Technol Assess Health Care* 2013; 29(2): 117-122.

41. European Network for Health Technology Assessment. EUnetHTA HTA adaptation toolkit: work package 5; version 5 [online]. 10.2011 [Zugriff: 29.10.2019]. URL: https://www.eunetha.eu/wp-content/uploads/2011/01/EUnetHTA_adptation_toolkit_2011_version_5.pdf.
42. Lysdahl KB, Mozygemba K, Burns J, Chilcott JB, Brönneke JB, Hofmann B. Guidance for assessing effectiveness, economic aspects, ethical aspects, socio-cultural aspects and legal aspects in complex technologies [online]. 01.02.2016 [Zugriff: 29.07.2019]. URL: https://www.integrate-hta.eu/wp-content/uploads/2016/08/IPP_Guidance-INTEGRATE-HTA_Nr.3_FINAL.pdf.
43. Hofmann B, Droste S, Oortwijn W, Cleemput I, Sacchini D. Harmonization of ethics in health technology assessment: a revision of the Socratic approach. *Int J Technol Assess Health Care* 2014; 30(1): 3-9.
44. Mozygemba K, Hofmann B, Lysdahl KB, Pfadenhauer L, Van der Wilt G, Gerhardus A. Guidance to assess socio-cultural aspects [online]. In: Lysdahl KB, Mozygemba K, Burns L, Chilcott JB, Brönneke JB, Hofmann B (Ed). *Guidance for assessing effectiveness, economic aspects, ethical aspects, socio-cultural aspects and legal aspects in complex technologies*. 01.02.2016 [Zugriff: 29.07.2019]. URL: https://www.integrate-hta.eu/wp-content/uploads/2016/08/IPP_Guidance-INTEGRATE-HTA_Nr.3_FINAL.pdf.
45. Brönneke JB, Hofmann B, Bakke Lysdal K, Van der Wilt G, Buchner B. Guidance to assess legal aspects [online]. In: Lysdahl KB, Mozygemba K, Burns J, Chilcott JB, Brönneke JB, Hofmann B (Ed). *Guidance for assessing effectiveness, economic aspects, ethical aspects, socio-cultural aspects and legal aspects in complex technologies*. 01.02.2016 [Zugriff: 29.07.2019]. URL: https://www.integrate-hta.eu/wp-content/uploads/2016/08/IPP_Guidance-INTEGRATE-HTA_Nr.3_FINAL.pdf.
46. Perleth M, Gibis B, Velasco Garrido M, Zentner A. Organisationsstrukturen und Qualität. In: Perleth M, Busse R, Gerhardus A, Gibis B, Zentner A (Ed). *Health Technology Assessment: Konzepte, Methoden, Praxis für Wissenschaft und Entscheidungsfindung*. Berlin: Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft; 2014. S. 265-279.
47. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *J Med Libr Assoc* 2006; 94(4): 451-455.

Anhang A– Suchstrategien in bibliografischen Datenbanken**Suche nach systematischen Übersichten****1. MEDLINE**

Suchoberfläche: Ovid

Ovid MEDLINE(R) ALL 1946 to October 19, 2020

Es wurden folgende Filter übernommen:

Systematische Übersicht: Wong [47] – High specificity strategy

#	Searches
1	exp vitamin d/
2	(vitamin* adj1 (d or d3)).ti,ab.
3	Vitamin B12/
4	(vitamin* and (b adj1 "12")).ti,ab.
5	(vitamin* adj5 b12).ti,ab.
6	(vitamin* adj1 b).ab,ti.
7	or/1-6
8	(screening* or screened*).mp.
9	(prevent* or prophylaxis).mp.
10	tu.fs.
11	or/8-10
12	7 and 11
13	Cochrane database of systematic reviews.jn.
14	(search or MEDLINE or systematic review).tw.
15	meta analysis.pt.
16	or/13-15
17	16 not (exp animals/ not humans.sh.)
18	and/12,17
19	18 and (english or german).lg.
20	..!/ 19 yr=2016-Current

2. Pubmed

Suchoberfläche: NLM

#	Searches
1	Vitamin D OR Vitamin B12
2	screening* OR screened*
3	prevent* or prophylaxis
4	#2 OR #3
5	#1 AND #4
13	#1 AND #4 Systematic Review, English, German, from 2016/1/1 - 3000/12/12

3. Health Technology Assessment Database

Suchoberfläche: INAHTA

#	Searches
1	("Vitamin D" OR "Vitamin B12" OR "Vitamin B")[Title] OR ("Vitamin D" OR "Vitamin B12" OR "Vitamin B")[mh] OR ("Vitamin D" OR "Vitamin B12" OR "Vitamin B")[abs] FROM 2016 TO 2020