

ThemenCheck Medizin



Vorläufiger HTA-Bericht

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: 02.11.2021

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

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
- Barbara Nußbaumer-Streit, Donau-Universität Krems, Department für Evidenzbasierte Medizin und Evaluation, Krems, Österreich
- Gaby Sroczynski, Institut für Public Health, Medical Decision Making und Health Technology Assessment, 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

Inhaltliches Review

- Anna Glechner, Donau-Universität Krems, Department für Evidenzbasierte Medizin und Evaluation, Krems, Österreich

Beteiligung von Betroffenen

- Im Rahmen der Berichtserstellung wurden Betroffene konsultiert.

Die Projektkoordination sowie die Informationsbeschaffung für die Domänen Nutzenbewertung und Gesundheitsökonomie erfolgten durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).

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

Externe Sachverständige, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 Sozialgesetzbuch – Fünftes Buch – Gesetzliche Krankenversicherung „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von jedem der Sachverständigen ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden von dem speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichteten Gremium des Instituts bewertet. Die Selbstangaben der externen Sachverständigen und der externen Reviewerin bzw. des externen Reviewers zur Offenlegung von Beziehungen sind in Kapitel A13 zusammenfassend dargestellt. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden.

Dieser vorläufige HTA-Bericht wird zur Anhörung gestellt und es können schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Das Ende der Stellungnahmefrist wird auf der Website des IQWiG (www.iqwig.de) bekannt gegeben. Dort sind auch die notwendigen Formblätter zu finden. Stellungnahmen können alle interessierten Personen, Institutionen und Gesellschaften abgeben. Gegebenenfalls wird eine wissenschaftliche Erörterung zur Klärung unklarer Aspekte aus den schriftlichen Stellungnahmen durchgeführt. Die Anhörung kann zu Änderungen und / oder Ergänzungen des HTA-Berichts führen.

HTA-Kernaussagen

Fragestellung des HTA-Berichts

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) und 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.

Schlussfolgerung des HTA-Berichts

Es konnte keine direkte Evidenz (Screeningstudien) zur übergeordneten Fragestellung des Nutzens und Schadens einer regelmäßigen Screeninguntersuchung auf einen Vitamin-D- / Vitamin-B12-Mangel im Blut mit anschließender Vitaminsubstitution bei Vitaminmangel bei symptomlosen Personen ab 50 Jahren gefunden werden.

Indirekte Evidenz (Therapiestudien) aus 33 Studien, die den zweiten Teil der Screeningkette (Vitaminsubstitution im Falle eines symptomlosen Vitaminmangels) untersuchte, lieferte jedoch keinen Anhaltspunkt dafür, dass eine Substitution von Vitamin D bei asymptomatischen älteren Personen mit Vitamin-D-Mangel einen Nutzen in Bezug auf die Prävention von Frakturen, Stürzen, Diabetes mellitus, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Infektionen, Depression oder körperliche Funktion bringt. Es gab auch keinen Anhaltspunkt, dass eine Vitamin-D-Substitution zu unerwünschten Ereignissen führt. Unter anderem limitieren jedoch die Studienqualität, Unterschiede bei den Grenzwerten und laboranalytischen Methoden die Aussagekraft der Studien. Weiters ist auch die Übertragbarkeit der Studienpopulation für ein präventives Screening der Bevölkerung in Deutschland eingeschränkt, da eine Symptommfreiheit oder ein Vitamin-D-Mangel in manchen Studien nicht explizit in den Einschlusskriterien beschrieben wurde. Auch aus diesen Gründen kann aus der indirekten Evidenz kein Nutzen eines regelmäßigen Screenings auf Vitamin-D-Mangel bei symptomlosen Personen ab 50 Jahren abgeleitet werden.

Zur Substitution von symptomlosem Vitamin-B12-Mangel konnten 2 Studien identifiziert werden, die lediglich zu den Endpunkten kognitive Funktion und unerwünschte Ereignisse Ergebnisse berichteten und hierfür keinen Anhaltspunkt für einen Nutzen bzw. Schaden lieferten. Zu weiteren patientenrelevanten Endpunkten lag keine Evidenz vor, weshalb zum Nutzen und Schaden einer Vitamin-B12-Substitution keine Aussage möglich sind. Aus der indirekten Evidenz zur Vitamin-B12-Substitution ist dementsprechend auch keine Aussage zum Nutzen und Schaden eines regelmäßigen Vitamin-B12-Screening bei symptomlosen Personen ab 50 Jahren möglich.

Die 2 identifizierten gesundheitsökonomischen Modellierungsstudien zur Vitamin-D-Substitution kamen zwar zu dem Schluss, dass ein Screening auf Vitamin-D-Mangel bei Personen ab 65 Jahren mit anschließender Vitamin-Substitution in Bezug auf die Reduktion von Stürzen und Hüftfrakturen kosteneffektiv sein könnte. Diese Ergebnisse sind jedoch nicht vollständig übertragbar auf den aktuellen deutschen Versorgungskontext, da sie in den USA und Frankreich durchgeführt wurden und zudem auf Evidenz zum Nutzen und Schaden der Vitamin-D-Substitution beruhen, die aus Studien stammen, welche Populationen untersuchte, die nicht den Einschlusskriterien der vorliegenden Nutzenbewertung entsprechen. Zum Beispiel wurde die 25-Hydroxy-Vitamin D-Serumkonzentration entweder gar nicht oder nur für einen kleinen Teil der Studienteilnehmer zu Studienbeginn erhoben.

Basierend auf der vorliegenden Nutzenbewertung liegt kein Anhaltspunkt für einen Nutzen der Vitamin-D-Supplementation für die Prävention von Stürzen und Frakturen vor, sodass folglich auch keine Kosteneffektivität eines Screenings mit anschließender Vitamin-D-Supplementation erwartet werden kann. Sollten zukünftige Studien einen Nutzen für die Therapie belegen, könnte diese Evidenz in weitere gesundheitsökonomische Studien eingehen. Die Intervention bezüglich einer Testung auf Vitaminmangel im Serum und einer Behandlung mit Vitaminpräparaten ist mit geringen bis moderaten Kosten verbunden.

Aus ethischer Perspektive kann aufgrund des fehlenden Nutzens keine Befürwortung für ein präventives Screening mit anschließender Substitution bei symptomlosem Mangel einer Population ab 50 Jahren ausgesprochen werden. Ungeachtet des Ergebnisses der Nutzenbewertung eines Screenings auf Vitamin-D- / Vitamin-B12-Mangel, würde ein Großteil der Bevölkerung die Bereitschaft zeigen, an einem Screening teilzunehmen. Grundsätzlich ließe sich ein Screening in bestehende Strukturen integrieren. Aus rechtlicher Sicht ist außerdem eine entsprechende Aufklärung und Einwilligung wichtig.

Basierend auf der vorliegenden Evidenz kann daher nicht geschlussfolgert werden, dass Personen ab 50 Jahren von einer regelmäßigen Bestimmung der Vitamin-D und Vitamin-B12-Werte im Blut und nachfolgender Vitaminsubstitution im Falle eines symptomlosen Mangels profitieren. Aufgrund der Limitationen der vorliegenden Studien (z. B. heterogene Populationen, heterogenen diagnostische Methoden) wären qualitativ hochwertige

randomisierte kontrollierte Studien wünschenswert, die die gesamte Screeningkette mit homogener Population und Methoden abdecken, um die übergeordnete Fragestellung des Nutzens und Schadens einer regelmäßigen Bestimmung von Vitamin D und Vitamin B12 in Blut bei älteren Personen eindeutig beantworten zu können. Als Vergleichsintervention zum Screening käme kein Screening sowie eine Vitaminsubstitution bei älteren Personen ohne vorherige Laborbestimmung in Frage.

Inhaltsverzeichnis

HTA-Kernaussagen.....	5
Abbildungsverzeichnis	14
Tabellenverzeichnis	15
Abkürzungsverzeichnis.....	18
HTA-Überblick	21
1 Hintergrund	21
1.1 Gesundheitsspolitischer Hintergrund und Auftrag.....	21
1.2 Medizinischer Hintergrund.....	22
1.3 Versorgungssituation	28
1.4 Anliegen der Themenvorschlagenden.....	28
2 Fragestellungen	29
3 Methoden.....	30
3.1 Methoden Nutzenbewertung.....	30
3.2 Methoden gesundheitsökonomische Bewertung.....	33
3.2.1 Interventionskosten.....	33
3.2.2 Gesundheitsökonomische Aspekte	33
3.3 Methoden ethische Aspekte	34
3.4 Methoden soziale und organisatorische Aspekte.....	34
3.5 Methoden rechtliche Aspekte	35
3.6 Methoden Interviews mit Bürgerinnen und Bürgern.....	35
4 Ergebnisse: Nutzenbewertung – Vitamin B12	36
4.1 Ergebnisse der umfassenden Informationsbeschaffung	36
4.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien	36
4.3 Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte	37
4.4 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse	38
4.5 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten	38
4.5.1 Ergebnisse zur Gesamtmortalität.....	38
4.5.2 Ergebnisse zu hämatologischen Störungen.....	38
4.5.3 Ergebnisse zu Schleimhautveränderungen	38
4.5.4 Ergebnisse zu neurologischen Störungen.....	38
4.5.5 Ergebnisse zur kognitiven Funktion.....	38
4.5.6 Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen.....	39
4.6 Landkarte der Beleglage.....	39

5	Ergebnisse Nutzenbewertung – Vitamin D	40
5.1	Ergebnisse der umfassenden Informationsbeschaffung	40
5.2	Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien	40
5.3	Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte	41
5.4	Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse	45
5.5	Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten	45
5.5.1	Ergebnisse zur Gesamtmortalität	45
5.5.2	Ergebnisse zu Frakturen	46
5.5.3	Ergebnisse zu Stürzen	46
5.5.4	Ergebnisse zu Diabetes mellitus	47
5.5.5	Ergebnisse zu Herz-Kreislauf-Erkrankungen.....	48
5.5.6	Ergebnisse zu Malignomen.....	48
5.5.7	Ergebnisse zu Infektionen.....	49
5.5.8	Ergebnisse zu Demenz	49
5.5.9	Ergebnisse zu Autoimmunerkrankungen	50
5.5.10	Ergebnisse zu gesundheitsbezogener Lebensqualität.....	50
5.5.11	Ergebnisse zu Depression	50
5.5.12	Ergebnisse zu körperlichem Funktionsstatus	50
5.5.13	Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen.....	51
5.6	Landkarte der Beleglage.....	53
6	Ergebnisse: gesundheitsökonomische Bewertung.....	54
6.1	Interventionskosten.....	54
6.2	Systematische Übersicht gesundheitsökonomischer Evaluationen.....	56
6.2.1	Ergebnisse der Informationsbeschaffung.....	56
6.2.2	Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien	56
6.2.3	Ergebnisse gesundheitsökonomischer Evaluationen	59
6.2.4	Berichtsqualität und methodische Qualität	61
6.2.5	Übertragbarkeit	62
7	Ergebnisse: Ethische, soziale, rechtliche und organisatorische Aspekte	64
7.1	Ergebnisse zu ethischen Aspekten	64
7.1.1	Identifizierte ethische Aspekte.....	64
7.2	Ergebnisse zu sozialen Aspekten	70
7.2.1	Soziales Konstrukt / Verständnis von Vitaminmangel bei älteren Personen....	70
7.2.2	Soziales Bild / Verständnis der Intervention	70
7.2.3	Soziokulturelle Aspekte der Anwendung der Intervention.....	71
7.3	Ergebnisse zu rechtlichen Aspekten.....	72

7.3.1	Patientenautonomie – informierte Zustimmung (informed consent)	72
7.3.2	Patientenautonomie II – Einwilligungsfähigkeit.....	72
7.3.3	Verschwiegenheit und Datenschutz.....	73
7.3.4	Kostenerstattung im öffentlichen Gesundheitswesen.....	74
7.4	Ergebnisse zu organisatorischen Aspekten	75
7.4.1	Einfluss auf Voraussetzungen der Leistungserbringung.....	75
7.4.2	Einfluss auf Prozesse.....	76
8	Ergebnisse Interviews mit Bürgerinnen und Bürgern.....	77
9	Zusammenführung der Ergebnisse	78
10	Diskussion.....	81
10.1	HTA-Bericht im Vergleich zu anderen Publikationen	81
10.2	HTA-Bericht im Vergleich zu Leitlinien	82
10.3	Kritische Reflexion des Vorgehens.....	83
11	Schlussfolgerung	85
	HTA-Details	87
A1	Projektverlauf.....	87
A1.1	Zeitlicher Verlauf des Projekts.....	87
A1.2	Spezifizierungen und Änderungen im Projektverlauf	88
A2	Details der Methoden – Methodik gemäß HTA-Berichtsprotokoll	89
A2.1	Nutzenbewertung.....	90
A2.1.1	Kriterien für den Einschluss von Screeningstudien	90
A2.1.2	Kriterien für den Einschluss von Therapiestudien.....	94
A2.1.3	Informationsbeschaffung	98
A2.1.4	Informationsbewertung und -synthese.....	100
A2.2	Ökonomische Bewertung.....	104
A2.2.1	Interventionskosten.....	104
A2.2.2	Gesundheitsökonomische Aspekte	105
A2.3	Ethische Aspekte.....	107
A2.3.1	Berücksichtigung von Argumenten und Aspekten bei der Aufarbeitung ethischer Implikationen.....	107
A2.3.2	Informationsbeschaffung	107
A2.3.3	Informationsaufbereitung	108
A2.4	Soziale, rechtliche und organisatorische Aspekte.....	109
A2.4.1	Berücksichtigung von Argumenten und Aspekten bei der Aufarbeitung sozialer, rechtlicher und organisatorischer Implikationen.....	109
A2.4.2	Informationsbeschaffung	109

A2.4.3	Informationsaufbereitung	110
A2.5	Domänenübergreifende Zusammenführung.....	111
A3	Details der Ergebnisse: Interviews mit Bürgerinnen und Bürgern	112
A4	Details der Ergebnisse: Nutzenbewertung – Vitamin B12	114
A4.1	Umfassende Informationsbeschaffung	114
A4.1.1	Primäre Informationsquellen	114
A4.1.2	Weitere Informationsquellen und Suchtechniken	116
A4.1.3	Resultierender Studienpool.....	116
A4.1.4	Studien ohne berichtete Ergebnisse	117
A4.2	Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien	117
A4.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	117
A4.2.2	Bewertung endpunktübergreifender Kriterien des Verzerrungspotenzials....	121
A4.3	Patientenrelevante Endpunkte.....	122
A4.3.1	Kognitive Funktion.....	122
A4.3.2	Unerwünschte Ereignisse	125
A5	Details der Ergebnisse: Nutzenbewertung – Vitamin D	126
A5.1	Informationsbeschaffung	126
A5.1.1	Fokussierte Informationsbeschaffung nach systematischen Übersichten	126
A5.1.2	Umfassende Informationsbeschaffung	126
A5.1.3	Primäre Informationsquellen	126
A5.1.4	Weitere Informationsquellen und Suchtechniken	129
A5.1.5	Resultierender Studienpool.....	130
A5.1.6	Studien ohne berichtete Ergebnisse	131
A5.2	Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien	132
A5.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	132
A5.2.2	Bewertung endpunktübergreifender Kriterien des Verzerrungspotenzials....	159
A5.3	Patientenrelevante Endpunkte.....	161
A5.3.1	Gesamtmortalität	161
A5.3.2	Frakturen	166
A5.3.3	Stürze	171
A5.3.4	Diabetes mellitus	177
A5.3.5	Herz-Kreislauf-Erkrankungen.....	180
A5.3.6	Malignome.....	182
A5.3.7	Infektionen	184
A5.3.8	Depression	187
A5.3.9	Körperlicher Funktionsstatus	190

A5.3.10	Unerwünschte Ereignisse	192
A6	Details der Ergebnisse: Gesundheitsökonomische Bewertung.....	199
A6.1	Bestimmung der Interventionskosten	199
A6.2	Systematische Übersicht gesundheitsökonomischer Evaluationen.....	203
A6.2.1	Fokussierte Informationsbeschaffung.....	203
A6.2.2	Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien	205
A6.2.3	Ergebnisse gesundheitsökonomischer Evaluationen	212
A6.2.4	Bewertung der Berichtsqualität und Übertragbarkeit	217
A7	Details der Ergebnisse: ethische, soziale, rechtliche und organisatorische Aspekte	223
A7.1	Ethische Aspekte.....	223
A7.1.1	Recherche zu ethischen Aspekten der zu bewertenden Technologie	223
A7.1.2	Identifizierte ethische Aspekte.....	223
A7.2	Soziale Aspekte.....	230
A7.2.1	Recherche zu sozialen Aspekten der zu bewertenden Technologie	230
A7.2.2	Identifizierte soziale Aspekte	230
A7.3	Rechtliche Aspekte	235
A7.3.1	Recherche zu rechtlichen Aspekten der zu bewertenden Technologie.....	235
A7.3.2	Identifizierte rechtliche Aspekte	235
A7.4	Organisatorische Aspekte	243
A7.4.1	Recherche zu organisatorischen Aspekten der zu bewertenden Technologie	243
A7.4.2	Identifizierte organisatorische Aspekte.....	243
A8	Literatur.....	246
A9	Topics des EUnetHTA Core Models	265
A10	Studienlisten.....	266
A10.1	Studienlisten Nutzenbewertung - Vitamin B12	266
A10.1.1	Liste der gesichteten systematischen Übersichten.....	266
A10.1.2	Liste der ausgeschlossenen Publikationen mit Ausschlussgründen.....	266
A10.2	Studienlisten Nutzenbewertung – Vitamin D	273
A10.2.1	Liste der gesichteten systematischen Übersichten.....	273
A10.2.2	Liste der ausgeschlossenen Publikationen aus der fokussierten Informationsbeschaffung nach systematischen Übersichten mit Ausschlussgründen	275
A10.2.3	Liste der ausgeschlossenen Publikationen aus der bibliografischen Recherche mit Ausschlussgründen.....	277
A10.3	Studienlisten gesundheitsökonomische Bewertung.....	278
A10.3.1	Liste der gesichteten systematischen Übersichten.....	278

A10.3.2	Liste der ausgeschlossenen Publikationen zum Thema mit Ausschlussgründen	279
A10.4	Liste der eingeschlossenen Publikationen zu ethischen, sozialen, rechtlichen und organisatorischen Aspekten	282
A10.4.1	Liste der eingeschlossenen Publikationen zu ethischen Aspekten	282
A10.4.2	Liste der eingeschlossenen Publikationen zu sozialen Aspekten.....	283
A10.4.3	Liste der eingeschlossenen Publikationen zu rechtlichen Aspekten.....	285
A10.4.4	Liste der eingeschlossenen Publikationen zu organisatorischen Aspekten....	286
A11	Bewertung der Qualität der für die Nutzenbewertung berücksichtigten systematischen Übersichten aus der fokussierten Recherche.....	287
A12	Suchstrategien	288
A12.1	Suchstrategien zur Nutzenbewertung.....	288
A12.1.1	Bibliografische Datenbanken.....	288
A12.1.2	Studienregister	297
A12.2	Suchstrategien zur gesundheitsökonomische Bewertung.....	299
A12.3	Bibliografischen Datenbanken.....	299
A13	Einladung und Themenleitfaden für Interviews mit Bürgerinnen und Bürgern	301
A13.1	Einladung für Interviews mit Bürgerinnen und Bürgern	301
A13.2	Themenleitfaden für Interviews mit Bürgerinnen und Bürgern	302
A14	Offenlegung von Beziehungen der externen Sachverständigen und der Reviewerin.....	304

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Analytisches Rahmenwerk für die Fragestellungen zur direkten und indirekten Evidenz.....	90
Abbildung 2: Ergebnis der bibliografischen Recherche und der Studienselektion – Vitamin B12 Recherche	115
Abbildung 3: Ergebnis der bibliografischen Recherche und der Studienselektion – Vitamin-D-Update-Recherche	127
Abbildung 4: Metaanalyse Gesamtmortalität.....	164
Abbildung 5: Subgruppenanalyse Gesamtmortalität nach Vergleich.....	164
Abbildung 6: Subgruppenanalyse Gesamtmortalität nach Setting.....	165
Abbildung 7: Subgruppenanalyse Gesamtmortalität nach Baseline 25(OH)D	165
Abbildung 8: Metaanalyse mind. 1 Fraktur.....	169
Abbildung 9: Subgruppenanalyse mit mind. 1 Fraktur nach Vergleich	169
Abbildung 10: Subgruppenanalyse mind. 1 Fraktur nach Setting.....	170
Abbildung 11: Subgruppenanalyse mind. 1 Fraktur nach Baseline 25(OH)D	170
Abbildung 12: Metaanalyse mind. 1 Sturz	175
Abbildung 13: Subgruppenanalyse mind. 1 Sturz nach Vergleich	175
Abbildung 14: Subgruppenanalyse mind. 1 Sturz nach Setting	176
Abbildung 15: Subgruppenanalyse mind. 1 Sturz nach Baseline 25(OH)D	176
Abbildung 16: Ergebnis der bibliografischen Recherche und der Studienselektion.....	204

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte	37
Tabelle 2: Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte.....	39
Tabelle 3: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte	43
Tabelle 4: Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte.....	53
Tabelle 5: Übersicht über die Kriterien für den Einschluss von Screeningstudien in die Nutzenbewertung	93
Tabelle 6: Übersicht über die Kriterien für den Einschluss von Therapiestudien in die Nutzenbewertung	97
Tabelle 7: Regelmäßig abgeleitete Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen beim Vorliegen von Studien derselben qualitativen Ergebnissicherheit	104
Tabelle 8: Übersicht über die Kriterien für den Einschluss von Studien in die ökonomische Bewertung	105
Tabelle 9: Übersicht der in den Interviews mit Bürgerinnen und Bürgern genannten patientenrelevanten Endpunkte	113
Tabelle 10: In Studienregistern identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente	116
Tabelle 11: Übersicht zu Autorenanfragen	116
Tabelle 12: Studienpool der Nutzenbewertung Vitamin B12	117
Tabelle 13: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien	118
Tabelle 14: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den Studien.....	119
Tabelle 15: Charakterisierung der Studienpopulationen.....	120
Tabelle 16: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial	121
Tabelle 17: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: kognitive Funktion.....	122
Tabelle 18: Ergebnisse zu kognitiver Funktion.....	123
Tabelle 19: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: unerwünschte Ereignisse	125
Tabelle 20: Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen.....	125
Tabelle 21: Berücksichtigte systematische Übersichten.....	126
Tabelle 22: In Studienregistern identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente*	128
Tabelle 23: Durch Anwendung weiterer Suchtechniken identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente	129
Tabelle 24: Übersicht zu Autorenanfragen	129
Tabelle 25: Zusätzlich identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente	129
Tabelle 26: Studienpool der Nutzenbewertung.....	130
Tabelle 27: In der Informationsbeschaffung identifizierte Studien ohne berichtete Ergebnisse	131

Tabelle 28: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien	133
Tabelle 29: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den Studien.....	142
Tabelle 30: Charakterisierung der Studienpopulationen.....	151
Tabelle 31: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial	159
Tabelle 32: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: Gesamtmortalität.....	161
Tabelle 33: Ergebnisse zu Gesamtmortalität	162
Tabelle 34: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: Frakturen	166
Tabelle 35: Ergebnisse zu Frakturen	167
Tabelle 36: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: Stürze.....	171
Tabelle 37: Ergebnisse zu Stürzen	172
Tabelle 38: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: Diabetes mellitus.....	177
Tabelle 39: Ergebnisse zu Diabetes mellitus	178
Tabelle 40: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: Herz-Kreislauf-Erkrankungen	180
Tabelle 41: Ergebnisse zu Herz-Kreislauf-Erkrankungen.....	181
Tabelle 42: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: Malignome	182
Tabelle 43: Ergebnisse zu Malignomen.....	183
Tabelle 44: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: Infektionen	184
Tabelle 45: Ergebnisse zu Infektionen.....	185
Tabelle 46: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: Depression.....	187
Tabelle 47: Ergebnisse zu Depression – Veränderung depressiver Symptome.....	188
Tabelle 48: Ergebnisse zu Auftreten von Depression	189
Tabelle 49: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: Körperlicher Funktionsstatus	190
Tabelle 50: Ergebnisse zu körperlichem Funktionsstatus	191
Tabelle 51: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: unerwünschte Ereignisse	192
Tabelle 52: Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen.....	194
Tabelle 53: Kosten der Prüfintervention und der Vergleichsintervention(en)	199
Tabelle 54: Art und Anzahl der nicht erstattungsfähigen zusätzlichen Leistungen bei Anwendung der Prüfintervention und der Vergleichsintervention(en)	202
Tabelle 55: Studienpool der gesundheitsökonomischen Bewertung	205
Tabelle 56: Studiencharakteristika.....	206
Tabelle 57: Modell.....	207
Tabelle 58: Daten zum Nutzen	210
Tabelle 59: Daten zu Nutzwerten.....	210
Tabelle 60: Daten zu Kosten.....	211
Tabelle 61: Ergebnisse Kosten- und / oder Kosteneffektivität	213
Tabelle 62: Bewertung der Berichtsqualität	217

Tabelle 63: Bewertung der Übertragbarkeit	221
Tabelle 64: Informationsaufbereitung zu den identifizierten ethischen Aspekten	225
Tabelle 65: Informationsaufbereitung zu den identifizierten soziokulturellen Aspekten	231
Tabelle 66: Tabellarische Zusammenfassung rechtlicher Aspekte	236
Tabelle 67: Informationsaufbereitung zu den identifizierten organisatorischen Aspekten ..	244
Tabelle 68: Domänen des EUnetHTA Core Models	265
Tabelle 69: Bewertung der Informationsbeschaffung zur systematischen Übersicht Kahwati 2021	287

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Abs.	Absatz
AMG	Arzneimittelgesetz
AHRQ	Agency for Healthcare Research and Quality
AN	Ausschlusskriterien
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BAnz	Bundesanzeiger
BDI	Beck-Depressions-Inventar
BGB	Bürgerliches Gesetzbuch
BGB	Bundesgesetzblatt
BGH	Bundesgerichtshof
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
CEAC	Cost-Effectiveness Acceptability Curve
CHEERS	Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CPI	Consumer Price Index
CVLT	California Verbal Learning Test
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
GOÄ	Gebührenordnung für Ärzte
GKV	Gesetzlichen Krankenversicherung
HAQ	Health Assessment Questionnaire
HRQoL	Gesundheitsbezogene Lebensqualität
HDL	High Density Lipoprotein

Abkürzung	Bedeutung
HR	Hazard Ratio
HPLC	Hochleistungs-Flüssigkeitschromatographie
HTA	Health Technology Assessment (Gesundheitstechnologiebewertung)
ICD	International Classification of Diseases
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
IE	Internationale Einheiten
IKEV	Inkrementelles Kosten-Effektivitäts-Verhältnis
IFA	Informationsstelle für Arzneispezialitäten
IGeL	individuelle Gesundheitsleistung
IRR	Inzidenzrate
ITT	Intention to treat
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
k. A.	keine Angaben
KORA	Kooperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg
KI	Konfidenzintervall
LC-MS/MS	Flüssigchromatographie-Tandem-Massenspektrometrie
LDL	Low Density Lipoprotein
MBO	(Muster-)Berufsordnung für die in Deutschland tätigen Ärztinnen und Ärzte
MD	Mittelwertdifferenz
ng	Nanogramm
n. s.	nicht signifikant
NMB	Net Monetary Benefit
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
nmol	Nanomol
OECD	Organisation for Economic Co-operation and Development
pmol	Pikomol
PASE	Physical Activity Scale for the Elderly
QALY	Quality-Adjusted Life Year/Qualitätskorrigiertes Lebensjahr
RR	Relatives Risiko
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
StGB	Strafgesetzbuch

Abkürzung	Bedeutung
StPO	Strafprozessordnung
SSCI	Social Science Citation Index
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Nonrandomized Designs
USPSTF	United States Preventive Services Task Force
UV	Ultraviolettstrahlung
VDSP	Vitamin D Standardization Program
ZPO	Zivilprozessordnung
µg	Mikrogramm

HTA-Überblick

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 IQWiG 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 IQWiG (www.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 und/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 [300 pg/ml]) 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

Stoffwechselvorgängen, 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].

Diagnose eines Vitamin-D-Mangels

Die Diagnose eines Vitamin-D-Mangels erfolgt üblicherweise über die Bestimmung der Gesamtserumkonzentration von 25-Hydroxy-Vitamin D [5]. Diese entspricht der Summe von 25-Hydroxy-Vitamin D3 (Cholecalciferol) und 25-Hydroxy-Vitamin D2 (Ergocalciferol) [10]. 25-Hydroxy-Vitamin D wird aus mehreren Gründen zur Diagnose eines Vitamin-D-Mangels als am besten geeignet angesehen. Unter anderem ist die Konzentration im Blut höher und die Halbwertszeit deutlich länger als die von 1,25-Dihydroxy-Vitamin D, der aktiven Vitamin-D-Form [11]. Außerdem wird 25-Hydroxy-Vitamin D im Gegensatz zur 1,25-Dihydroxy-Vitamin-D-Serumkonzentration durch Lebensstilfaktoren wie die Kalziumaufnahme und körperliche Bewegung nicht beeinflusst [11]. Die Bestimmung des 1,25-Dihydroxy-Vitamin D wird jedoch zur Verlaufskontrolle bestimmter Erkrankungen wie erworbene und vererbte Störungen des Vitamin-D- und Phosphatstoffwechsels empfohlen [5].

In wissenschaftlichen Studien wurde hauptsächlich der Zusammenhang von 25-Hydroxy-Vitamin D und bestimmten Erkrankungen untersucht. Für die Messung der 25-Hydroxy-Vitamin-D-Serumkonzentration stehen verschiedene laboranalytische Methoden zur Verfügung. Dazu zählen chromatographische (chemische) Assays wie die Hochleistungs-Flüssigkeitschromatographie (HPLC) mit UV-Detektion oder Flüssigchromatographie-Tandem-Massenspektrometrie (LC-MS/MS) sowie Bindungsassays wie kompetitive Proteinbindungs-Assays und Immunoassays [10,11]. Die Flüssigchromatographie-Tandem-Massenspektrometrie (LC-MS/MS) wird als die Referenzmethode zur Bestimmung von 25-Hydroxy-Vitamin D gesehen [12]. In der Routine-Diagnostik werden jedoch meist die weniger aufwändigen Immunoassays eingesetzt [11]. Das Messergebnis von Immunoassays kann jedoch durch verschiedene Faktoren beeinflusst werden und dazu führen, dass Ergebnisse von der Referenzmethode abweichen. Einflussfaktoren sind zum Beispiel die Bindung von Vitamin D an das Vitamin-D-bindende Protein, eine Kreuzreaktion mit anderen Vitamin-D-Metaboliten oder die unterschiedliche Antikörperaffinität für 25-Hydroxy-Vitamin D3 und 25-Hydroxy-Vitamin D2 [11]. Dadurch können Immunoassays den wahren Vitamin-D-Wert unter- oder überschätzen [11].

Bei der Interpretation und dem Vergleich von Studienergebnissen sowie in der klinischen Routine ist zu berücksichtigen, dass sich Vitamin-D-Messergebnisse je nach laboranalytischer Methode unterscheiden können [12,13]. Deshalb wurde 2010 das Vitamin D Standardization Program (VDSP) vom National Institutes of Health (USA) initiiert, um die Standardisierung der Messmethoden voranzutreiben und eine Vergleichbarkeit unabhängig von der Methode sowie Ort und Zeit der Messung zu ermöglichen [14]. Weiters ist bei der Interpretation des Messergebnisses zu berücksichtigen, dass je nach Labor die 25-Hydroxy-Vitamin-D-Serumkonzentration in ng/ml oder in nmol/l (Umrechnungsfaktor 2,496) angegeben wird.

Bezüglich der Referenzwerte eines Vitamin-D-Mangels besteht keine einheitliche Definition und Standardisierung [15]. Die Deutsche Gesellschaft für Ernährung [16] 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 [17] und die American Geriatric Society in ihren Empfehlungen für ältere Personen übernommen [18]. Die US-amerikanische Endokrinologische Gesellschaft und andere Fachgesellschaften empfehlen deshalb, eine 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 [19]. 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 [20]. 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) [16]. Das entspricht 800 internationalen Einheiten (IE) [16]. Die Nationale Verzehrstudie II fand bei Erwachsenen in Deutschland jedoch nur eine mittlere Vitamin-D-Aufnahme von 2 bis 4 µg pro Tag [21]. 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 [21]. 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 [16]. Wie oben bereits erwähnt, nimmt jedoch die Fähigkeit der Haut zur Vitamin-D3-Eigensynthese mit dem Alter ab [15].

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 [22]. 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 [18].

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 [23]. Die United States 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 [24]. 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) [22]. 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 [25] und ist wichtig für die Desoxyribonukleinsäure(DNS)-Synthese, die Bildung und den Erhalt der Myelinscheiden, die Synthese von Neurotransmittern sowie die Blutbildung [26]. 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 [25]. 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 [27].

Ein Vitamin-B12-Mangel kann zu hämatologischen (makrozytäre Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie), neurologischen und psychiatrischen Störungen sowie Schleimhautveränderungen führen, die einzeln oder kombiniert auftreten können [25]. 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 [25]. Das klinische Bild eines Vitamin-B12-Mangels ist oft unspezifisch und variabel und hängt von der Dauer und der Schwere des Mangels ab [28]. Die Symptome und klinischen Zeichen eines Vitamin-B12-Mangels werden daher oft übersehen [29]. Zu den häufigsten neurologischen Beschwerden bei Vitamin-B12-Mangel zählen symmetrische Parästhesien oder Taubheitsgefühl, häufiger in den Beinen als in den Armen [29]. Ein Vitamin-B12-Mangel kann zu irreversiblen neurologischen und psychiatrischen Störungen führen [29].

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 [28].

Diagnose eines Vitamin-B12-Mangels

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 [30]. Sollte der klinische Verdacht eines Vitamin-B12-Mangels bestehen, wird üblicherweise zunächst die Vitamin-B12-Serumkonzentration in Kombination mit anderen Laborparametern bestimmt [25]. Die Vitamin-B12-Serumkonzentration wird auch in der Leitlinie des British Committee for Standards in Haematology als initialer Test empfohlen [27]. Ein Vitamin-B12-Wert von unter 200 pg/ml (148 pmol/l) wird als Mangel und Werte zwischen 200 bis 300 pg/ml (148 und 221 pmol/l) als grenzwertige Versorgung angesehen [30]. Die Messung der Vitamin-B12-Serumkonzentration, die sich aus inaktiver Form (Holohaptocorrin) und aktiver Form (Holotranscobalamin) zusammensetzt, erfolgt meist mittels eines Immunochemolumineszenz-Assays [27]. Für die Cobalamin-Bestimmung zur Diagnostik eines Mangels (Vitamin-B12-Wert von unter 200 pg/ml) bei symptomatischen Personen wird eine Sensitivität von 95 % bis 97 % berichtet und die Spezifität auf unter 80 % geschätzt [31]. Dabei ist zu erwähnen, dass jedoch ein einheitlicher Goldstandard-Test fehlt.

Zur weiteren Abklärung, insbesondere wenn die Vitamin-B12-Serumkonzentration im Bereich der grenzwertigen Versorgung liegt, sollte in Abhängigkeit von der Verfügbarkeit die Konzentration von Holotranscobalamin, Methylmalonsäure oder Homocystein im Blut bestimmt werden [27]. 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 [26]. Die Methylmalonsäure ist ein funktioneller Parameter, der bei einem Vitamin-B12-Mangel im Serum ansteigt [26]. Zu berücksichtigen ist, dass dieser auch bei einer eingeschränkten Nierenfunktion erhöht sein kann. Aufgrund der limitierten Spezifität sollte er jedoch nur in Kombination mit einem anderen Parameter wie Vitamin-B12-Serumkonzentration oder Holotranscobalamin bestimmt werden [30]. Das Homozystein ist ein weiterer funktioneller Parameter, der bei einem Vitamin-B12-Mangel ansteigt, jedoch ist dieser weniger spezifisch und kann zum Beispiel auch bei Folsäure- oder Vitamin-B6-Mangel oder bei eingeschränkter Nierenfunktion erhöht sein.

Durch die Verwendung unterschiedlicher Assays kann es zwischen den Laboren zu Abweichungen bei den Messergebnissen kommen [27]. Außerdem gibt es für keinen der oben beschriebenen Laborparameter generell akzeptierte Grenzwerte [30]. Neben der Labordiagnostik sollten immer auch klinische Symptome in die Diagnostik miteinbezogen werden. Eine verminderte oder grenzwertige Vitamin-B12-Serumkonzentration kann auch ohne oder nur mit unspezifischen Symptomen einhergehen. Eine makrozytäre Anämie im Blutbild kann ein Hinweis für einen Vitamin-B12-Mangel sein, ist jedoch kein spezifischer Parameter [27]. Es kann aber auch eine ausgeprägte klinische Symptomatik eines Mangels vorhanden sein, aber die Vitamin-B12-Serumkonzentration noch im Normalbereich liegen. Bei der Interpretation des Messergebnisses ist zu berücksichtigen, dass je nach Labor die Vitamin-B12-Serumkonzentration in ng/l oder in pmol/l (Umrechnungsfaktor 1,355) angegeben wird [27].

Die Deutsche Gesellschaft für Ernährung schätzt die angemessene Zufuhr von Vitamin B12 für Erwachsene aller Altersgruppen auf 4 µg pro Tag [30]. 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 [25]. Bei einem diagnostizierten Vitamin-B12-Mangel steht die Substitution mit Hydroxycobalamin oder Cyanocobalamin als Therapie zur Verfügung [25]. In Abhängigkeit von der klinischen Symptomatik erfolgt eine parenterale oder hochdosierte orale Anwendung [25]. Neben der Behandlung des Vitamin-B12-Mangels ist immer auch eine Abklärung der Ursache erforderlich [32].

Eine 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 Fachleute empfehlen generell Risikogruppen wie ältere Personen alle zwei bis drei Jahre auf einen Vitamin-B12-Mangel zu screenen [26]. 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 [33].

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 [34]. 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 Fragestellungen

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) und 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 Methoden

3.1 Methoden Nutzenbewertung

Die Zielpopulation der Nutzenbewertung bildeten Personen ab 50 Jahren, die in Bezug auf einen Vitamin-D- / Vitamin-B12-Mangel bzw. Erkrankungen, die mit dem jeweiligen Mangel einhergehen, symptomfrei sind. Die Prüfintervention stellte 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 galt keine Screeninguntersuchung auf einen Vitamin-D- / Vitamin-B12-Mangel.

Für die Untersuchung wurden folgende patientenrelevante Endpunkte betrachtet:

- Mortalität, wie
 - Gesamtmortalität
- Morbidität:
 - bei Vitamin-B12-Mangel, Auftreten von
 - hämatologischen Störungen (zum Beispiel Anämie)
 - neurologischen Störungen (zum Beispiel funikuläre Myelose, Polyneuropathie)
 - psychiatrischen Störungen (zum Beispiel Demenz, Depression, Psychose)
 - Schleimhautveränderung (zum Beispiel atrophische Glossitis)
 - eingeschränktem körperlichen Funktionsstatus einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens / Alltagsfunktionen
 - bei Vitamin D Mangel, Auftreten von
 - Frakturen
 - Stürzen
 - Diabetes mellitus
 - Herz-Kreislauf-Erkrankungen
 - Malignomen
 - Autoimmunerkrankungen
 - Infektionen
 - Demenz
 - Depression

- eingeschränkter 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 der Vitaminsubstitution
- gesundheitsbezogene Lebensqualität

Es sollten randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) und nicht-randomisierte, prospektiv geplante vergleichende Interventionsstudien mit zeitlich paralleler Kontrollgruppe und adäquater Confounderkontrolle in die Nutzenbewertung eingeschlossen werden. Die Mindeststudiendauer wurde auf 8 Wochen festgelegt, da davon auszugehen ist, dass je nach Endpunkt dieser oder ein längerer Zeitraum erforderlich ist, um einen möglichen Effekt einer Substitution zu beobachten.

Parallel zur Erstellung des HTA-Berichtsprotokolls erfolgte eine Suche nach systematischen Übersichten in der Datenbank MEDLINE (umfasst auch die Cochrane Database of Systematic Reviews), HTA Database sowie auf den Websites des National Institute for Health and Care Excellence (NICE) und der Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ).

Es wurde geprüft, ob mindestens 1 hochwertige und aktuelle systematische Übersicht infrage kommt, deren identifizierte Evidenz als Grundlage für die Bewertung verwendet werden kann.

Lag eine solche hochwertige und aktuelle systematische Übersicht vor, erfolgte in einem 2. Schritt eine ergänzende Suche nach Studien für den Zeitraum, der nicht durch die systematische(n) Übersicht(en) abgedeckt war. Andernfalls erfolgte die Suche nach Studien ohne Einschränkung des Zeitraums.

Eine systematische Literaturrecherche nach Studien wurde in den Datenbanken MEDLINE, Embase und Cochrane Central Register of Controlled Trials durchgeführt. Darüber hinaus wurden folgende Informationsquellen und Suchtechniken berücksichtigt: Studienregister, Sichten von Referenzlisten identifizierter systematischer Übersichten und Autorenanfragen.

Die Selektion relevanter Studien erfolgte von 2 Personen unabhängig voneinander. Diskrepanzen wurden durch Diskussion zwischen beiden aufgelöst. Die Datenextraktion erfolgte in standardisierte Tabellen. Zur Einschätzung der qualitativen Ergebnissicherheit wurden endpunktübergreifende und endpunktspezifische Kriterien des Verzerrungspotenzials bewertet und das Verzerrungspotenzial jeweils als niedrig oder hoch eingestuft. Die Ergebnisse der einzelnen Studien wurden nach Endpunkten geordnet beschrieben.

Über die Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien hinaus wurden Metaanalysen und Sensitivitätsanalysen durchgeführt sowie Effektmodifikatoren untersucht, sofern die methodischen Voraussetzungen erfüllt waren. Eine abschließende zusammenfassende Bewertung der Informationen erfolgte in jedem Fall.

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

Wenn für die Nutzenbewertung keine direkte Evidenz zu der Fragestellung, die die gesamte Screeningkette umfasst, vorlag, wurde indirekte Evidenz (Therapiestudien), herangezogen. Dies erfolgte unter der Annahme, dass Personen, die in diesen Studien inkludiert wurden, auch über eine Screeningmaßnahme identifiziert werden könnten. Die Zielpopulation der Nutzenbewertung für Therapiestudien bildeten 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. Bei mindestens 80 % der Teilnehmerinnen und Teilnehmer musste 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. Die Prüfintervention stellte 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. Bei Therapiestudien wurden ausschließlich randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) in die Nutzenbewertung eingeschlossen. Die Mindeststudiendauer wurde auf 8 Wochen festgelegt. Die Fragestellung zur Wirksamkeit der Therapie wurde wie oben beschrieben systematisch untersucht.

Die Evidenz zur laborchemischen Diagnose eines Vitamin-D- / Vitamin-B12-Mangels wurde narrativ im medizinischen Hintergrund (Abschnitt 1.2) zusammengefasst.

3.2 Methoden gesundheitsökonomische Bewertung

3.2.1 Interventionskosten

Um Interventionskosten zu bestimmen, wurden die durchschnittlichen Ressourcenverbräuche bestimmt, die jeweils direkt bei Anwendung der Prüf- und Vergleichsintervention erforderlich sind. Hierbei wurden neben den Ressourcen der Prüf- und Vergleichsintervention auch die unmittelbar mit der Anwendung einhergehenden Leistungen berücksichtigt. Für die anfallenden Leistungen wurden soweit möglich die jeweils relevanten regulierten oder verhandelten Preise angesetzt. Erstattungsfähige und nicht erstattungsfähige Kosten wurden getrennt ausgewiesen.

3.2.2 Gesundheitsökonomische Aspekte

Für die systematische Übersichtsarbeit wurden Kosten-Effektivitäts- / Wirksamkeits-Analysen, Kosten-Nutzwert-Analysen oder Kosten-Nutzen-Analysen (im engeren Sinne) in deutscher oder englischer Sprache eingeschlossen. Zusätzlich sollten die beschriebenen Einschlusskriterien EN1 bis EN3 (gesamte Screeningkette: Screeninguntersuchung und anschließende Substitution bei Vitaminmangel) erfüllt sein, um für die ökonomische Bewertung eingeschlossen zu werden. Eine Einschränkung des geografischen Bezugs wurde nicht vorgenommen.

Für die Bewertung gesundheitsökonomischer Aspekte wurde eine systematische Recherche in Form einer fokussierten Informationsbeschaffung primär in den bibliografischen Datenbanken MEDLINE, Embase und HTA Database durchgeführt. Weitere Informationsquellen (systematische Übersichtsarbeiten) und Suchtechniken (Sichten von Referenzlisten identifizierter systematischer Übersichten) wurden berücksichtigt.

Die Selektion der Referenzen erfolgte durch 1 Person und wurde durch eine 2. Person qualitätsgesichert.

Es erfolgte eine systematische Datenextraktion in standardisierte Tabellen, Bewertung der Berichtsqualität, Bewertung der Übertragbarkeit der Ergebnisse und eine vergleichende Beschreibung der Ergebnisse der einzelnen Studien durch 1 Person und wurde durch eine 2. Person qualitätsgesichert.

In der Bewertung der Berichtsqualität der berücksichtigten gesundheitsökonomischen Studien orientierte man sich an den Kriterien der Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) [35]. Die Bewertung der Übertragbarkeit der Ergebnisse orientierte sich an den Kriterien des European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA) HTA adaptation toolkit [36].

Die Ergebnisse hinsichtlich der in den Studien berichteten Kosteneffektivität und die Schlussfolgerungen der Autorinnen und Autoren werden im HTA-Bericht vergleichend beschrieben. Die Ergebnisse der eingeschlossenen Studien (Kosten, inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Verhältnisse) wurden auf das Betrachtungsjahr 2020 unter Berücksichtigung des Verbraucherpreisindex (Consumer Price Index; [CPI]) angepasst.

Um die Ergebnisse der eingeschlossenen Studien vergleichen zu können, wurden die Kostenangaben zusätzlich (sofern notwendig) inflationiert und in € konvertiert. Hierzu wurden die Angaben zum Verbraucherpreisindex [37] und zur Umrechnungsrate (Exchange rate) [38] der Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD) herangezogen.

3.3 Methoden ethische Aspekte

Die Aufarbeitung ethischer Aspekte erfolgte in Anlehnung an die übergeordneten Fragestellungen des vereinfachten Fragenkatalogs von Hofmann et al. 2014 [39]. Im Rahmen der orientierenden Recherche wurden die Informationsquellen PubMed/MEDLINE, Social Science Citation Index (SSCI), Google Scholar, EthxWeb via BELIT, ETHMED via Livivo sowie interessenabhängige Informationsquellen wie Webseiten von Interessenvertretungen durchsucht. Zusätzlich wurden Aspekte und Argumente, die auf das ethische Expertinnenwissen der für diesen Teil verantwortlich zeichnenden Berichtsautorin beruhen, miteinbezogen. Darüber hinaus wurden die in die Nutzenbewertung und gesundheitsökonomische Bewertung eingeschlossenen Studien und das Protokoll zur Dokumentation der Diskussion mit den befragten Bürgerinnen und Bürgern auf ethische Argumente geprüft.

1. Person sichtete Informationen aus allen Quellen der Recherchen auf Aussagen zu ethischen Argumenten und Aspekten der zu untersuchenden Intervention, extrahierte sie in standardisierte Tabellen und erläuterte sie zusätzlich narrativ. Das Ergebnis wurde durch eine 2. Person qualitätsgesichert.

3.4 Methoden soziale und organisatorische Aspekte

Für die Aufarbeitung sozialer und organisatorischer Aspekte wurden orientierende Recherchen in MEDLINE, der Leitliniendatenbank der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) und via Google-Suche durchgeführt. Zusätzlich wurden die Studien, die für die Nutzenbewertung und die gesundheitsökonomische Analyse inkludiert wurden, nach sozialen und/oder organisatorischen Aspekten durchsucht. Ergänzend kam die Methode „reflective thoughts“ gemäß INTEGRA-HTA Anleitung zur Anwendung [40].

Die Informationsaufbereitung zu sozialen Aspekten orientierte sich an der von Mozygemba et al. 2016 [41] vorgeschlagenen Struktur, jene zu organisatorischen Aspekten am Raster von Perleth et al. [42].

1 Person sichtete die Informationen aus allen Informationsquellen der orientierenden Recherchen auf Aussagen zu sozialen / organisatorischen Aspekten. Das Ergebnis wurde durch eine 2. Person qualitätsgesichert.

3.5 Methoden rechtliche Aspekte

Zur Literaturfindung für die Aufarbeitung rechtlicher Aspekte dienten die Datenbanken des deutschen Bundesgerichtshofes, das Rechtsinformationssystem des Bundes, die Rechtsdatenbanken von Manz und von Lexis Nexis. Gesucht wurde auch in der Bibliothek der Donau-Universität Krems und im Internet (Google), zudem wurden einschlägige Kommentare und Handbücher herangezogen. Die Informationsaufbereitung zu rechtlichen Aspekten orientiert sich an dem Leitfaden von Brönneke et al. 2016 [43].

1 Person sichtete Informationen auf Aussagen zu rechtlichen Aspekten. Die Auswahl der Kommentare erfolgte nach Aktualität, Relevanz und Verfügbarkeit. Eine 2. Person las kritisch die Argumente und Kommentare und sorgte so für die Qualitätssicherung.

3.6 Methoden Interviews mit Bürgerinnen und Bürgern

Ziel der Interviews war es, Erwartungen an eine vorsorgliche Bestimmung der Vitamin-D- oder Vitamin-B12-Werte zu identifizieren und daraus abzuleiten, welche Endpunkte für Betroffene am wichtigsten sind. Außerdem wurden die Ergebnisse auf ethische, soziale sowie organisatorische Aspekte geprüft. Für die Durchführung der Interviews liegt ein positives Votum der Ethikkommission der Donau-Universität Krems vor (EK GZ 32/2018-2021). Die semistrukturierten Interviews wurden anhand eines vorab entwickelten Interview-Leitfadens durchgeführt. Während des Interviews wurden die Aussagen mitgeschrieben.

Die Akquise potenzieller Teilnehmerinnen und Teilnehmer erfolgte über eine Gruppenpraxis für Allgemeinmedizin sowie aus dem sozialen Umfeld des Departments. Potenzielle Teilnehmerinnen und Teilnehmer erhielten ein Einladungsschreiben des HTA-Teams der Donau-Universität Krems mit Informationen über das Projekt und Ziel der Interviews. Es wurde 9 Telefon-Interviews mit 7 Frauen und 2 Männern durchgeführt, die für eine vorsorgliche Bestimmung der Vitamin-D- oder Vitamin-B12-Werte in Frage kommen würden. Das Durchschnittsalter der Befragten betrug 63 Jahre (54–72 Jahre). Die Interviews dauerten 30 Minuten und wurden im Zeitraum vom 14. Juni bis 6. Juli 2021 durchgeführt. Anhand der protokollierten Aussagen wurden die Ergebnisse inhaltsanalytisch ausgewertet und relevante Endpunkte aus Sicht der Bürgerinnen und Bürger identifiziert. Die Auswertung wurde durch eine zweite Person auf Verständlichkeit überprüft.

4 Ergebnisse: Nutzenbewertung – Vitamin B12

4.1 Ergebnisse der umfassenden Informationsbeschaffung

Screeningstudien – direkte Evidenz

Die Informationsbeschaffung identifizierte weder randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) noch nicht randomisierte, prospektiv geplante vergleichende Interventionsstudien mit zeitlich paralleler Kontrollgruppe als direkte Evidenz für die Fragestellung zur Nutzenbewertung eines Screenings auf Vitamin-B12-Mangel im Vergleich zu keinem Screening (Screeningstudien). Deshalb erfolgte eine Suche nach indirekter Evidenz (Therapiestudien).

Therapiestudien – indirekte Evidenz

Als indirekte Evidenz (Therapiestudien) identifizierte die Informationsbeschaffung zwei randomisierte kontrollierte Studien für die Fragestellung der Nutzenbewertung. Es wurden keine geplanten sowie laufenden Studien identifiziert. Die letzte Suche fand am 15.12.2020 statt.

4.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

Die zwei inkludierten RCTs mit insgesamt 396 Teilnehmerinnen und Teilnehmern verglichen eine Substitution mit Vitamin B12 alleine oder als Kombination mit Folsäure mit Placebo [44,45]. Vitamin B12 wurde in beiden Studien als Cyanocobalamin 1 mg/Tag oral verabreicht [44,45]. In einer Studie erhielt ein Teil der Teilnehmerinnen und Teilnehmer zusätzlich 400 µg Folsäure. [45]. Das Durchschnittsalter war in einer Studie 80 Jahre [44] und in der anderen 82 Jahre [45]. Der Frauenanteil betrug 53 % [44] und 77 % [45].

Die eingeschlossenen Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer hatten einen moderaten Vitamin-B12-Mangel, der definiert war als ein Serum-Vitamin-B12-Wert von ≥ 107 bis < 210 pmol/l [44] oder 100 bis 200 pmol/l bzw. 200 bis 300 pmol/l in Kombination mit einer Methylmalonsäure-Konzentration von $\geq 0,32$ µmol/l [45]. In 1 Studie bestand bei den Studienteilnehmerinnen und -teilnehmern zu Studienbeginn keine Anämie, während in der 2. Studie 7 % eine Anämie hatten. In der Studie von Eussen et al. hatten 38 % der Teilnehmerinnen und Teilnehmern zu Studienbeginn eine kognitive Einschränkung, wobei diese überwiegend mild war [45].

Die Studiendauer betrug 6 Monate [45] und 12 Monate [44]. Die Studien wurden in England [44] und den Niederlanden durchgeführt [45].

4.3 Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte

Aus 2 Studien konnten Daten zu patientenrelevanten Endpunkten extrahiert werden. Tabelle 1 zeigt die Übersicht der verfügbaren Daten zu patientenrelevanten Endpunkten aus den eingeschlossenen Studien. Zu den Endpunkten Mortalität, hämatologische Störungen, Schleimhautveränderungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden in keiner der eingeschlossenen Studien Daten berichtet.

Tabelle 1: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte

Studie	Endpunkte						
	Mortalität	Morbidität				LQ	UE
	Gesamt mortalität / Gesamtüberleben	hämatologische Störungen	kognitive Funktion	neurologische Störungen	Schleimhautveränderung	gesundheitsbezogene Lebensqualität	unerwünschte Ereignisse
OPEN	-	-	●	○	-	-	●
Eussen 2006	-	-	●	-	-	-	●
●: Daten wurden berichtet und waren verwertbar. ○: Daten wurden berichtet, waren aber nicht für die Nutzenbewertung verwertbar. -: Es wurden keine Daten berichtet (keine weiteren Angaben) / der Endpunkt wurde nicht erhoben. Abkürzungen: LQ: gesundheitsbezogene Lebensqualität; UE: unerwünschtes Ereignis							

4.4 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

Das Verzerrungspotenzial wurde endpunktübergreifend jeweils für 1 Studie als niedrig [44] und für 1 Studie als hoch [45] eingestuft. Die Studie Eussen et al. 2006 [45] wurde mit einem hohen Verzerrungspotenzial bewertet. Dies lag begründet in einer unklaren Randomisierung und Gruppenzuteilung sowie in einer unklaren Verblindung der behandelnden Personen.

Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial für die OPEN-Studie wurde für die Ergebnisse zur kognitiven Funktion und unerwünschte Ereignisse als niedrig eingestuft. Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse zur kognitiven Funktion und unerwünschte Ereignisse wurde für die Studie von Eussen et al. 2006 als hoch bewertet, da das endpunktübergreifende Verzerrungspotential der Studie hoch ist, keine Intention-to-treat(ITT)-Analyse durchgeführt wurde und die Verblindung der Endpunkterheber unklar war.

Details zum Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene je Studie können Abschnitt A4.2.2 und A4.3 des Detailberichts entnommen werden.

4.5 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten

4.5.1 Ergebnisse zur Gesamtmortalität

Zum Endpunkt Mortalität konnte keine Studie identifiziert werden; demnach kann kein Anhaltspunkt, Hinweis oder Beleg für einen Nutzen abgeleitet werden.

4.5.2 Ergebnisse zu hämatologischen Störungen

Zum Endpunkt hämatologische Störungen konnte keine Studie identifiziert werden; demnach kann kein Anhaltspunkt, Hinweis oder Beleg für einen Nutzen abgeleitet werden.

4.5.3 Ergebnisse zu Schleimhautveränderungen

Zum Endpunkt Schleimhautveränderungen konnte keine Studie identifiziert werden; demnach kann kein Anhaltspunkt, Hinweis oder Beleg für einen Nutzen abgeleitet werden.

4.5.4 Ergebnisse zu neurologischen Störungen

Zum Endpunkt neurologische Störungen konnte keine Studie identifiziert werden; demnach kann kein Anhaltspunkt, Hinweis oder Beleg für einen Nutzen abgeleitet werden.

4.5.5 Ergebnisse zur kognitiven Funktion

Eine Studie mit 201 Personen mit niedrigem Verzerrungspotential zeigte nach 12 Monaten in Bezug auf die kognitive Funktion, die mittels California Verbal Learning Test (CVLT) erhoben wurde, keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vitamin-B12- und Placebo-Gruppe (Mittlere Differenz -1,4 Wörter; 95 % KI, -2,9 bis 0,1 Wörter) [44] Auch für andere

kognitive Tests wie Symbol Letter Modalities und Verbal Fluency Test zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

Im zweiten RCT mit 195 Personen und hohem Verzerrungspotential wurde der Effekt von Vitamin B12 allein oder in Kombination mit Folsäure auf die kognitive Funktion mittels neuropsychologischer Testreihe evaluiert [45]. Anzumerken ist, dass zu Studienbeginn in der Vitamin-B12-allein- und Vitamin-B12-plus-Folsäure-Gruppe jeweils 40 % und in der Placebo-Gruppe 34 % überwiegende milde oder moderate kognitive Einschränkungen hatten. Nach 6 Monaten zeigten die Teilnehmerinnen und Teilnehmer in beiden Gruppen beim Gedächtnistest eine statistisch signifikante Verbesserung, die jedoch in der Placebo-Gruppe höher war als in der Vitamin-B12-Gruppe (Mittlere Differenz in der Änderung des z-Scores 0,22; 95 % KI, 0,07 bis 0,37) [45]. Für den Vergleich zwischen Vitamin-B12-plus-Folsäure-Gruppe und Placebo wurden die Ergebnisse in der Publikation nur grafisch dargestellt, aber keine mittlere Differenz berichtet.

Demnach ist kein Anhaltspunkt für einen Nutzen von Vitamin B12 in Bezug auf kognitive Funktion ableitbar.

4.5.6 Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen

Die beiden eingeschlossenen Studien berichteten, dass sowohl in der Vitamin-B12- als auch in der Placebo-Gruppe keine unerwünschten Ereignisse auftraten [44,45]. Demnach gibt es bei einer Vitamin-B12-Substitution keinen Anhaltspunkt für einen Schaden.

4.6 Landkarte der Beleglage

Die folgende Tabelle 2 zeigt die Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte.

Tabelle 2: Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte

Vergleich	Mortalität	Morbidität				gesundheitsbezogene Lebensqualität	unerwünschte Ereignisse
		hämatologische Störungen	kognitive Funktion	neurologische Störungen	Schleimhautveränderungen		
Vitamin B12 vs. Placebo	-	-	↑↓	-	-	-	(⇔)
Vitamin B12 + Folsäure vs. Placebo	-	-	(⇔)	-	-	-	(⇔)
⇔: kein Anhaltspunkt, Hinweis oder Beleg, homogenes Ergebnis (⇔): kein Anhaltspunkt, Hinweis oder Beleg, homogenes Ergebnis; das 95 %-Konfidenzintervall für den relativen Effekt ist so unpräzise, dass weder eine Halbierung noch eine Verdopplung des Effekts ausgeschlossen werden kann ↑↓: kein Anhaltspunkt, Hinweis oder Beleg, heterogenes Ergebnis -: keine Daten berichtet							

5 Ergebnisse Nutzenbewertung – Vitamin D

5.1 Ergebnisse der umfassenden Informationsbeschaffung

Screeningstudien – direkte Evidenz

Die Informationsbeschaffung identifizierte keinen RCT als direkte Evidenz zur Beantwortung der Fragestellung in Bezug auf den Nutzen eines Screenings auf Vitamin-D-Mangel im Vergleich zu keinem Screening (Screeningstudien). Deshalb erfolgte eine Suche nach indirekter Evidenz (Therapiestudien).

Therapiestudien – indirekte Evidenz

Als indirekte Evidenz (Therapiestudien) identifizierte die Informationsbeschaffung 33 randomisierte kontrollierte Studien (RCTs), publiziert in 50 Dokumenten, als relevant für die Fragestellung der Nutzenbewertung. Es wurden 2 laufende sowie 1 geplante Studie identifiziert. Die letzte Suche fand am 19.02.2021 statt.

5.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

Die 33 inkludierten RCTs untersuchten eine Vitamin-D-Substitution bei insgesamt 59 006 Erwachsenen im Vergleich zur Placebogruppe oder zu keiner Kontrollintervention. 19 Studien verglichen Vitamin D alleine mit Placebo. Jeweils 3 Studien verglichen Vitamin D plus Kalzium mit Placebo oder keiner Intervention in der Kontrollgruppe. Vitamin D plus Kalzium oder Kalzium mit oder ohne Placebo erhielten die Teilnehmerinnen und Teilnehmer von 8 Studien. Die Therapiedauer reichte von 2 Monaten bis zu 5 Jahren. Die älteste Studie wurde 1995 und die beiden rezentesten 2020 publiziert.

In allen Studien erhielten die Teilnehmerinnen und Teilnehmer in der Interventionsgruppe Vitamin D3. Wenige Studien untersuchten unterschiedliche Vitamin-D-Dosierungen. Für die Metaanalyse wurden die Ergebnisse der Gruppen mit unterschiedlichen Dosierungen kombiniert. Generell variierten die Dosis und das Verabreichungsintervall in den eingeschlossenen Studien.

In den meisten Studien wurde Vitamin D täglich verabreicht. Die Dosis reichte von 400 IE bis 4800 IE täglich. In den restlichen Studien erhielten die Teilnehmerinnen und Teilnehmer entweder einmal pro Woche 8400 IE bis 50 000 IE Vitamin D, zweimal pro Woche 20 000 IE, einmal pro Monat 100 000 IE oder zweimal pro Monat 50 000 IE. In 2 Studien erfolgte eine einmalige Bolusgabe mit anschließender wöchentlicher oder monatlicher Gabe. In der Studie Davidson 2013 wurde die wöchentliche Dosis entsprechend des Vitamin-D-Serumspiegels auftitriert, um eine 25-Hydroxy-Vitamin-D-Serumkonzentration von 65 ng/ml bis 90 ng/ml zu erreichen. Die mittlere Wochendosis in dieser Studie betrug 88 865 IE. Zusätzliches Kalzium wurde im Bereich von 500 mg bis 1500 mg täglich dosiert.

Das Durchschnittsalter der Teilnehmerinnen und Teilnehmer in den Studien variierte zwischen 52 und 85 Jahren. In 17 Studien wurden ausschließlich Frauen eingeschlossen. Der Frauenanteil lag in den anderen Studien zwischen 36 % und 69 %. Die Mehrheit der Studien hatte ausschließlich Personen, die im eigenen Haushalt leben, eingeschlossen. 5 Studien wurden mit älteren Personen aus betreuten Einrichtung durchgeführt. Bei 2 Studien wurden sowohl Personen, die im eigenen Haushalt leben, als auch Personen aus betreuten Einrichtungen eingeschlossen.

Bei 17 Studien war die 25-Hydroxy-Vitamin-D-Serumkonzentration der Teilnehmerinnen und Teilnehmer Bestandteil der Einschlusskriterien und variierte zwischen den Studien. In 9 Studien lag der Grenzwert bei einer 25-Hydroxy-Vitamin-D-Serumkonzentration von 20 ng/ml oder niedriger. Bei den anderen 8 Studien war der Grenzwert größer als 20 ng/ml, jedoch maximal 32 ng/ml. Bei 11 Studien, in denen die 25-Hydroxy-Vitamin-D-Serumkonzentration kein Kriterium für den Studieneinschluss war, wurde auf Grundlage der zu Beginn der Studie gemessenen 25-Hydroxy-Vitamin-D-Serumkonzentration der Teilnehmerinnen und Teilnehmer davon ausgegangen, dass mindestens 80 % einen Wert von unter 30 ng/ml hatten. Bei 5 Studien wurde eine Subgruppenanalyse von Personen mit 25-Hydroxy-Vitamin-D-Serumkonzentration von 20 ng/ml oder niedriger berichtet und deren Ergebnisse herangezogen.

18 Studien wurden in Europa durchgeführt (4 in Norwegen, jeweils 2 in Großbritannien, den Niederlanden, Finnland, Frankreich, Deutschland und der Schweiz sowie jeweils 1 in Österreich und Dänemark). 12 Studien wurden in den USA durchgeführt und jeweils 1 in Neuseeland und Australien. 1 Studie wurde in mehreren Ländern (Österreich, Deutschland, Schweiz, Frankreich und Portugal) durchgeführt.

5.3 Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte

Aus 33 Studien konnten Daten zu patientenrelevanten Endpunkten extrahiert werden. Tabelle 3 zeigt die Übersicht der verfügbaren Daten zu patientenrelevanten Endpunkten aus den eingeschlossenen Studien.

In einer Studie von Janssen et al. wurden Daten zu den Endpunkten Mortalität, Frakturen und unerwünschte Ereignisse berichtet. Diese waren jedoch nicht für die Nutzenbewertung verwendbar, da nicht berichtet wurde, in welcher Gruppe die Ereignisse auftraten [46].

Aus der DO-HEALTH-Studie mit faktoriellem Design mit 3 Interventionen (Vitamin D, Omega-3-Fettsäuren, Bewegung) wurden nur Daten herangezogen, für die ein direkter Vergleich von Vitamin D mit Placebo verfügbar waren. Daten für den direkten Vergleich lagen für die Endpunkte Mortalität und Infektionen vor, jedoch nicht für die Endpunkte Demenz, Frakturen und gesundheitsbezogene Lebensqualität [47]. In 2 weiteren Studien mit 2 Interventionen (Vitamin D, Omega-3-Fettsäuren) wurden die Ergebnisse des faktoriellen Designs

herangezogen, da für den direkten Vergleich der einzelnen Interventionen keine Daten berichtet wurden [48,49].

Die Endpunkte Autoimmunerkrankungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden in den eingeschlossenen Studien nicht berichtet.

Tabelle 3: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte

Studie	Endpunkte												
	Mortalität	Morbidität										LQ	UE
	Gesamt mortalität / Gesamtüberleben	Frakturen	Stürze	Diabetes mellitus	Herz-Kreislauf-Erkrankungen	Malignome	Autoimmunerkrankungen	Infektionen	Demenz	Depression	körperlicher Funktionsstatus	gesundheitsbezogene Lebensqualität	unerwünschte Ereignisse
Vitamin D vs. Placebo													
Arvold 2009	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	●	-	●
BEST-D	●	●	●	-	-	-	-	-	-	-	-	-	●
Bislev 2019	-	●	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	●
Davidson 2013	-	-	-	●	-	-	-	-	-	-	-	-	-
D2d Study	-	-	-	●	-	-	-	-	-	-	-	-	-
DO-HEALTH	●	○	-	-	-	-	-	●	○	-	-	-	○
Grimnes 2011	●	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	●
Hansen 2015	●	●	●	-	-	-	-	-	-	-	●	-	●
Jorde 2016	-	-	-	●	-	-	-	●	-	-	-	-	●
Jorde 2018	-	-	-	-	-	-	-	-	-	●	-	-	●
Kjærgaard 2012	-	-	-	-	-	-	-	-	-	●	-	-	●
Ooms 1995	●	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	●
Shea 2019	-	-	●	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Styrian Vitamin D Hypertension Trial	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	●
VICtORy	-	-	●	●	-	-	-	-	-	-	-	-	●
VIDA (NZ)	-	●	●	-	●	●	-	-	-	-	-	-	-
ViDA (US)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	●
VITAL	-	-	-	-	●	●	-	-	-	-	-	-	-
VITAL-DEP	-	-	-	-	-	-	-	-	-	●	-	-	-

Studie	Endpunkte												
	Mortalität	Morbidität										LQ	UE
	Gesamtmortalität / Gesamtüberleben	Frakturen	Stürze	Diabetes mellitus	Herz-Kreislauf-Erkrankungen	Malignome	Autoimmunerkrankungen	Infektionen	Demenz	Depression	körperlicher Funktionsstatus	gesundheitsbezogene Lebensqualität	unerwünschte Ereignisse
Vitamin D + Kalzium vs. Kein Supplement oder Placebo													
Brazier 2005	●	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	●
Decalys II	●	●	●	-	-	-	-	-	-	-	-	-	●
Gagnon 2014	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	●
Honkanen 1990	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	●
Krieg 1999	●	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	●
OSTPRE-FPS	●	-	●	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Vitamin D + Kalzium vs. Kalzium													
Aloia 2005	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	●
Bischoff 2003	-	-	●	-	-	-	-	-	-	-	-	-	●
Janssen 2010	○	○	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	○
Lips 2010	●	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	●
PODA	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	●
Pfeifer 2000	-	●	●	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Pfeifer 2009	-	●	●	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ViDOS	●	-	●	-	-	-	-	-	-	-	-	-	●
● Daten wurden berichtet und waren verwertbar. ○ Daten wurden berichtet, waren aber nicht für die Nutzenbewertung verwertbar. - Es wurden keine Daten berichtet (keine weiteren Angaben) / Der Endpunkt wurde nicht erhoben. Abkürzungen: LQ: gesundheitsbezogene Lebensqualität; UE: unerwünschte Ereignisse													

5.4 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

Das Verzerrungspotenzial wurde endpunktübergreifend für 13 Studien als niedrig und für die übrigen 20 Studien als hoch eingestuft. Das hohe Verzerrungspotenzial lag meist in einer unklaren Randomisierung und Gruppenzuteilung begründet. Bei einigen Studien war die Verblindung unklar. Zusätzlich war, da Studienprotokolle oder Registereinträge fehlten, bei einigen Studien nicht erkennbar, ob alle Ergebnisse auch vollständig berichtet wurden.

Auf Endpunktebene wurde das Verzerrungspotenzial für die Gesamtmortalität bei 5 Studien als niedrig und 6 Studien als hoch eingestuft. Bei Frakturen wurden 3 Studien als niedrig und 4 Studien als hoch sowie bei Stürzen 2 als niedrig und 9 als hoch bewertet. Für die meisten anderen Endpunkte wurde das Verzerrungspotenzial für jeweils eine Studie als hoch und niedrig oder die Mehrheit an Studien als hoch eingestuft. Details zum Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene je Studie können Abschnitt A5.2.2 und A5.3 des Detailberichts entnommen werden.

5.5 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten

5.5.1 Ergebnisse zur Gesamtmortalität

12 Studien berichteten Daten zur Mortalität – wobei bei einer Studie nicht berichtet wurde, wie viele Ergebnisse in den jeweiligen Gruppen auftraten (siehe Abschnitt A5.3.1). Keine dieser Studien definierte die Mortalität als primären Endpunkt. Die meisten Studien nannten die Mortalität unter den Gründen für den Studienabbruch oder unter den unerwünschten Ereignissen.

Eine Metaanalyse zeigte in den Studien bei älteren Personen mit einem Durchschnittsalter zwischen 52 und 85 Jahren, die 6 bis 36 Monate lang Vitamin D allein oder in Kombination mit Kalzium einnahmen, im Vergleich zu Placebo, keinem Supplement, oder Kalzium, keinen statistisch signifikanten Unterschied (Relatives Risiko [RR]: 0,82, 95 % Konfidenzintervall [KI] 0,49 bis 1,37, n = 3599, 11 RCTs, 117/2068 vs. 102/1531, siehe Abbildung 4). Demnach gibt es für Vitamin D allein oder in Kombination mit Kalzium im Vergleich zu Placebo, keinem Supplement oder Kalzium keinen Anhaltspunkt für einen Nutzen hinsichtlich der Reduktion der Gesamtmortalität.

Subgruppenanalysen (siehe Abbildung 5) ergaben für die Vergleiche von Vitamin D versus Placebo (RR: 0,58, 95 % KI 0,10 bis 3,46, n = 1519, 5 RCTs), Vitamin D plus Kalzium versus Placebo oder kein Supplement (RR: 0,81, 95 % KI 0,52 bis 1,25, n = 1625, 4 RCTs) sowie Vitamin D plus Kalzium versus Kalzium (RR: 2,95, 95 % KI 0,12 bis 71,60, n = 455, 2 RCTs) keinen statistisch signifikanten Unterschied. Weitere Subgruppenanalysen nach Setting (Haushalt, betreute Einrichtung, siehe Abbildung 6) und 25-Hydroxy-Vitamin D zu Studienbeginn (< 20 ng/ml, < 30 ng/ml, siehe Abbildung 7) lassen ebenfalls keinen statistisch signifikanten Nutzen der Vitamin-D-Supplementierung erkennen.

5.5.2 Ergebnisse zu Frakturen

Das Risiko für Frakturen nach Einnahme von Vitamin-D-Supplementen bei älteren Personen mit Vitamin-D-Mangel (Durchschnittsalter 61 bis 85 Jahre) wurde in 7 Studien untersucht (siehe A5.3.2).

Eine Metaanalyse dieser 7 Studien zeigte keinen statistisch signifikanten Effekt von Vitamin-D-Supplementierung auf das Risiko, mindestens eine Fraktur zu erleiden, verglichen zur Kontrollintervention (RR: 0,91, 95 % KI 0,67 bis 1,24, n = 2848, 7 RCTs, siehe Abbildung 8). Werden für den Endpunkt Auftreten mindestens einer Fraktur nur die 2 Studien, die eine monatlichen Dosierung von 100 000 IE Vitamin D mit oder ohne Bolus von 200 000 IE untersuchten, betrachtet, zeigen diese keinen statistisch signifikanten Unterschied im Vergleich zu Placebo [50,51]. Zwei Studien untersuchten zusätzlich den Nutzen von Vitamin-D-Supplementierung in Bezug auf das Risiko, mindestens eine Hüftfraktur zu erleiden, und konnten ebenso keinen statistisch signifikanten Unterschied zeigen (RR: 0,32, 95 % KI 0,01 bis 7,70 [selbst berechnet], n = 137 [52] und RR: 0,62, 95 % KI 0,36 bis 1,07 [selbst berechnet], n = 583 [53]).

Demnach liegt kein Anhaltspunkt für einen Nutzen von Vitamin D allein oder in Kombination Kalzium im Vergleich zu Placebo oder Kalzium für die Prävention von Frakturen vor.

Auch konnte in keiner der Subgruppenanalysen ein statistisch signifikanter Effekt der Vitamin-D-Supplementierung gezeigt werden. Keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Interventions- und Kontrollgruppe ergab auch die Analyse aller Personen, die selbstständig in einem Haushalt lebten (RR: 0,83, 95 % KI 0,51 bis 1,36, n = 2265, 6 RCTs, siehe Abbildung 10).

Weitere Subgruppenanalysen nach Vergleich (siehe Abbildung 9) und 25-Hydroxyvitamin-D-Serumkonzentration an (< 20 ng/ml, < 30 ng/ml) (siehe Abbildung 11) zeigten keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vitamin D allein oder in Kombination mit Kalzium im Vergleich zu Kalzium oder Placebo.

5.5.3 Ergebnisse zu Stürzen

Insgesamt untersuchten 11 Studien die Effektivität von Vitamin-D-Supplementierung allein oder in Kombination mit Kalzium im Vergleich zu Placebo, keiner Intervention oder Kalzium in Bezug auf die Prävention von Stürzen (siehe A5.3.3). Das Durchschnittsalter der Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer lag zwischen 61 und 85 Jahren.

Unter Betrachtung des Endpunkts Anzahl der Personen mit mindestens einem Sturz im Zeitraum von 3 bis 40 Monaten ergibt sich in einer Metaanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied für eine Vitamin-D-Supplementierung im Vergleich zur Kontrollintervention bei älteren Personen mit Vitamin-D-Mangel (RR: 0,94, 95 % KI 0,82 bis 1,07, n = 3,851, 10 RCTs, siehe Abbildung 12). 6 Studien berichteten zusätzlich die Anzahl der Stürze im individuellen

Studienzeitraum. Das Verhältnis der näherungsweise berechneten Inzidenzrate (Incidence Rate Ratio (IRR) zwischen Interventions- und Vergleichsgruppe zeigte bei 4 dieser Studien einen statistisch signifikanten Effekt für die Reduktion der Anzahl an Stürzen bei Einnahme von Vitamin-D-Supplementen (IRR: 0,44, 95 % KI 0,27 bis 0,71, n = 102 [54] bis IRR: 0,87, 95 % KI 0,77 bis 0,99, n = 593 [55]). In Bezug auf die Rate an Stürzen zeigten sich somit heterogene Ergebnisse.

Demnach gibt es für Vitamin D allein oder in Kombination mit Kalzium im Vergleich zu Placebo, keinem Supplement, oder Kalzium keinen Anhaltspunkt für einen Nutzen in Bezug auf die Reduktion der Anzahl und Rate an Stürzen.

Werden die Studien in einer Subgruppenanalyse nach unterschiedlichen Vergleichsgruppen betrachtet (siehe Abbildung 13), zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Vitamin-D-Supplementierung in Kombination mit Kalzium im Vergleich zur alleinigen Kalziumgabe (RR: 0,65, 95 % KI 0,52 bis 0,82, n = 501, 3 RCTs). Dieser statistisch signifikante Unterschied findet sich jedoch nicht, wenn jene Studien getrennt analysiert werden, die die Gabe von Vitamin D allein oder in Kombination mit Kalzium mit Placebo oder keiner Supplementierung vergleichen.

Weitere Subgruppenanalysen zeigten keinen Einfluss des Settings (siehe Abbildung 14) sowie unterschiedlicher Schwellenwerte (Abbildung 15) für Vitamin-D-Mangel auf die Effektivität von Vitamin-D-Supplementierung hinsichtlich Anzahl der Personen mit mindestens einem Sturz. Studien, die ältere Personen mit Vitamin-D-Mangel untersuchten, die selbstständig im eigenen Haushalt lebten, zeigten keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Interventions- und Kontrollgruppe (RR: 0,92, 95 % KI 0,77 bis 1,10, n = 3146, 8 RCTs). Personen mit einer 25-Hydroxyvitamin-D-Serumkonzentration von unter 20 ng/ml, die Vitamin D einnahmen, hatten ebenso kein geringeres Risiko zu stürzen im Vergleich zu jenen, die keines einnahmen (RR: 1,02 95 % KI 0,92 bis 1,13, n = 2481, 6 RCTs).

5.5.4 Ergebnisse zu Diabetes mellitus

3 Studien untersuchten die Effektivität von Vitamin-D-Supplementation bei Personen mit Prädiabetes im Vergleich zu Placebo hinsichtlich Entwicklung von Diabetes mellitus als primärem Endpunkt, bei 2 von ihnen waren es Subgruppenanalysen. 1 weitere Studie führte das Auftreten von Diabetes mellitus unter Gründen für Studienabbruch an.

Keine der Studien zeigte einen Nutzen von Vitamin-D-Einnahme in Bezug auf Diabetesprävention bei älteren Erwachsenen mit Vitamin-D-Mangel (siehe A5.3.4). 1 Studie an 511 Personen mit einem durchschnittlichen 25(OH)D-Wert zu Studienbeginn von 24 ng/ml, die die Intervention über einen Zeitraum von 5 Jahren erhielten, zeigte sowohl in der Hauptanalyse (Hazard Ratio [HR]: 0,90, 95 % KI 0,69 bis 1,18) als auch in einer Subgruppenanalyse (Serum 25(OH)D < 20 ng/ml, HR: 0,79, 95 % KI 0,45 bis 1,37, n = 112) eine

statistisch nicht signifikante Reduktion des Risikos für Diabetes mellitus durch die Einnahme von Vitamin D [56]. Zu einem ähnlichen Ergebnis kam eine andere Studie mit einer Subgruppenanalyse von 525 Personen mit Vitamin-D-Mangel ($25(\text{OH})\text{D} < 20 \text{ ng/ml}$) nach einem mittleren Interventionszeitraum von 2,5 Jahren (HR: 0,87, 95 % KI 0,61 bis 1,22). Deutlich kürzer, 12 Monate, erhielten die Teilnehmerinnen und Teilnehmer zweier weiterer Studien die Intervention [57,58]. Die Ergebnisse deuten eine statistisch nicht signifikante Erhöhung des Risikos an (RR: 1,33, 95 % KI 0,45 bis 3,92, $n = 109$ [57] bzw. RR: 1,51, 95 % KI 0,06 bis 36,86, $n = 305$ [58]), basieren aber auf einer geringen Anzahl an Ereignissen (7 vs. 5 [57] sowie 1 vs. 0 [58]).

Demnach gibt es keinen Anhaltspunkt für einen Nutzen einer Vitamin-D-Supplementation im Vergleich zu Placebo hinsichtlich einer Prävention von Diabetes mellitus.

5.5.5 Ergebnisse zu Herz-Kreislauf-Erkrankungen

Es konnten 2 Studien identifiziert werden, die die Auswirkungen von Vitamin-D-Supplementation auf Herz-Kreislauf-Erkrankungen bei älteren Personen mit Vitamin-D-Mangel mit einem Durchschnittsalter von 66 bzw. 67 Jahren untersuchten (siehe A5.3.5). Die VITAL-Studie zog dabei Herz-Kreislauf-Erkrankungen als primären, die ViDA-Studie (Neuseeland) als sekundären Endpunkt heran. Anzumerken ist, dass bei der VITAL-Studie nur die Ergebnisse des faktoriellen Designs (Vitamin D, Omega-3-Fettsäuren, Placebo) herangezogen werden konnten, da für den direkten Vergleich der einzelnen Interventionen keine Daten berichtet wurden.

Die VITAL-Studie untersuchte in einer Subgruppenanalyse 2001 Personen mit Vitamin-D-Mangel (Serum $25(\text{OH})\text{D} < 20 \text{ ng/ml}$) und konnte nach 64 Monaten keinen Unterschied zwischen der Interventions- und Vergleichsgruppe feststellen (HR: 1,09, 95 % KI 0,68 bis 1,76) [49]. Zu einem ähnlichen Ergebnis kam die ViDA-Studie nach im Mittel 40 Monaten (HR: 1,00; 95 % KI 0,74 bis 1,35, $n = 1270$) [59].

Demnach liegt für den Endpunkt Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen kein Anhaltspunkt für einen Nutzen durch Vitamin D im Vergleich zu Placebo vor.

5.5.6 Ergebnisse zu Malignomen

Die VITAL-Studie und die neuseeländische ViDA-Studie untersuchten auch den Zusammenhang zwischen Vitamin-D-Supplementation und dem Auftreten von Malignomen. Wie bei Herz-Kreislauf-Erkrankungen definierte die VITAL-Studie Malignome als primären, die ViDA-Studie als sekundären Endpunkt (siehe A5.3.6.)

Beide Studien zeigten nach 64 Monaten [49] bzw. im Mittel 40 [59] Monaten keinen Vorteil der Vitamin-D-Supplementation in Bezug auf das Risiko für Malignome (HR: 0,97, 95 % KI 0,68 bis 1,39, $n = 2001$ [49] bzw. HR: 1,01, 95 % KI 0,65 bis 1,58, $n = 1270$ [59]).

Demnach liegt für den Endpunkt Prävention von Malignomen kein Anhaltspunkt für einen Nutzen durch Vitamin D im Vergleich zu Placebo vor.

5.5.7 Ergebnisse zu Infektionen

Das Risiko für Infektionen nach Einnahme von Vitamin-D-Supplementen wurde in der DO-HEALTH-Studie als primärer und in der Studie von Jorde 2016 als sekundärer Endpunkt untersucht (siehe A5.3.7).

Eine der beiden Studien schloss 511 Personen mit gestörter Nüchtern glukose unabhängig vom Vitamin-D-Spiegel ein [60]. Die Analyse der gesamten Studienpopulation mit einem durchschnittlichen Alter von 62 Jahren und 25-Hydroxyvitamin-D-Serumkonzentration zu Studienbeginn von 24 ng/ml (Standardabweichung [SD]: $\pm 8,8$) ergab für Vitamin D im Vergleich zu Placebo eine statistisch signifikante Reduktion für das erstmalige Auftreten eines Harnwegsinfekts (HR: 0,51, 95 % KI 0,29 bis 0,90). Jedoch zeigte sich in einer Subgruppenanalyse mit 173 Personen mit Vitamin-D-Mangel (Serum 25(OH)D < 20 mg/dl) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Vitamin D und Placebo (HR: 0,53, 95 % KI 0,17 bis 1,64, n = 173) [60]. In Bezug auf respiratorische Infektionen fand die Studie für Vitamin D keine statistisch signifikante Risikoreduktion.

Die DO-HEALTH-Studie fand bei älteren Personen mit einem Durchschnittsalter von 75 Jahren im Vergleich zu Placebo einen statistisch signifikanten Effekt von Vitamin D auf die Anzahl der Harnwegsinfekte (IRR: 0,64, 95 % KI 0,42 bis 0,96, n = keine Angabe) [47]. Zusätzlich untersuchte die DO-HEALTH-Studie auch den Zusammenhang zwischen Vitamin-D-Supplementation und der Anzahl von Infektionen jeglicher Art bzw. gastrointestinaler Infektionen, konnte aber keinen Unterschied zwischen Interventions- und Vergleichsgruppe feststellen (IRR: 0,95, 95 % KI 0,84 bis 1,08, n = 542 bzw. IRR: 1,15, 95 % KI 0,66 bis 1,98, n = k. A.) [47].

Demnach liegt für Infektionen aufgrund des heterogenen Ergebnisses kein Anhaltspunkt für einen Nutzen durch Vitamin D im Vergleich zu Placebo vor.

5.5.8 Ergebnisse zu Demenz

Zum Endpunkt Demenz wurden in der DO-HEALTH-Studie mit faktoriellem Design mit 3 Interventionen (Vitamin D, Omega-3-Fettsäuren, Bewegung) Daten zur kognitiven Leistungsfähigkeit (Veränderung des Montreal Cognitive Assessment) berichtet. Diese wurden jedoch nicht für die Nutzenbewertung herangezogen, da für diesen Endpunkt die Daten des direkten Vergleiches von Vitamin D mit Placebo nicht berichtet wurden. Demnach kann kein Anhaltspunkt, Hinweis oder Beleg für einen Nutzen abgeleitet werden.

5.5.9 Ergebnisse zu Autoimmunerkrankungen

Zum Endpunkt Autoimmunerkrankungen konnte keine Studie identifiziert werden. Demnach kann kein Anhaltspunkt, Hinweis oder Beleg für einen Nutzen abgeleitet werden.

5.5.10 Ergebnisse zu gesundheitsbezogener Lebensqualität

Zum Endpunkt gesundheitsbezogener Lebensqualität konnte keine Studie identifiziert werden. Demnach kann kein Anhaltspunkt, Hinweis oder Beleg für einen Nutzen abgeleitet werden.

5.5.11 Ergebnisse zu Depression

Insgesamt 3 Studien untersuchten den Zusammenhang zwischen Vitamin-D-Supplementation und Depression (siehe A5.3.8). Die VITAL-DEP-Studie mit faktoriellem Design (Vitamin D3 2000 IE mit / ohne Omega-3-Fettsäuren vs. Placebo mit / ohne Omega-3-Fettsäuren) und einem Durchschnittsalter der Teilnehmerinnen und Teilnehmer von 68 Jahren verglich die Inzidenz und das Wiederauftreten einer Depression zwischen der Interventions- und Kontrollgruppe nach 5 Jahren, konnte aber keinen statistisch signifikanten Unterschied feststellen (Subgruppe mit Baseline-25-Hydroxy-Vitamin-D-Wert < 20 ng/ml: HR: 1,25, 95 % KI 0,84 bis 1,89, n = 1328) [48]. Die beiden anderen Studien untersuchten die Effektivität von Vitamin-D-Supplementation (40 000 IE pro Woche [61] oder einmalig 100 000 IE und dann 20 000 IE pro Woche [62]) hinsichtlich der Veränderung depressiver Symptome bei durchschnittlich 52 bzw. 54 Jahre alten Personen mit Vitamin-D-Mangel. Die Studien fanden nach 6 bzw. 24 Monaten keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vitamin D und Placebo in Bezug auf die Veränderung depressiver Symptome, erhoben mittels Beck Depression Inventory (BDI) bzw. BDI-II (Mittelwertdifferenz [MD]: 0,06, 95 % KI: k. A., p-Wert: 0,93, n = 330 [61] und MD: 0,40, 95 % KI: -0,42 bis 1,22 [selbst berechnet], p-Wert: nicht signifikant, n = 408 [62]).

Demnach liegt in Bezug auf das Auftreten einer Depression bzw. Veränderung depressiver Symptome kein Anhaltspunkt für einen Nutzen durch Vitamin-D-Supplementation im Vergleich zu Placebo vor.

5.5.12 Ergebnisse zu körperlichem Funktionsstatus

Die Effektivität von Vitamin-D-Supplementation auf den körperlichen Funktionsstatus wurde in zwei Studien untersucht (siehe A5.3.9).

Beide Studien beobachteten ihre Teilnehmerinnen und Teilnehmer ein Jahr lang, zeigten aber unterschiedliche Ergebnisse. Die eine Studie analysierte Daten von 90 Personen und verwendete den Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ, 0 = keine Beeinträchtigung bis 100 Punkte = starke Beeinträchtigung), um Symptome zu erfassen, die für Personen mit Vitamin-D-Mangel typisch sind (z. B. Muskelschmerzen, Knochenschmerzen, Gelenkschmerzen und Müdigkeit) [63]. Personen, die Vitamin-D-Supplemente einnahmen, hatten statistisch

signifikant weniger Punkte auf dieser Skala als jene in der Placebogruppe (MD: -5,62, 95 % KI k. A., p-Wert: 0,03) [63]. Die größere Studie verwendete die Physical Activity Scale for the Elderly (PASE), um die körperliche Aktivität und den Health Assessment Questionnaire (HAQ), um die Fähigkeiten in alltäglichen Funktionsbereichen zu erfassen. Weder anhand der PASE noch des HAQ konnte bei 220 Teilnehmerinnen und Teilnehmern eine Veränderung im Vergleich zum Studienbeginn festgestellt werden. Auch die Unterteilung in niedrigdosierte Vitamin-D-Gabe oder hochdosierte Vitamin-D-Gabe versus Placebo zeigte keinen Unterschied (z. B. PASE: Vitamin D3 800 IE vs. Placebo MD: -4,4, 95 % KI -35,5 bis 26,8; Vitamin D3 100 000 IE pro Monat vs. Placebo MD: 13,2 95 % KI -17,8 bis 44,3) [50].

Demnach liegt hinsichtlich einer Veränderung des körperlichen Funktionsstatus ein heterogenes Ergebnis und damit kein Anhaltspunkt für einen Nutzen einer Vitamin-D-Supplementation im Vergleich zu Placebo vor.

5.5.13 Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen

Unerwünschte Ereignisse wurden in 22 der inkludierten Studien berichtet (siehe A5.3.10).

Unerwünschte und schwere unerwünschte Ereignisse traten sowohl in der Interventions- als auch in der Kontrollgruppe auf. 6 Studien erfassten die Anzahl an Personen mit mindestens einem unerwünschten Ereignis. Das Risiko für das Auftreten mindestens eines unerwünschten Ereignisses war in 5 dieser Studien mit insgesamt 1150 Personen in beiden Gruppen ähnlich (RR: 0,91, 95 % KI 0,56 bis 1,48 [64] bis RR: 4,82, 95 % KI 0,24 bis 98,80 [54]), in 1 Studie traten in beiden Gruppen keine unerwünschten Ereignisse auf [63]. Die Anzahl an Personen mit mindestens einem schweren unerwünschten Ereignis wurde in 8 Studien erhoben, wobei 3 von diesen keine Ereignisse berichteten. In den anderen Studien wurde kein Effekt der Supplementierung auf das Risiko für das Auftreten von mindestens einem schweren unerwünschten Ereignis beobachtet (RR: 0,81, 95 % KI 0,18 bis 3,55, n = 208 [65] bis RR: 1,19, 95 % KI 0,76 bis 1,87, n = 203 [66]).

Spezifische unerwünschte Ereignisse wurden hinsichtlich muskuloskelettaler Beschwerden, Nierensteinen und gastrointestinaler Störungen untersucht. Insgesamt wurden diese unerwünschten Ereignisse nur vereinzelt berichtet und traten in beiden Gruppen ähnlich selten auf. Muskuloskelettale Beschwerden kamen mit gleicher Häufigkeit sowohl bei Personen, die Vitamin-D-Supplemente in Kombination mit Kalzium einnahmen als auch bei jenen, die ein Placebo einnahmen, vor (RR: 1,29, 95 % KI 0,19 bis 8,68, n = 80, 1 RCT) [67]. Nierensteine traten nur bei 1 von 748 Personen auf (6 RCTs) [50,65,67-70]. Die Vitamin-D-Dosis variierte von 800 IE täglich bis 40 000 IE pro Woche. In 6 Studien wurden gastrointestinale Störungen berichtet [53,56,60,67,71-73], allerdings mit keinem statistisch signifikanten Unterschied zwischen Interventions- und Kontrollgruppe (RR: 0,74, 95 % KI 0,40 bis 1,36, n = 587 [53] bis RR: 1,06, 95 % KI 0,63 bis 1,79, n = 191 [71]).

Demnach liegt kein Anhaltspunkt für einen Schaden durch Vitamin-D-Supplementation allein oder in Kombination mit Kalzium im Vergleich zu Placebo, keinem Supplement, oder Kalzium vor.

5.6 Landkarte der Beleglage

Die folgende Tabelle 4 zeigt die Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte.

Tabelle 4: Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte

Vergleich	Mortalität	Morbidität										Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Unerwünschte Ereignisse
		Frakturen	Stürze	Diabetes mellitus	Herz-Kreislauf-Erkrankungen	Malignome	Autoimmunerkrankungen	Infektionen	Demenz	Depression	Körperlicher Funktionsstatus		
Vitamin D mit oder ohne Kalzium vs. Placebo, kein Supplement oder Kalzium	⇔	⇔	↑↓	(⇔)	⇔	⇔	-	↑↓	-	⇔	↑↓	-	⇔

↗: Anhaltspunkt für einen Nutzen
 ⇔: kein Anhaltspunkt, Hinweis oder Beleg, homogenes Ergebnis
 (⇔): kein Anhaltspunkt, Hinweis oder Beleg, homogenes Ergebnis; das 95 %-Konfidenzintervall für den relativen Effekt ist so unpräzise, dass weder eine Halbierung noch eine Verdopplung des Effekts ausgeschlossen werden kann
 ↑↓: kein Anhaltspunkt, Hinweis oder Beleg, heterogenes Ergebnis
 -: keine Daten berichtet

6 Ergebnisse: gesundheitsökonomische Bewertung

6.1 Interventionskosten

Die zu prüfende Intervention, eine regelmäßige nicht anlassbezogene Screeninguntersuchung (Bestimmung der Serumkonzentration) auf einen Vitamin-D- / Vitamin-B12-Mangel mittels laborchemischer Untersuchung aus dem Blut und eine darauffolgende Vitaminsubstitution bei diagnostiziertem Vitaminmangel, ist derzeit keine Leistung der gesetzlichen Krankenversicherung in Deutschland [23].

Die Kosten eines möglichen Früherkennungsprogramms (Screening) auf Vitamin-D- / Vitamin-B12-Mangelercheinungen in der älteren Allgemeinbevölkerung in Deutschland können in diesem HTA-Bericht nicht vollständig dargestellt werden, da sie aufgrund fehlender Daten nicht abgeschätzt werden können. Es liegen lediglich Preise für die Bestimmung der Serumkonzentration der Vitamine und die Arzneimittelpreise für die Supplementierung mit Vitamin-D- und Vitamin-B12-Präparaten vor.

Eine Vergütung der laborchemischen Bestimmung von Parametern zur Diagnose eines Vitamin-D- / Vitamin-B12-Mangels erfolgt in Deutschland derzeit nur in medizinisch begründeten Fällen bei entsprechendem klinischen Verdacht auf einen Vitamin-D- / Vitamin-B12-Mangel [34]. Ist dies nicht gegeben, handelt es sich bei der Laborbestimmung um eine individuelle Gesundheitsleistung (IGeL), die von der Patientin / dem Patienten privat gezahlt werden muss.

Ebenso ist die ärztliche Verordnungsfähigkeit und die Vergütung einer Supplementierung von Vitamin-D und Vitamin B12 bei Mangelercheinungen durch die gesetzlichen Krankenversicherungen in Deutschland limitiert [34,74]

Weiterhin müssten die Kosten für die initiale ärztliche Konsultation (Gespräch/Beratung) zur Bestimmung des Vitamin-D-Serumgehalts und die Befundung sowie eventuell weitere Kontrolluntersuchungen bei längerfristiger Supplementierung getragen werden. Bei einer länger andauernden Vitamin-D- / Vitamin-B12-Supplementierung ist davon auszugehen, dass weitere Bestimmungen des Vitamin-D- / Vitamin-B12-Serumgehalts und entsprechende zusätzliche Kosten für die ärztliche Konsultation notwendig sind.

Eine private Leistung der Kosten für die Arztkonsultation mit eingehender Beratung kann basierend auf der Gebührenordnung für Ärzte (GOÄ Nr. 3, 150 Punkte) bei 2,3-fachem Gebührensatz 20,11 € und bei 3,5-fachem Gebührensatz 30,60 € betragen.

Unter der Annahme einer Implementierung eines Früherkennungsprogramms auf Vitamin-D- / Vitamin-B12-Mangel würde die Vergütung aller Kosten sowohl die initialen und folgenden Arztkonsultationen als auch die Bestimmung des Vitamin-D-Serumgehalts durch die

gesetzliche Krankenversicherung in Deutschland im Rahmen einer Vorsorgeleistung (z. B. Gesundheitsuntersuchung) erfolgen. Für die Häufigkeit und Altersgrenzen eines solchen Screenings sowie für die Modalitäten und Algorithmen der nachfolgenden Kontrolluntersuchungen und Supplementierung im Langzeitverlauf liegen keine Informationen vor.

In den folgenden Abschnitten werden separat für Vitamin D und für Vitamin B12 die Preise und Kosten für die Bestimmung des Vitamin-Serumgehalts und die Vitamin-Supplementierung ausgewiesen.

Vitamin D

Ein Liganden-Assay zur Bestimmung des 25-Hydroxy-Cholecalciferol(Vitamin D)-Serumgehalts kann gemäß GOÄ Ziffer 4138 [75] mit 27,98 € pro Untersuchung privat abgerechnet werden. Unter der Annahme der Vergütung durch die gesetzlichen Krankenversicherungen liegt der Vergütungswert gemäß des Einheitlichen Bewertungsmaßstabs (EBM) bei 18,40 € (EBM Ziffer 32413) [76].

Ein einheitliches Vorgehen bei diagnostiziertem Vitamin-D-Mangel liegt zurzeit nicht vor. Zur Prävention von beispielsweise Stürzen und Frakturen rät der Dachverband Osteologie in seiner S3-Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose zu einer Substitution mit 800 bis 1000 IE (25 µg) Vitamin D3 täglich oral [22]. Ähnlich dazu empfiehlt die American Geriatric Society für Erwachsene ab 65 Jahren eine Nahrungsergänzung mit mindestens 1000 IE (25 µg) Vitamin D pro Tag, um das Risiko für Stürze und Frakturen zu reduzieren [18].

Da mehrere Präparate erhältlich sind, werden die Kosten hier beispielhaft für ein gewähltes Präparat dargelegt. Der Apothekenverkaufspreis für 100 Stück (Packungsgröße N3) Vitamin D3 in Tabletten mit einer Dosis von 1000 IE pro Kapsel beträgt laut Roter Liste (Stand Februar 2021) 8,98 € (0,09 € pro Tablette und 1000 IE) [77]. Eine Vergütung durch die gesetzlichen Krankenversicherungen in Deutschland ist zurzeit nur in wenigen begründeten Ausnahmefällen, wie zum Beispiel bei einer manifesten Osteoporose, gegeben, sodass die Patientin oder der Patient die Arzneimittelkosten selbst tragen müssen. Unter der Annahme einer Vitamin-D-Supplementierung über einen Zeitraum von 12 Monaten würden sich basierend auf dem oben genannten Apothekenverkaufspreis Arzneimittelkosten in Höhe von insgesamt 32,78 € für ein Jahr ergeben.

Vitamin B12

Ein Liganden-Assay zur Bestimmung des Vitamin-B12-Serumgehalts kann als IGeL mit 14,57 € (GOÄ Ziffer 4140) pro Untersuchung privat abgerechnet werden. Unter Annahme der Vergütung einer Bestimmung des Vitamin-B12-Serumgehalts durch die gesetzlichen Krankenversicherungen liegt der Vergütungswert bei 4,20 € (EBM Ziffer 32373).

Es können zusätzliche Parameter im Serum bestimmt werden, die in Kombination mit dem Vitamin-B12-Serumgehalt weitere Informationen liefern. Hierunter fallen die Bestimmung von Methylmalonsäure und Holo-Transcobalamin. Eine Bestimmung des Methylmalonsäure-Serumgehalts kann als IGeL mit 52,46 € (GOÄ Ziffer 4210) pro Untersuchung privat abgerechnet werden. Unter Annahme der Vergütung einer Bestimmung des Methylmalonsäure-Serumgehalts durch die gesetzlichen Krankenversicherungen liegt der Vergütungswert bei 51,90 € (EBM Ziffer 32314). Die Bestimmung von Holo-Transcobalamin im Serum kann als IGeL mit 14,57 € gemäß (GOÄ Ziffer 4140) pro Untersuchung privat abgerechnet werden. Derzeit kann diese Leistung nicht nach EBM abgerechnet werden.

In Studien zur Vitamin-B12-Supplementation von älteren Erwachsenen wurde 1000 µg Cyanocobalamin [78] täglich oral über 6 bis 12 Monate eingesetzt, da von einer Resorption von nur 1 bis 2 % (entspricht 10–20 µg) der oral gegebenen Vitamin-B12-Dosis ausgegangen wird. Laut der Deutschen Gesellschaft für Ernährung liegt die Mindestdosis bei 4 µg Cobalamine (Vitamin B12) pro Tag für Erwachsene ab einem Alter von 50 Jahren.

Da mehrere Präparate erhältlich sind, werden die Kosten hier beispielhaft für ein gewähltes Präparat dargelegt. Der Apothekenverkaufspreis für 100 Stück (Packungsgröße N3) Vitamin B12 in Tablettenform mit einer Dosis von 1000 µg Cyanocobalamin [78] pro Tablette beträgt 42,48 € (0,42 € pro Tablette und 1000 µg Cyanocobalamin). Bei einer 12-monatigen Behandlung würden sich basierend auf dem Apothekenverkaufspreis Kosten von insgesamt 155,05 € für ein Jahr ergeben.

6.2 Systematische Übersicht gesundheitsökonomischer Evaluationen

6.2.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Insgesamt wurden 25 Studien als relevant für die weitere Selektion basierend auf den Einschlusskriterien eingestuft. Zwei Studien konnten nicht als Volltext beschafft werden. Von den restlichen 23 Volltextstudien wurden zwei Studien, die die gesundheitsökonomischen Einschlusskriterien (siehe Kapitel A6) erfüllten, eingeschlossen. Beide Studien untersuchten die Kosteneffektivität von Vitamin-D-Screening in der älteren Allgemeinbevölkerung mit nachfolgender Vitamin-D-Supplementation bei diagnostiziertem Mangel. Es konnten keine vollständigen gesundheitsökonomischen Studien zum Screening auf Vitamin-B12-Mangel mit nachfolgender Vitamin-B12-Supplementation identifiziert werden.

6.2.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

Für die Bewertung der Kosteneffektivität eines Vitamin-D-Screenings und nachfolgender Vitamin-D-Supplementation bei diagnostiziertem Mangel wurden zwei Studien [79,80] analysiert. Die Charakteristika der eingeschlossenen Studien sind in Tabelle 56 zusammengefasst. In beiden Studien wurden die gesundheitsökonomischen Folgen des Einsatzes verschiedener Strategien zur Prävention des Sturz- bzw. Hüftfrakturrisikos in der

älteren Allgemeinbevölkerung untersucht. Eine Studie wurde für den Kontext des Versorgungssystems in den USA (Lee et al. 2013) [80] und die andere Studie für den Versorgungskontext in Frankreich (Zarca et al. 2014) [79] durchgeführt.

Lee et al. [80] untersuchten die Kosteneffektivität von Vitamin-D-Screening mit nachfolgender Vitamin-D-Supplementation für ältere Personen im Vergleich zu verschiedenen anderen Strategien einschließlich einer universellen Vitamin-D-Supplementation zur Prävention von Stürzen in der (Community-dwelling) Population in den USA. Hierzu wurde ein Markov-Zustand-Übergangs(englisch: State-Transition)-Modell mit einer Zykluslänge von einem Monat entwickelt und als Kohortensimulation analysiert. Die Population bestand aus Personen kaukasischer Abstammung in den USA im Alter von 65 bis 80 Jahren ohne Stürze in der Vergangenheit. Die Analyse wurde aus der gesamtgesellschaftlichen Perspektive für einen Zeithorizont von 36 Monaten durchgeführt. Es wurden direkte medizinische Kosten, aber keine indirekten medizinischen Kosten inkludiert. Die Autoren rechtfertigten dieses mit der Begründung eines konservativen Vorgehens bei mangelnder Datenlage. Das Indexjahr für die Kosten war 2011. Kosten und Effekte wurden mit 3 % jährlich diskontiert. Es wurde eine Adhärenz von 80 % für die Supplementierung mit Vitamin D und eine Adhärenz von 100 % für das Screening angenommen. Für den Effekt einer Vitamin-D-Supplementation auf den Endpunkt Anzahl von Stürzen wurde im Modell die Risikoreduktion für Stürze herangezogen. Basierend auf den Ergebnissen einer Metaanalyse aus dem Jahr 2011 [81] wurde im Modell ein höheres Risiko für Stürze bei einem Vitamin-D-Mangel modelliert. Weiterhin wurde basierend auf einer Studie aus dem Jahr 2007 [82] angenommen, dass bei einer Vitamin-D-Supplementation das absolute Risiko für Stürze nach 6 Monaten auf das Basisrisiko bei gleichaltrigen Personen ohne Vitamin-D-Mangel sinkt. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) wurde berücksichtigt. Diese Studien zum Effekt von Vitamin D auf die Anzahl von Stürzen, die in der gesundheitsökonomischen Studie eingesetzt wurden, wurden in der Nutzenbewertung des vorliegenden HTA-Berichts nicht eingeschlossen, da sie nicht vollständig den Einschlusskriterien entsprachen.

Die folgenden Strategien wurden in der Studie evaluiert: 1) Kein Screening und keine Vitamin-D-Supplementation; 2) Screening und nachfolgend eine Vitamin-D-Supplementation mit a) 1000 IE täglich bei einer Vitamin-D-Unterversorgung, definiert als 15–25 ng/ml im Serum, b) 2000–4000 IE täglich bei einem Vitamin-D-Mangel, definiert als weniger als 15 ng/ml im Serum; 3) eine universelle Vitamin-D-Supplementation mit 1000 IE täglich ohne vorheriges Vitamin-D-Screening.

Als Schwellenwert für die Kosteneffektivität (Zahlungsbereitschaft) wurden 50 000 US\$ pro gewonnenes Quality-Adjusted Life Year (QALY) angegeben. Allerdings wurden keine inkrementellen Kosten-Effektivitäts-Verhältnisse (IKEV) berichtet, sondern der jeweilige Net Monetary Benefit (NMB) einer jeden Strategie versus Strategie 1 (kein Screening und keine

Supplementation), jeweils getrennt für Frauen und Männer. Eine Validierung des Modells wurde nicht beschrieben. Es wurden deterministische Einweg-Sensitivitätsanalysen und eine probabilistische Sensitivitätsanalyse durchgeführt.

Zarca et al. [79] untersuchten die Kosteneffektivität von Vitamin-D-Screening mit nachfolgender Vitamin-D-Supplementation im Vergleich zu verschiedenen anderen Strategien einschließlich einer universellen Vitamin-D-Supplementation zur Prävention von Hüftfrakturen (nach einem Sturz) bei älteren Personen im Alter von 65 Jahren und älter in Frankreich. Hierzu wurde ein Markov-Zustand-Übergangs-Modell mit einer Zykluslänge von drei Monaten entwickelt und als Mikrosimulation (Monte-Carlo-Simulation mit 10 000 Simulationen) analysiert. Die Population waren Personen in Frankreich im Alter von 65 Jahren und älter ohne Hüftfrakturen in der Vergangenheit. Die Analyse wurde aus der Perspektive des nationalen Gesundheitssystems (gesetzliche Krankenversicherungssystem) für einen lebenslangen Zeithorizont durchgeführt. Es wurden direkte medizinische Kosten inkludiert. Das Indexjahr für die Kosten wurde nicht explizit berichtet, jedoch wurde für die stationären Kosten basierend auf DRG das Indexjahr 2012 genannt. Kosten und Effekte wurden mit 3 % jährlich diskontiert. Es wurde eine Adhärenz von 50 % für die Supplementierung mit Vitamin D und eine Adhärenz von 100 % für das Screening angenommen. Für den Effekt einer Vitamin-D-Supplementation wurde im Modell die Risikoreduktion für Hüftfrakturen herangezogen. Basierend auf den Ergebnissen von Metaanalysen aus den Jahren 2009 und 2021 [83,84] wurde im Modell ein erhöhtes Risiko für Hüftfrakturen bei einem Vitamin-D-Mangel modelliert. Weiterhin wurde berichtet, dass bei einer Vitamin-D-Supplementation das Risiko für Hüftfrakturen entsprechend dem Serumgehalt an Vitamin D sinkt. Es ist jedoch nicht vollständig transparent berichtet, wie diese Reduktion modelliert wurde. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) wurde berücksichtigt. Die Metaanalysen, aus welchen die Effektschätzer für die Prävention von Frakturen von Vitamin-D-Supplementation in dieser gesundheitsökonomischen Studie eingesetzt wurden, enthielten zum großen Teil Studien, die nicht vollständig den Einschlusskriterien der Nutzenbewertung des vorliegenden HTA-Berichts entsprachen.

Die folgenden Strategien wurden in der Studie evaluiert: 1) kein Screening und keine Vitamin-D-Supplementation (Referenzstrategie); 2) eine universelle Vitamin-D-Supplementation ohne vorheriges Vitamin-D-Screening und ohne Vitamin-D-Kontrolle im Follow-up; 3) eine universelle Vitamin-D-Supplementation ohne vorheriges Vitamin-D-Screening, aber mit Vitamin-D-Kontrolle im Follow-up (alle 3 Monate) und Anpassung der Behandlung; 4) Screening und nachfolgend eine Vitamin-D-Supplementation mit 100 000 IE a) bei einer Vitamin-D-Unterversorgung zwei bis drei Mal und b) bei einem Vitamin-D-Mangel vier Mal mit jeweils einem Abstand von zwei Wochen zwischen den Behandlungen. In beiden Gruppen wurde danach weiter behandelt mit 100 000 IE alle 3 Monate. In den Strategien 3) und 4) wurde angenommen, dass eine Kontrolle und Adaptation der Behandlung über maximal zwei

Zyklen vor Erreichen des optimalen Serumlevels erfolgt und nachfolgend eine Behandlung alle 3 Monate bis zum Tod durchgeführt wird.

Es wurde kein Schwellenwert für die Kosteneffektivität (Zahlungsbereitschaft) angegeben. Das Modell wurde sowohl auf Face Validity geprüft als auch intern und extern validiert. Es wurden deterministische Einweg-Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

6.2.3 Ergebnisse gesundheitsökonomischer Evaluationen

Die Ergebnisse der gesundheitsökonomischen Evaluationen der beiden eingeschlossenen Studien zum Vitamin-D-Screening mit nachfolgender Supplementation zur Prävention von Stürzen und Frakturen bei älteren Personen sind in Tabelle 61 zusammengefasst.

Die gesundheitsökonomische Evaluation für den US-amerikanischen Kontext (Lee et al. 2013 [80]), welche verschiedene Vitamin-D-Supplementationsstrategien einschließlich einer Strategie mit vorherigem Screening zur Prävention von Stürzen in der älteren Bevölkerung untersuchte, berichtete die nachfolgenden Ergebnisse zur Kosteneffektivität im Vergleich zu keiner Vitamin-D Supplementation. Für Frauen im Alter von 65–80 Jahren wurde ein NMB von 224 US\$ [225,77 € für Index-Jahr 2020] (bei Gesamt-Nettokosten von 112,82 US\$ [113,71 €] und Gesamt-Nettonutzen von 0,007 QALY) für ein Vitamin-D-Screening mit nachfolgender Vitamin-D-Supplementation und ein NMB von 189 US\$ [190,5 €] (bei Gesamt-Nettokosten von 51,44 US\$ [51,85 €] und Gesamt-Nettonutzen von 0,005 QALY) für die universelle Vitamin-D-Supplementation berichtet. Für Männer im Alter von 65–80 Jahren wurde ein NMB von 298 US\$ [300,35 €] (bei Gesamt-Nettokosten von 105,46 US\$ [106,29 €] und Gesamt-Nettonutzen von 0,008 QALY) für ein Vitamin-D-Screening mit nachfolgender Vitamin-D-Supplementation und ein NMB von 260 US\$ [262,05 €] (bei Gesamt-Nettokosten von 52,55 US\$ [52,97 €] und Gesamt-Nettonutzen von 0,006 QALY) für die universelle Vitamin-D-Supplementation berichtet.

Aus den berichteten Daten der Studie lässt sich das jeweilige IKEV im Vergleich zur nächsten nicht dominierten Strategie berechnen. Die Strategie „universelle Vitamin-D-Supplementation“ im Vergleich zu „keine Supplementation“ führte bei Frauen im Alter von 65–80 Jahren zu einem IKEV von 10 288 US\$ [10 369 €] pro gewonnenes QALY. Die Strategie „Screening mit nachfolgender Vitamin-D-Supplementation“ im Vergleich zur Strategie „universelle Vitamin-D-Supplementation“ erzielte bei Frauen im Alter von 65–80 Jahren ein IKEV von 30 690 US\$ [30 933 €] pro gewonnenes QALY. Die IKEVs für dieselben Strategien und Vergleiche liegen in der Population der Männer im Alter von 65–80 Jahren bei 8758 US\$ [8827 €] pro gewonnenes QALY und 26 455 US\$ [26 664 €] pro gewonnenes QALY.

Die Autorinnen und Autoren schlussfolgern, dass ein bevölkerungsbezogenes Screening mit nachfolgender Vitamin-D-Supplementation im Fall von diagnostizierten Mangelerscheinungen bei älteren Frauen und Männern (Alter 65 bis 80 Jahre) kaukasischer Abstammung in den

USA am effektivsten (hinsichtlich der Reduktion von Stürzen) ist und unter der Annahme eines Schwellenwertes von 50 000 US\$ pro gewonnenes QALY auch kosteneffektiv sein könnte.

Die gesundheitsökonomische Evaluation für den französischen Versorgungskontext (Zarca et al. 2014 [79]), welche verschiedene Vitamin-D-Supplementationsstrategien einschließlich einer Strategie mit vorherigem Screening zur Prävention von Hüftfrakturen in der älteren Bevölkerung untersuchte, berichtete die nachfolgenden Ergebnisse zur Kosteneffektivität. Für die Strategie „universelle Vitamin-Supplementation mit einer Kontrolle im Follow-up“ im Vergleich zur Strategie „keine Vitamin-D-Supplementation“ wurde ein IKEV von 5219 € pro gewonnenes QALY und für Strategie „Screening mit nachfolgender Vitamin-Supplementation“ im Vergleich zur Strategie „universelle Vitamin-Supplementation mit einer Kontrolle im Follow-up“ ein IKEV von 9104 € pro gewonnenes QALY berichtet.

Werden jedoch die angegebenen absoluten Nettokosten und Nettoeffekte in Tabelle 2 der Publikation zur Berechnung der IKEVs herangezogen, so würden sich hieraus IKEVs 5183 € pro gewonnenes QALY für die Strategie „universelle Vitamin-Supplementation mit einer Kontrolle im Follow-up“ im Vergleich zur Strategie „keine Vitamin-D-Supplementation“ und 4916 € pro gewonnenes QALY für die Strategie „Screening mit nachfolgender Vitamin-Supplementation“ im Vergleich zur Strategie „universelle Vitamin-Supplementation mit einer Kontrolle im Follow-up“ berechnen.

Im Vergleich zur Strategie „keine Vitamin-D-Supplementation“ errechnet sich aus den in der Studie angegebenen Daten (Tabelle 2 in der Publikation) ein geringeres IKEV für die Strategie „Screening mit nachfolgender Vitamin-Supplementation“. Somit wäre die Strategie „universelle Vitamin-Supplementation mit einer Kontrolle im Follow-up“ erweitert dominiert und sollte eliminiert werden. Die Strategie „Screening mit nachfolgender Vitamin-Supplementation“ im Vergleich zu „keine Vitamin-D-Supplementation“ würde dann ein IKEV von 5116 € pro gewonnenes QALY erzielen. Hierfür spricht ebenfalls die Darstellung der Cost-Effectiveness-Acceptability-Curve (CEAC), in der die Strategie „Screening mit nachfolgender Vitamin-Supplementation“ im Vergleich zu „universelle Vitamin-Supplementation mit einer Kontrolle im Follow-up“ auch bei einer Zahlungsbereitschaft unterhalb von 5000 € pro QALY eine höhere Wahrscheinlichkeit aufweist, kosteneffektiv zu sein. Es ist somit anzunehmen, dass ein Fehler in den berichteten inkrementellen Werten und somit auch im angegebenen IKEV in der Publikation vorliegt.

Die Autorinnen und Autoren schlussfolgern, dass ein bevölkerungsbezogenes Screening mit nachfolgender Vitamin-D-Supplementation bei diagnostizierten Mangelerscheinungen bei älteren Frauen und Männern ab einem Alter von 65 Jahren in Frankreich zur Prävention von Hüftfrakturen am effektivsten und kosteneffektiv sein könnte. Sie berichten weiterhin, dass für Gesellschaften mit einem Schwellenwert von 20 000 € pro gewonnenes QALY oder höher die Wahrscheinlichkeit, dass diese Strategie kosteneffektiv ist, bei 100 % liegt.

Zusammenfassend wurde in beiden eingeschlossenen Studien berichtet, dass ein bevölkerungsbezogenes Screening auf Vitamin-D-Mangel bei älteren Frauen und Männern (ab einem Alter von 65 Jahren) und eine nachfolgende Vitamin-Supplementation nach diagnostizierten Vitamin-D-Mangelercheinungen zur Prävention von Stürzen oder Hüftfrakturen unter den in den Studien gemachten Annahmen und zur Modellierung eingesetzten Evidenzdaten zum Nutzen einer Vitamin-Supplementation kosteneffektiv sein könnte. Jedoch stammen die Effektschätzer für den Nutzen einer Vitamin-D-Supplementation aus Studien und Metaanalysen von Studien, die zum einen mehr als zehn Jahre alt sind und zum anderen nicht vollständig den Einschlusskriterien des vorliegenden HTA-Berichts entsprechen.

6.2.4 Berichtsqualität und methodische Qualität

Die Bewertung der Berichtsqualität der berücksichtigten gesundheitsökonomischen Studien orientiert sich an den Kriterien der Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) [35].

Dem CHEERS Statement folgend erreicht die Studie von Lee et al. [80] 83 % und die Studie von Zarca et al. [79] 71 % der erreichbaren Punkte berechnet aus der Anzahl der erfüllten Kriterien im Verhältnis zu allen relevanten Kriterien.

In der Studie von Lee et al. [80] finden sich teilweise Lücken in der Berichterstattung. So wird das ausgewählte Modell zwar hinreichend beschrieben und grafisch dargestellt, aber die Auswahl des Modells und die Darstellung nicht begründet. Das Gleiche gilt für die gewählte Perspektive, Zykluslänge und Diskontierungsrate; diese werden zwar genannt, aber der Grund für die Wahl wird nicht angegeben. Des Weiteren fehlen die absoluten Angaben zu Gesamtnettokosten und -Effekten in den Ergebnissen. Lee et al. [80] präsentieren lediglich inkrementellen Nutzen und Kosten der Subgruppen (Männer und Frauen) im Vergleich zu keiner Vitamin-D-Supplementation. Eine Validierung des Modells wurde nicht aufgeführt.

Als weitere Limitationen der Studie ist Folgendes anzuführen: Es wurden keine Werte für die alters- und geschlechterspezifische Prävalenz von Vitamin-D-Mangelercheinungen in der Zielpopulation in den USA angegeben. Es wurde nicht berichtet, ob die Wahrscheinlichkeit für einen Sturz in den Subgruppen mit Vitamin-D-Mangelercheinungen spezifisch berücksichtigt wurde. Angegeben sind nur durchschnittliche alters- und geschlechtsspezifische Wahrscheinlichkeiten für Stürze, unabhängig vom Vitamin-D-Serum-Level. Es ist unklar, ob das Screening einmalig durchgeführt wurde. Es wurde nicht berichtet, wie dieses im Detail umgesetzt wurde (z. B. einmaliges Screening bei Alter von x Jahren). Darüber hinaus wurde keine Mortalität bedingt durch einen Sturz berücksichtigt.

Auffallend in der Studie von Zarca et al. [79] ist eine teilweise unvollständige Berichterstattung und unkonventionelle Platzierung der Elemente der Berichterstattung. So wird die Studienpopulation nur unzureichend in der Einleitung, aber nicht explizit in den Methoden

beschrieben und die Annahmen für das Modell werden nicht in den Methoden aufgeführt, sondern lediglich in der Diskussion unzureichend beschrieben und diskutiert. Es fehlt eine Beschreibung der Methoden zur Erhebung der Nutzwerte, diese werden lediglich in einer Tabelle mit Quellenangabe aufgeführt. Des Weiteren wird zwar die Modellauswahl, die Modellstruktur, der Zeithorizont, die Diskontierung und die Sensitivitätsanalysen beschrieben, aber ihre Auswahl nicht begründet. Kosten, die in das Modell einfließen, werden in Euro angegeben, aber es wird keine Information zu Umrechnungen und Indexjahr (inkl. Inflation) gegeben. Auch führen Zarca et al. [79] die Methoden der Modellvalidierung zwar auf, aber berichten die Ergebnisse der Modellvalidierung nur lückenhaft.

Als weitere Limitationen der Studie ist Folgendes anzuführen: Unter anderem sind die Angaben zu den gewählten Verteilungen der Parameter in der Mikrosimulation unvollständig. Die absoluten Angaben zu den Gesamtnettokosten und -effekten für die dominierte Strategie „universelle Vitamin-D-Supplementation ohne Kontrolle im Follow-up“ werden nicht berichtet. Es ist außerdem aufgrund der angegebenen absoluten Werte für die Gesamtnettokosten und -effekte der anderen (nicht dominierten) Strategien davon auszugehen, dass die berichteten inkrementellen Werte und IKEVs in der Publikation (siehe Ausführung im Kapitel 6.2.3) fehlerhaft berichtet sind. Es ist unklar, ob das Screening einmalig durchgeführt wurde. Es wurde nicht berichtet, wie dieses im Detail umgesetzt wurde (z. B. einmaliges Screening bei Alter von x Jahren). Des Weiteren wurde nicht angegeben, wie Vitamin-D-Unterversorgung bzw. -Mangel definiert wurde. Ebenfalls fehlt die Angabe zur Dosis der Vitamin-D-Supplementation in den Strategien der universellen Vitamin-D-Supplementation (Strategie 2 und 3).

6.2.5 Übertragbarkeit

In den zwei eingeschlossenen Studien [79,80] werden ausschließlich die gesundheitsökonomische Auswirkung eines Screenings auf Vitamin-D-Mangel oder -Unterversorgung mit nachfolgender Vitamin-D-Supplementation im Vergleich zu Strategien mit Vitamin-D-Supplementation ohne vorheriges Screening untersucht. Dabei wird in beiden Studien als medizinischer Nutzenparameter für die Vitamin-D-Supplementation ausschließlich die Reduktion von Stürzen bzw. Hüftfrakturen herangezogen. Dementsprechend bilden die Fragestellungen der vorliegenden Studien die Fragestellungen des HTA-Berichts nur teilweise ab. Des Weiteren wurden für die Effektschätzer des Nutzens einer Vitamin-D-Supplementation Daten aus Studien inkludiert, die nicht vollständig der Einschlusskriterien des vorliegenden HTA-Berichts entsprechen, etwa bezüglich der Studienpopulation. Zum Beispiel wurden auch Studien eingeschlossen, in denen die 25-Hydroxy-Vitamin-D-Serumkonzentration entweder gar nicht oder nur für einen kleinen Teil der teilnehmenden Personen zu Studienbeginn erhoben wurde. Außerdem wurden Studien eingeschlossen, in denen ein Großteil der Teilnehmerinnen und Teilnehmer bereits eine Fraktur oder Stürze erlitten oder Erkrankungen wie Herzinsuffizienz oder Schlaganfall bestanden hatten. In der

Nutzenbewertung des vorliegenden HTA-Berichts wurden diese Studien ausgeschlossen. Aus der Bewertung der Studien, die in dem vorliegenden HTA-Bericht eingeschlossen werden, konnte basierend auf den Einschlusskriterien kein Anhaltspunkt für einen Nutzen von Vitamin-D-Supplementation auf die Prävention von Stürzen oder Hüftfrakturen gefunden werden.

Weitere Einschränkungen hinsichtlich der Übertragbarkeit ergeben sich dadurch, dass eine Studie für den gesundheitsökonomischen Kontext in den USA durchgeführt wurde. Die Übertragbarkeit auf Deutschland ist wegen des unterschiedlichen US-amerikanischen Versorgungskontexts fraglich.

Die Studie von Zarca et al. [79] wurde für eine Population und den gesundheitsökonomischen Kontext in Frankreich durchgeführt. Im Vergleich zu Deutschland kann die Übertragbarkeit der Ergebnisse aufgrund anderer epidemiologischer, demografischer und sozioökonomischer Parameter limitiert sein. Darüber hinaus können unterschiedliche Vergütungssysteme, Unterschiede in den (Screening-) Testkosten, Vitamin-D-Behandlungskosten und insbesondere in der Vergütung der stationären Versorgung bei Frakturen der Hüfte einen Einfluss auf die inkrementellen Kosten-Effektivitäts-Verhältnisse der untersuchten Strategien haben. Allerdings zeigten die Sensitivitätsanalysen der Studie, dass die Ergebnisse zur Kosteneffektivität relativ robust sind. Mit einer signifikanten Änderung in der Kosteneffektivität ist basierend auf den Sensitivitätsanalysen ausschließlich bei einer drastischen Erhöhung der Vitamin-D-Behandlungskosten oder einer Reduktion im Behandlungseffekt zu rechnen. Da in der Nutzenbewertung des vorliegenden HTA-Berichts kein Anhaltspunkt für einen Nutzen von Vitamin-D-Supplementation bei bestehendem Mangel auf die Prävention von Stürzen und Frakturen gefunden werden konnte, ist auch die Übertragbarkeit der eingeschlossenen gesundheitsökonomischen Studien fraglich.

7 Ergebnisse: Ethische, soziale, rechtliche und organisatorische Aspekte

7.1 Ergebnisse zu ethischen Aspekten

Auf Basis der überarbeiteten sokratischen Methode nach Hofmann et al. [39] identifizierten wir ethisch relevante Aspekte in Bezug auf die Zielgruppe, die präventive Screeninguntersuchung sowie die mit den durch die Prävention zu vermeidenden Mangelerscheinungen in Zusammenhang stehenden Bedenken. Es wurden folgenden Aspekte analysiert: 1. die ethischen Herausforderungen der Durchführung einer präventiven Screeninguntersuchung mittels laborchemischer Blutuntersuchung, um Vitaminmangel frühzeitig zu entdecken und so damit assoziierte Beschwerden und Erkrankungen aus der Perspektive der Patientenzielgruppe vorzubeugen; 2. die Vergleichsintervention (Unterlassen von präventivem Screening) sowie 3. die ethische Herausforderung bezüglich der Entscheidung, ob präventives Screening gegenüber dem Unterlassen desselben gerechtfertigt sei.

In der orientierten Literaturrecherche konnte keine Literatur identifiziert werden, die ethische Aspekte zur übergeordneten Fragestellung, welche die Screeninguntersuchung sowie die anschließende Substitution bei Vitaminmangel umfasst, beleuchtet. Aus diesem Grund werden generelle ethisch relevante Aspekte zur präventiven Screeninguntersuchung vorangestellt, die sich auf Vitamin-D- / Vitamin-B12-Mangel anwenden lassen. Generell kann Screening nach der daraus abzuleitenden Evidenz und nach Invasivität ethisch beurteilt werden. Sollte diese nicht als Teil der Routine-Blutuntersuchung, also ohne zusätzliche invasive Belastung, erfolgen, rückt für die ethische Beurteilung durch den zusätzlich invasiven Eingriff die Sinnhaftigkeit für die Früherkennung von Krankheit in den Vordergrund. Dies gilt umso mehr bei symptomfreien Personen. Die ethische Rechtfertigung richtet sich an den Fragen aus, inwiefern die Behandlung im präsymptomatischen Grenzstadium den Verlauf und die Prognose einer Krankheit beeinflussen kann [85]. Sie richtet sich im Fall von präventivem Screening auf Vitamin-D- / Vitamin-B12-Mangel also daran aus, ob das Screening und gegebenenfalls die Supplementierung des Mangels ernsthafte Folgen der Erkrankung verhindern können oder nicht. Des Weiteren wird ins Feld geführt, dass auch wenn generelles präventives invasives Screening für eine weite Population nicht gerechtfertigt sei, dies für eine eingeschränkte Population (z. B. 65–80 Jahre) dann wichtig sein kann, wenn diese Population ein erhöhtes Risiko für die zu erwartende Krankheit aufweist [85].

7.1.1 Identifizierte ethische Aspekte

Ethik macht keine fachliche Nutzenbewertung (für diese siehe Abschnitte 4 und 5), doch gibt es begriffliche Überschneidungen zum Prinzip der Benefizienz [86], i. e. des Wohltuns (bzw. der Wohltätigkeit), das sich auf gesundheitliches Handeln bezieht. Was das Beste im Interesse der behandelten Personen ist, wird im Sinne der Benefizienz aus ärztlicher, aber auch objektiv belegbar wissenschaftlicher Sicht bewertet. Benefizienz kann im Konflikt mit der

Patientenautonomie (siehe Abschnitte 5.4) der (zurechnungsfähigen) Behandelten stehen. Denn innerhalb der Patientenautonomie bleibt es möglich, sich gegen die ärztlichen Handlungsempfehlungen zu entscheiden. So bezieht sich die ethische Bewertung von generellem präventivem invasivem Screening einer symptomfreien Population – mit gegebenenfalls erhöhtem Risiko bei Vitamin-D- / Vitamin-B12-Mangel und daraus folgender möglicher Krankheitslast – auf das Spannungsfeld zwischen der Patientenautonomie, der Benefizienz, aber auch möglicher (ärztlicher) Bevormundung.

Konkret fanden sich in der orientierten Literaturrecherche keine Studien, die explizit über ethische Aspekte von präventiven Screenings im Zusammenhang mit Vitamin-D- oder Vitamin-B12-Mangel berichteten. Eine detaillierte tabellarische Darstellung der analysierten eingeschlossenen Studien für den Bereich Ethik findet sich in Abschnitt A7.1.2 (Tabelle 64).

Die erste zielgruppenbezogene Herausforderung aus ethischer Perspektive betrifft die Krankheitslast sowie die Frage, inwieweit die Zielgruppe von der Technologie profitiert oder nicht.

Krankheitslast

Da die Zielgruppe für diesen Bericht als symptomfreie +50-Jährige-Population definiert ist, ist die subjektive Krankheitslast von Vitamin-D- / Vitamin-B12-Mangel aufgrund der Symptomfreiheit nicht evident. Ebenso wenig besteht eine altersbedingte Vulnerabilität *per se* bei symptomfreien Personen ohne subjektive Krankheitslast, die sich auf die gesamte Zielpopulation ausdehnen ließe. So argumentieren z. B. Ayalon et. al. [87], dass Vulnerabilität, Hilflosigkeit und Fragilität nicht generell dem chronologischen Alter zugeschrieben werden können, ohne sich dem Vorwurf von „Ageism“ stellen zu müssen. Es handle sich auch bei der älteren Population bezüglich Gesundheit sowie ihrer Rolle in der Gesellschaft um eine extrem heterogene Gruppe. Darüber hinaus sei der Alterungsprozess in sich selbst hoch diversifiziert und kontextabhängig. Trotzdem zeigen zahlreiche Studien ein erhöhtes Risiko von Vitamin-D- oder Vitamin-B12-Mangel von über 65-bis-80-Jährigen und stellen diesen mit einem möglichen negativen Gesundheitsverlauf in Verbindung (siehe auch 6.2.3). In der Folge werden die ethischen Aspekte kontextsensibel im Spannungsfeld zwischen Verallgemeinerbarkeit und bedingter Betroffenheit reflektiert.

Malefizienz oder Nichtschädigung

Bei symptomfreien Personen besteht zunächst keine ethische Notwendigkeit einer Behandlung zur Schadensvermeidung. Im Gegenteil, das Recht auf menschliche Unversehrtheit oder Nichtschädigung erfordert es, dass eine invasive Behandlungsintervention mit dem Wohltun / der Benefizienz begründet wird. Das Ziel einer invasiven Screeninguntersuchung, um mittels laborchemischer Blutuntersuchung mögliche Vitaminmangelzustände frühzeitig zu identifizieren und damit assoziierte Beschwerden und Erkrankungen vorbeugen zu können, betrifft die **Patientenautonomie** (siehe auch 5.4 und

5.5). Diese bezieht sich auf die Freiwilligkeit sowie die informierte Einwilligung, ob ein Screening auf mögliche Mangelercheinungen gemacht werden soll, die Aufklärung über den Nutzen der Intervention und über möglichen Konsequenzen (Folgeuntersuchungen, Kosten). Aus ethischer Sicht muss darüber hinaus die subjektive Vorstellung von Wohltun der betroffenen Person mit einbezogen werden, indem die Konsequenzen für persönliches Handeln berücksichtigt und im Sinne der Entscheidungsautonomie ein Opt-out eine gleichwertige Handlungsoption ist [39]. Obwohl ein Opt-out aus Patientenperspektive immer möglich ist, müsste diese Option verstärkt kommuniziert werden, würde ein generelles Screening auf Vitaminmangel aufgrund von chronologischem Alter zur Normalität. Aus ethischer Sicht hat die Freiwilligkeit der individuellen Patientenautonomie einen hohen Stellenwert, die es bestmöglich zu schützen gilt.

Aus ethischer Perspektive kann auch argumentiert werden, dass es ein Zeichen von Fürsorge und Verantwortung für den eigenen Gesundheitszustand ist, einem möglichen Vitaminmangel und dadurch möglicher Krankheit vorzubeugen. Diese Auswirkung von präventivem Screening auf die Patientenrolle wird in der untersuchten Literatur nicht besprochen. Jedoch wurde im Rahmen der Bürgerinterviews (siehe Abschnitt 8) erwähnt, dass Screening einen Effekt auf Therapietreue und Gesundheitsbewusstsein haben könnte, weil die Personen Kenntnis über ihren Blutbefund erlangen, der ihr Verhalten beeinflussen könnte. Andererseits kann nicht abschließend gesagt werden, ob eher Personen mit gesteigertem Gesundheitsbewusstsein Screening in Anspruch nehmen. Der Patientenrolle der Selbstfürsorge steht gegenüber, dass gleiche Zugangschancen zum Gesundheitssystem ermöglicht werden. Auch wenn bei Inanspruchnahme von kostenlosen Gesundheitsuntersuchungen keine sozioökonomischen Unterschiede festgestellt werden konnten (siehe 7.2.3), bestehen soziale Ungleichheiten schon beim Zugang zum Gesundheitssystem, die sich wiederum auf gesundheitliche Ungleichheit auswirken und damit vorhandene Vulnerabilitäten verstärken [88,89].

Ethische Herausforderung bezüglich des Screenings und der Supplementierung bei Vitamin-D- / Vitamin-B12-Mangel

Die ethischen Herausforderungen bezüglich des Screenings und der Supplementierung betreffen eine Reihe von Unsicherheiten, die sich wie folgt zusammenfassen lassen:

Wie bei den Ergebnissen zu sozialen Aspekten genauer ausgeführt wird, besteht Unschärfe in Bezug auf die Diagnostik [2], und es mangelt an einheitlichen Grenzwerten zur Bestimmung von Vitaminmangel nach einem Screening. Daraus ergibt sich das ethische Problem, dass sich Unsicherheiten wechselseitig verstärken, diese nicht der Benefizienz zuträglich sind und im Arzt-Patienten-Verhältnis kommuniziert werden müssen.

Unsicherheiten bestehen auch in Bezug auf Evidenz und Wirksamkeit von Supplementierung. Wie in der Nutzenbewertung (siehe Abschnitte 4 und 5) detailliert ausgeführt wird, ist für

keine der Folgekrankheiten, die mit Vitamin-D / Vitamin-B12-Mangel in Zusammenhang stehen, ein eindeutiger Nutzen, aber auch kein Schaden durch Supplementierung ableitbar. In Abschnitt 4 wird genauer auf den Punkt der heterogenen Datenlage eingegangen. Aus ethischer Perspektive ist daher nicht klar, auf welcher Grundlage eine Empfehlung für Vitaminsupplementierung ausgesprochen werden soll. Es ist zu überprüfen, ob hier neben gesundheitlichen auch wirtschaftliche Interessen eine Rolle spielen.

Aufgrund eines statistisch erhöhten Risikos bei einer Bevölkerung ab 65 Jahren und der Bandbreite möglicher Krankheiten, die aus einem Mangel entstehen können (siehe Abschnitt 4 und 5 sowie 6.2.3), kann trotz eines präventiven Screenings auf Vitaminmangel für ein bestimmtes Individuum nicht gezielt vorhergesagt werden, welche der Krankheiten sich entwickeln. Zudem ist aus der bloßen Höhe eines Risikos noch nicht seine Beeinflussbarkeit ableitbar [88]. Vitamin-D- oder Vitamin-B12-Mangel kann eine von vielen Mangelerscheinungen sein, aus denen sich mögliche Folgeerkrankungen entwickeln. Da es darüber hinaus unterschiedliche Subtypen dieser Krankheiten gibt und weil Personen aufgrund ihrer biologisch-genetischen, epigenetischen und sozioökonomischen Verfasstheit unterschiedliche Risiken haben zu erkranken, bleibt eine die Ganzheitlichkeit der Person einbeziehende Behandlung wichtig. Prädikativ genetische Diagnostik in Verbindung mit molekularbiologischen Markern und der Stratifizierung von Personen in Untergruppen, die bestimmen können, welche Medikamente für welche Patientinnen und Patienten passen, gehören zu diesen personalisierten medizinischen Maßnahmen [88]. Demnach kann die zusätzliche Berücksichtigung der personalisierten Krankheitsgeschichte dazu beitragen, Risikofaktoren und Folgekrankheiten besser einzugrenzen als generelle präventive Maßnahmen. Aus ethischer Sicht sind ein verantwortliches Arzt-Patienten-Verhältnis und die Berücksichtigung des subjektiven Verständnisses von Wohltun für die betroffene Person maßgeblich. Die eingeschränkte generelle Vorhersagekraft der laborchemischen Blutuntersuchung in Bezug auf mögliche Folgeerkrankungen spricht demnach eher für eine individuelle medizinische Betreuung, bei der das Risiko für eine bestimmte Krankheit mit möglichen Mangelerscheinungen früh in Beziehung zum allgemeinen Gesundheitszustand von Personen gesetzt werden kann.

Mögliche strukturelle ethische Herausforderungen betreffen die Beziehung zwischen dem Fachpersonal der Gesundheitsberufe. Besondere Herausforderungen für die Beziehung zwischen dem Fachpersonal der Gesundheitsberufe durch präventives Screening ist nicht zu erwarten, wenn dadurch kein zusätzlicher invasiver Eingriff, Kosten oder Zeit in Anspruch genommen werden, d. h. die Prävention freiwillig und Teil einer autonomen Entscheidung der betroffenen Person sowie Teil der bezahlten Routineblutuntersuchung ist. Dabei müssen die Konsequenzen für ärztliche Entscheidungen und persönliches Handeln transparent berücksichtigt werden, um die Entscheidungsautonomie nicht negativ zu beeinflussen.

Im Gegenzug ist es zumindest vorstellbar, dass bei symptomfreien Personen präventive Screeninguntersuchungen als Zusatzleistungen, die für die Betroffenen eine zusätzliche finanzielle Belastung darstellen, so sie privat verrechnet würden, ärztlich befürwortet werden. Diese Befürwortung könnte unabhängig vom tatsächlichen individuellen Risiko bei älteren Personen nur nach chronologischem Alter bewertet und gegebenenfalls nicht gerechtfertigt sein, sondern eine Übervorteilung bedeuten. In der untersuchten Literatur gibt es jedoch für diese Vorgehensweise keinen Hinweis.

Ethische Aspekte, die Vergleichsintervention (keine Screeninguntersuchung) betreffend

In der unter ethischen Aspekten identifizierten Literatur gab es keine ethische Auseinandersetzung bezüglich Supplementierung ohne vorhergehendes Screening, jedoch Hinweise zur präventiven Supplementierung. Da Vitamin-D-Supplementierung in empfohlenen Dosen (siehe Abschnitt 1.2) als gesundheitlich unbedenklich gilt und ein Nutzen für manche Endpunkte aufgrund unzureichender Evidenz nicht ausgeschlossen werden kann, kann auch die Supplementierung ohne vorhergehendes Screening als ethisch unbedenklich betrachtet werden. Lediglich die finanzielle Aufwendung ohne eine nachweisliche Verbesserung des Wohltuns durch die Supplementierung stellt für finanziell benachteiligte Gruppen wiederum einen möglichen Schaden dar.

So die Bewertung aus unterschiedlichen fachlichen Perspektiven in diesem Bericht übereinstimmt, dass Vitamin-Supplementierung ohne vorhergehendes Screening unabhängig von einem bestehenden Mangel in niedriger Dosierung keinen Schaden für die Betroffenen bedeutet, ist aus Sicht der Malefizenz Supplementierung ohne Screening dem Screening vorzuziehen.

Ethische Aspekte bezüglich der Bewertung der Entscheidung: Präventives Screening oder Unterlassen des Screenings

Ob aus ethischer Sicht ein präventives Screening befürwortet werden kann, um bei älteren symptomfreien Personen das Risiko zu bestimmen, mangelbedingt Folgeerkrankungen zu entwickeln, steht im Begründungszusammenhang mit der Benefizienz sowie forschungsethischen Aspekten. Auch zu diesem Begründungszusammenhang findet sich in der untersuchten Literatur keine direkte Positionierung. Darüber hinaus müssen die Bewertungen aus unterschiedlichen Perspektiven (Nutzenbewertung 5.5 und 4.5, gesundheitsökonomische Bewertung 6.2 und soziale Aspekte 7.2) hinzugezogen werden.

Aus wissenschaftsethischer Perspektive kann, aufgrund der Heterogenität der Evidenz der analysierten Artikel, keine Entscheidung für oder gegen einen invasiven Eingriff (Screening zur laborchemischen Blutuntersuchung) in Relation zur Vorhersagekraft der zu erwartenden Erkrankung durch Vitamin-D- / Vitamin-B12-Mangel gefällt werden.

Auch Metastudien [90,91] bestätigen die Heterogenität der Studien über den Nutzen von Vitamin-D-Supplementierung. Daraus kann nur sehr eingeschränkt ein Wohltun durch Vitamin-D-Supplementierung argumentiert werden. Die nicht eindeutige Datenlage stellt zusammen mit den zuvor genannten Unsicherheiten eine weitere ethische Herausforderung dar, die sich auf die Entscheidung, ob oder ob kein Screening zu befürworten ist, negativ auswirkt.

Zusammenfassung

Wenn eine eindeutig nachgewiesene Benefizienz für die Zielpopulation (ab 50 Jahren) nicht in Aussicht gestellt werden kann, sind präventive Leistungen weder ethisch vertretbar noch sollte vermittelt werden, dass diese die gesundheitsbasierte Lebensqualität nachweislich verbessern könnten. Dies gilt umso mehr, wenn es sich bei den präventiven Maßnahmen um invasive oder kostenintensive Leistungen handelt, deren Konsequenzen von den Betroffenen getragen werden.

In Bezug auf die ethischen Herausforderungen, mittels laborchemischer Blutuntersuchung Vitaminmangel und damit mögliche Folgeerkrankungen vorzubeugen, kann wie folgt zusammengefasst werden: Die untersuchte Literatur legt nahe, dass ein generelles Screening viele Unsicherheiten offenlässt und personalisierte medizinische Zugänge genauer darüber Aufschluss geben können, welche Person aus einem möglichen Vitamin-D- oder Vitamin-B12-Mangel welche Krankheit entwickeln könnte. Bei der Entscheidung, ob Screening dem Unterlassen von Screening vorzuziehen sei, wird argumentiert, dass ein präventives invasives Screening ohne Mangelerscheinungen ethisch nicht gerechtfertigt erscheint. Denn im Rahmen dieses HTA-Berichts konnte kein Anhaltspunkt für einen Nutzen einer Vitamin-D-Substitution sowie eingeschränkte Evidenz für eine Vitamin-B12-Substitution gefunden werden (siehe Nutzenbewertung Abschnitte 4 und 5). Somit kann auch aus ethischer Perspektive vor diesem Hintergrund weder eine Befürwortung für generelles präventives Screening einer Population ab 50 Jahren ausgesprochen werden noch per se die Benefizienz von genereller Vitamin-D- / oder Vitamin-B12-Supplementierung festgestellt werden. Andererseits können durch erweiterte personalisierte medizinische Maßnahmen mögliche Mangelerscheinungen früh in Beziehung zu dem jeweiligen individuellen Gesundheitszustand gesetzt werden, um dadurch möglichen Erkrankungen vorzubeugen.

7.2 Ergebnisse zu sozialen Aspekten

Die Aufbereitung der Informationen zu sozialen Aspekten orientierte sich an dem von Mozygemba et al. 2016 [41] vorgeschlagenen umfassenden konzeptionellen Rahmen. Die Aufarbeitung sozialer Aspekte beruhte auf 24 Publikationen (Studien, Webseiten von Interessenvertretungen).

7.2.1 Soziales Konstrukt / Verständnis von Vitaminmangel bei älteren Personen

Ältere Personen haben ein erhöhtes Risiko, einen Vitamin-D- bzw. Vitamin-B12-Mangel zu entwickeln [4,19,92] und sind sich dieses erhöhten Risikos auch bewusst [93]. Langfristig könnte ein unentdeckter Vitamin-D- bzw. Vitamin-B12-Mangel zu negativen Gesundheitsfolgen führen [5,29].

7.2.2 Soziales Bild / Verständnis der Intervention

Durch Screening asymptomatischer Personen erhofft man sich, Mangelzustände frühzeitig zu erkennen. Eine Herausforderung des Screenings stellt allerdings die Unschärfe in der Diagnostik dar [2]. So gibt es sowohl für Vitamin-D- als auch für Vitamin-B12-Mangel keine international einheitlichen Grenzwerte. Bei Vitamin B12 kommt hinzu, dass es auch keinen einheitlichen Laborparameter zur Bestimmung eines Mangels gibt [17,18,30].

Personen, die Vitamine einnehmen, erhoffen sich dadurch einen gesundheitlichen Nutzen sowie positive Effekte auf ihre Lebensqualität [94]. Die Nutzenbewertung dieses HTA-Bericht zeigte bei asymptomatischen Personen mit Vitaminmangel für eine Substitution von Vitamin D keinen Anhaltspunkt für einen Nutzen bzw. für Vitamin B12 unzureichende Evidenz (siehe Abschnitt 4 und 5). Zu Auswirkungen auf die Lebensqualität konnte keine Evidenz identifiziert werden.

Als Orientierung für die Akzeptanz von Screening allgemein kann die Beteiligung an der Screeninguntersuchung „Gesundheitsuntersuchung“ herangezogen werden. Diese wird in Deutschland von rund einem Drittel der Anspruchsberechtigten genützt [95]. Eine gesonderte Aufschlüsselung nach Alter und Geschlecht zeigt, dass die Akzeptanz mit steigendem Alter zunimmt und Frauen die Untersuchung etwas häufiger in Anspruch nehmen als Männer. Bei den über 50-Jährigen beläuft sich die Inanspruchnahme auf ca. 50 Prozent [96]. Vitamin-D- und Vitamin-B12-Screening werden aktuell bei asymptomatischen Personen nur als individuelle Gesundheitsleistung (IGeL) durchgeführt. Hier ist die Inanspruchnahme gering (von 2087 IGeL waren 1 % Vitamin-D-Messung und 0,5 % Vitamin-B12-Messung) [97]. Das Ausmaß von „grauem Screening“ – also ärztlich verordneten vorsorglichen Vitamin-D- bzw. Vitamin-B12-Messungen ohne Vorliegen konkreter Mangelsymptome – bleibt unklar.

Auch in Bezug auf Vitaminsupplementierung dürfte die Akzeptanz in der Bevölkerung gemischt sein. 42 % gaben in einer Umfrage an, Nahrungsergänzungsmitteln gegenüber

skeptisch eingestellt zu sein, weil sie bezüglich Zusammensetzung unsicher seien [98]. Auch eine qualitative Studie zeichnet ein heterogenes Bild. Während einige Personen Screening und Supplementierung sinnvoll und wichtig fanden, wollten andere nur in Bezug auf einen Vitaminmangel untersucht werden, wenn bereits Anzeichen einer Erkrankung vorlagen [99].

Betrachtet man jedoch die tatsächliche Inanspruchnahme von Vitamin-D- und Vitamin-B12-Präparaten, so lässt dies dennoch Akzeptanz und wenig Sorge vor Nebenwirkungen innerhalb der Bevölkerung in Deutschland vermuten [100]. Auch in Bezug auf Nebenwirkungen von Screenings ist das Bewusstsein in der Bevölkerung gering. Der Ärzteschaft ist Überdiagnostik als potenziell negativer Effekt von großflächigem Screening jedoch durchaus bewusst [101]. Informierte, gemeinsame Entscheidungsfindung erfordert umfassendes Wissen über Erkrankung und Behandlungsmöglichkeiten auf Patientinnen- und Patientenseite sowie auf ärztlicher Seite. Wissensnachteile der Patientinnen und Patienten sollten durch Aufklärung über die Vor- und Nachteile und die Möglichkeiten und Grenzen eines Screenings und einer Supplementierung ausgeglichen werden.

7.2.3 Soziokulturelle Aspekte der Anwendung der Intervention

Ob die Inanspruchnahme eines Vitamin-D- und Vitamin-B12-Screenings sozial ungleich erfolgt, hängt wahrscheinlich von der Umsetzung ab. Eine Studie aus Österreich zeigt beispielsweise, dass sozioökonomische Faktoren wie Ausbildung, Einkommen und Herkunftsland einen Einfluss auf die Inanspruchnahme von kostenlosen Gesundheitsuntersuchungen haben [102]. Wären die Kosten selbst zu übernehmen, könnte dies zu unterschiedlicher Inanspruchnahme je nach sozioökonomischem Hintergrund führen. Die Kosten für Nahrungsergänzungsmittel zur Supplementierung eines diagnostizierten Mangels werden von den Krankenkassen übernommen. Somit ist keine große soziale Ungleichheit durch die Behandlung zu erwarten [103].

Aus Gesundheitssystem Sicht ist abzuwägen, ob das flächendeckende Screening von über 50-Jährigen Ressourcen aufbraucht, die dann an anderer Stelle fehlen. In Deutschland sind rund 37 Millionen Personen über 50 Jahre alt [104]. Somit würden sich auch die individuell geringen Kosten der Vitamin-Messungen und -Supplementierungen zu einem großen Kostenpunkt summieren.

7.3 Ergebnisse zu rechtlichen Aspekten

7.3.1 Patientenautonomie – informierte Zustimmung (informed consent)

Gemäß § 630d Absatz (im Folgenden „Abs.“) 1 Satz 1 Bürgerliches Gesetzbuch (im Folgenden „BGB“) ist vor Durchführung einer medizinischen Maßnahme, insbesondere eines Eingriffs in den Körper oder die Gesundheit, der / die Behandelnde verpflichtet, die Einwilligung des Patienten / der Patientin einzuholen.

Dies wiederum setzt voraus, dass die Patientin / der Patient zuvor in verständlicher Weise ordnungsgemäß aufgeklärt wird und ausdrücklich und unmissverständlich gefragt wird, ob er oder sie in die Maßnahme einwilligt [105].

Nach ständiger Rechtsprechung ist es Pflicht der behandelnden Ärztin / des behandelnden Arztes, die Patientin / den Patienten über die in ihrem / seinem Fall bestehenden Behandlungsmöglichkeiten mit wesentlich unterschiedlichen Risiken oder wesentlich unterschiedlichen Erfolgsaussichten in Kenntnis zu setzen und ihr / ihm als Subjekt der Behandlung die Wahl zwischen den gleichermaßen medizinisch indizierten Behandlungsmethoden zu überlassen (Bundesgerichtshof [im Folgenden „BGH“] 15.03.2005, VI ZR 313/03, [106] Seite 6 mit weiteren Nachweisen [im Folgenden „mwN“]).

Eine wirtschaftliche Aufklärung wird in § 630c Abs.3 BGB normiert. Demnach sind Patientinnen und Patienten vor Beginn ihrer Behandlung über die voraussichtlichen Kosten der Behandlung in Textform zu informieren, wenn der / die Behandelnde weiß, dass eine vollständige Übernahme der Behandlungskosten durch einen Dritten (gesetzliche oder private Krankenversicherung) nicht gesichert ist oder sich nach den Umständen hierfür hinreichende Anhaltspunkte ergeben. Dies betrifft daher nicht zuletzt IGeL-Leistungen (Spickhoff A. in Spickhoff, Medizinrecht³ § 630c Rz 33ff mwN) [107].

Nicht zuletzt bedarf es auch in strafrechtlicher Hinsicht der Aufklärung und Einwilligung, da ein ärztlicher Heileingriff tatbestandlich eine Körperverletzung darstellt (Knauer/Brose in Spickhoff, Medizinrecht³ § 223 StGB Rz 26) [108]. Die Aufklärungspflichten erstrecken sich dabei nicht nur auf Risiken und Nebenwirkungen, sondern umfassen auch Behandlungs- und Kostenalternativen (Knauer/Brose in Spickhoff, Medizinrecht³ § 223 StGB Rz 27 mwN) [108].

Auch nach der (Muster-)Berufsordnung für die in Deutschland tätigen Ärztinnen und Ärzte (im Folgenden „MBO“) bedarf es zur Behandlung der Einwilligung des Patienten / der Patientin, welcher die erforderliche Aufklärung im persönlichen Gespräch voranzugehen hat (§ 8 MBO).

7.3.2 Patientenautonomie II – Einwilligungsfähigkeit

Eine wirksame Einwilligung setzt neben der Aufklärung (siehe oben: „informed consent“) stets die Einwilligungsfähigkeit der Patientin/des Patienten voraus (Spickhoff A. in Spickhoff,

Medizinrecht³ § 630d Rz 3) [107]. Sofern die Patientin / der Patient nicht einwilligungsfähig ist, muss die Einwilligung von einem hierzu Berechtigten eingeholt werden (§ 630 d Abs. 1 Satz 2 BGB). Ein solcher Berechtigter kann etwa ein Betreuer oder Vorsorgebevollmächtigter sein (Spickhoff A. in Spickhoff, Medizinrecht³ § 630d Rz 6) [107]

Der Betreuer ist gemäß § 1902 BGB der gesetzliche Vertreter des Betreuten. Der einwilligungsunfähige Betreute kann diese Entscheidung jedoch beeinflussen, denn sofern dieser zumindest äußerungsfähig ist, ist dessen Wünschen nach einer medizinisch indizierten Behandlung nachzukommen. Anderes gilt jedoch dann, wenn es sich um medizinisch nicht indizierte Behandlungen handelt, die für den Betreuten eine erhebliche Gesundheits- oder Lebensgefahr bringen (Spickhoff A. in Spickhoff, Medizinrecht³ § 1904 BGB Rz 2f) [107].

Handelt es sich um eine Untersuchung des Gesundheitszustands, eine Heilbehandlung oder einen ärztlichen Eingriff, bei dem die begründete Gefahr besteht, dass der Betreute auf Grund der Maßnahme stirbt oder einen schweren und länger dauernden gesundheitlichen Schaden erleidet, bedarf die Einwilligung des Betreuers der Genehmigung des Betreuungsgerichts. Gleiches gilt umgekehrt bei Nichteinwilligung oder Widerruf des Betreuers in Bezug auf eine medizinisch indizierte Maßnahme, ohne deren Durchführung die begründete Gefahr besteht, dass der Betreute stirbt oder einen länger dauernden gesundheitlichen Schaden erleidet (Spickhoff A. in Spickhoff, Medizinrecht³ § 1904 BGB Rz 3) [107].

Auch der einwilligungsunfähigen Patientin/dem einwilligungsunfähigen Patient sind gemäß § 630e Abs. 5 BGB die wesentlichen Umstände entsprechend seinem Verständnis zu erläutern, soweit diese / dieser aufgrund seines / ihres Entwicklungsstandes und seiner / ihrer Verständnismöglichkeiten in der Lage ist, die Erläuterungen aufzunehmen und dies ihrem / seinem Wohl nicht zuwiderläuft. Von der Einwilligungsfähigkeit ist die Geschäftsfähigkeit zu differenzieren (Spickhoff A. in Spickhoff, Medizinrecht³ § 630d Rz 4) [107], die Voraussetzung zum Abschluss des Behandlungsvertrags ist. Unter Geschäftsfähigkeit ist die Fähigkeit zu verstehen, Rechtsgeschäfte durch Abgabe oder Entgegennahme von Willenserklärungen in eigener Person vorzunehmen (§§ 104ff BGB).

7.3.3 Verschwiegenheit und Datenschutz

Die Verschwiegenheitsverpflichtung wird sowohl durch das Berufsrecht als auch durch vertragliche Verpflichtung, Datenschutzrecht und Strafrecht normiert.

Die allgemeine zivilrechtliche Verschwiegenheitspflicht ergibt sich schon als Nebenpflicht aus dem Behandlungsvertrag (§§ 630a ff BGB).

Die Schweigepflicht ist darüber hinaus sowohl berufsrechtlich als auch strafrechtlich sanktioniert (§ 203 Strafgesetzbuch [im Folgenden „StGB“]). Personenbezogene Daten, die sich auf die körperliche oder geistige Gesundheit einer natürlichen Person, einschließlich der

Erbringung von Gesundheitsdienstleistungen, beziehen und aus denen Informationen über deren Gesundheitszustand hervorgehen (Artikel (im Folgenden „Art“) 4 Ziffer 15 Datenschutz-Grundverordnung [im Folgenden „DSGVO“]), werden als Gesundheitsdaten angesehen. Gesundheitsdaten sind als „sensible Daten“ nach Art 9 DSGVO zu qualifizieren und stellen demnach eine besondere Kategorie personenbezogener Daten dar. Während personenbezogene Daten grundsätzlich ausschließlich unter den Voraussetzungen von Artikel 6 DSGVO verarbeitet werden dürfen, werden für sensible Daten die Zulässigkeitsvoraussetzungen durch Artikel 9 DSGVO nochmals verschärft. Diese dürfen nur zu den aufgezählten Zwecken beziehungsweise im Rahmen der taxativen Rechtfertigungstatbestände verarbeitet werden. Einschlägig in diesem Zusammenhang ist die Dokumentationspflicht (etwa nach § 10 MBO).

Die Schweigepflicht wird zudem in § 9 MBO normiert, welche sich, anders als der datenschutzrechtliche Schutz der DSGVO-personenbezogenen Daten, auch über den Tod hinaus erstreckt.

7.3.4 Kostenerstattung im öffentlichen Gesundheitswesen

Versicherte haben gemäß § 11 Abs. 1 Z. 3 SGB V Anspruch auf Leistungen zur Erfassung von gesundheitlichen Risiken und Früherkennung von Krankheiten.

Gemäß § 12 müssen die Leistungen ausreichend, zweckmäßig und wirtschaftlich sein; sie dürfen zudem nicht das Maß des Notwendigen überschreiten. Damit neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden von der Leistungspflicht der GKV erfasst werden, bedarf es einer entsprechenden Entscheidung des G-BA über den diagnostischen und therapeutischen Nutzen der Methode u. a. m. (*Hinterberger in Spickhoff, Medizinrecht*³ § 12 SGB V Rz 7) [109].

§ 25 SGB V normiert, dass Versicherte, die das 18. Lebensjahr vollendet haben, Anspruch auf alters-, geschlechter- und zielgruppengerechte ärztliche Gesundheitsuntersuchungen zur Erfassung und Bewertung gesundheitlicher Risiken und Belastungen, zur Früherkennung von bevölkerungsmedizinisch bedeutsamen Krankheiten („Zivilisationskrankheiten“) und eine darauf abgestimmte präventionsorientierte Beratung [...] haben. Dadurch sollen häufig verbreitete Krankheiten frühzeitig erkannt und behandelt werden, um einerseits die Heilungschancen zu erhöhen und andererseits die Krankheitskosten zu minimieren. Die Kriterien, die zur Bewertung von Früherkennungsuntersuchungen heranzuziehen sind, werden in § 25 Abs. 3 SGB V normiert.

Auf Grundlage des § 92 Absatz 1 Satz 2 Nummer 3 und Absatz 4 in Verbindung mit § 25 Absatz 4 Satz 2 SGB V wurde vom G-BA Näheres hinsichtlich der gesetzlichen Erfordernisse des § 25 Absatz 1 und 3 SGB V entsprechenden ärztlichen Gesundheitsuntersuchungen in der Gesundheitsuntersuchungs-Richtlinie in der Fassung vom 19. Dezember 2019 [110] bestimmt; veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 06.03.2020 B2; in Kraft getreten am 7. März 2020;

zuletzt geändert am 20. November 2020; veröffentlicht im Bundesanzeiger (BAnz AT 11.02.2021 B1); in Kraft getreten am 12. Februar 2021). Darin wird hinsichtlich der Anspruchsberechtigung normiert, dass Versicherte ab Vollendung des 18. Lebensjahres bis zum Ende des 35. Lebensjahres einmalig Anspruch auf eine allgemeine Gesundheitsuntersuchung haben. Versicherte ab Vollendung des 35. Lebensjahres haben alle drei Jahre Anspruch auf eine allgemeine Gesundheitsuntersuchung. Wird eine allgemeine Gesundheitsuntersuchung durchgeführt, ist in den auf das Untersuchungsjahr folgenden zwei Kalenderjahren keine allgemeine Gesundheitsuntersuchung durchzuführen. Umfasst von dieser Gesundheitsuntersuchung sind grundsätzlich auch Untersuchungen aus dem Blut (einschließlich Blutentnahme). Diese Untersuchungen wiederum werden in der Anlage I näher wie folgt konkretisiert: Lipidprofil (Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin, HDL-Cholesterin, Triglyceride) und Nüchternplasmaglukose. Kapitel II sieht des Weiteren einen einmaligen Anspruch männlicher Versicherter ab Vollendung des 65. Lebensjahres auf Teilnahme am Screening auf Bauchaortenaneurysmen vor; zudem ist in Kapitel III normiert, dass Versicherte, die das 35. Lebensjahr vollendet haben, im Rahmen der Inanspruchnahme einer allgemeinen Gesundheitsuntersuchung einmalig Anspruch auf ein Screening auf Hepatitis-B-Virusinfektion und einmalig Anspruch auf ein Screening auf Hepatitis-C-Virusinfektion haben.

Die (regelmäßige) Blutuntersuchung auf einen Vitamin-D- oder -B12-Mangel ist nicht enthalten und stellt daher eine individuelle Gesundheitsleistung (IGeL) Leistung dar. Diese Diagnose- und Behandlungsmethoden gehören nicht zum Leistungskatalog der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Nachdem die Kosten daher auch nicht von der GKV übernommen werden, hat zuvor eine entsprechende Aufklärung und schriftliche Vereinbarung zu erfolgen [111].

7.4 Ergebnisse zu organisatorischen Aspekten

In der Informationsaufbereitung zu organisatorischen Aspekten orientierte man sich an dem von Perleth et al. 2014 [42] vorgeschlagenen Raster zur Einschätzung der organisatorischen Folgen von Behandlungsmethoden. Die Aufbereitung organisatorischer Aspekte stützte sich auf 6 Publikationen und die Methode „reflective thoughts“.

7.4.1 Einfluss auf Voraussetzungen der Leistungserbringung

Ein Screening auf Vitamin-D- und Vitamin-B12-Mangel könnte in Deutschland in bestehende Strukturen (Gesundheitsuntersuchung) integriert werden. Hierzu wäre lediglich eine zusätzliche Blutanalyse im Labor notwendig. Etwaige Supplementierung könnte die Ärztin oder der Arzt, die bzw. der den Mangel identifiziert hat, verordnen. Hierfür braucht es keine zusätzliche Qualifikation, keine zusätzlichen Strukturen oder Änderungen des Ortes der medizinischen Versorgung und auch kein zusätzliches Personal.

7.4.2 Einfluss auf Prozesse

Durch die Einführung von Screening und Supplementierung würden zusätzliche Kosten für Laboruntersuchungen und Vitamin-D- bzw. Vitamin-12-Präparate anfallen [75-78] (siehe Abschnitt 6.1). Die Einführung erfordert kaum zusätzliche Abstimmung von verschiedenen Leistungserbringern und Personengruppen. Wenn Bluttests in einem Partnerlabor durchgeführt werden, ist hier lediglich Kooperation und Kommunikation zwischen der Allgemeinmedizinerin / dem Allgemeinmediziner und dem Labor notwendig. Stellt sich heraus, dass eine Supplementierung notwendig ist, muss dies der Patientin / dem Patienten und, wenn erforderlich, der zuständigen Betreuungsperson (beispielsweise im Falle einer dementiellen Erkrankung) mitgeteilt werden.

8 Ergebnisse Interviews mit Bürgerinnen und Bürgern

Alle 9 Befragten erhofften sich von einer vorsorglichen Bestimmung der Vitamin-D- / Vitamin-B12-Werte, Krankheiten zu vermeiden (reduzierte allgemeine Morbidität). 7 Personen nannten spezifische Krankheiten wie Osteoporose oder Schäden wie Knochenbrüche, die durch einen Mangel verursacht werden könnten und die sie vermeiden möchten (reduzierte spezifische Morbidität). Nicht alle nannten spezifische, auf einen Vitaminmangel bezogene Krankheiten, da viele Personen diese nicht genau kannten. 8 Befragte erwarteten sich durch eine vorsorgliche Bestimmung länger zu leben (reduzierte Mortalität). Außerdem sagten 6 Personen aus, dass es sie beruhigen würde, durch die Bestimmung der Blutwerte Wissen oder Gewissheit über ihren (guten) Gesundheitszustand zu erhalten und erhofften sich davon, einen früh erkannten Mangel einfach therapieren zu können (gesteigerte Lebensqualität). 2 Befragte präzisierten, dass sie sich durch die Bestimmung befähigt fühlen würden, aktiv ihre Gesundheit zu bewahren (Patientenautonomie fördern).

1 Person gab an, dass sie durch eine Bestimmung der Werte eine höhere Therapietreue hätte, wenn sie Supplemente einnehmen müsste, als ohne vorherige Bestimmung (gesteigerte Therapietreue). Andererseits gab 1 Person an, dass sie hoffte, durch die Bestimmung eine unnötige Einnahme von Supplementen vermeiden zu können (unnötige Therapie vermeiden). Außerdem beschrieben 4 Personen, dass eine vorsorgliche Bestimmung zur Änderung des Lebensstils motivieren und allgemein das Gesundheitsbewusstsein steigern würde (gesteigertes Gesundheitsbewusstsein).

Nur 2 Befragte nannten mögliche Schäden, die eine vorsorgliche Bestimmung ihrer Meinung nach haben könnte, zum Beispiel die Angst vor schlechten Befunden oder die Sorge um die Gesundheit aufgrund eines festgestellten Mangels (psychische Belastung).

3 Personen nannten die Kosteneffizienz als möglichen Vorteil oder Nachteil: Je nachdem, in welchem Verhältnis eingesparte Behandlungskosten zu den Kosten der Untersuchung stünden (eingesparte / erhöhte Kosten).

9 Zusammenführung der Ergebnisse

Im Rahmen dieses HTA-Berichts wurde keine direkte Evidenz identifiziert, die bei älteren Personen den Nutzen und den Schaden einer regelmäßigen Screeninguntersuchung auf einen Vitamin-D- oder Vitamin-B12-Mangel untersuchte. Als indirekte Evidenz fanden wir jedoch RCTs, die den Nutzen und Schaden einer Vitamin-D- (33 RCTs) und Vitamin-B12-Substitution (2 RCTs) bei asymptomatischen Personen ab 50 Jahren mit diagnostiziertem Mangel untersuchten. Außerdem konnten 2 gesundheitsökonomische Modellierungsstudien identifiziert werden, die die Kosteneffektivität von Vitamin-D-Screening und nachfolgende Supplementation bei diagnostiziertem Vitamin-D-Mangel zur Prävention von Stürzen oder Hüftfrakturen bei älteren Personen untersuchten.

Auf Basis der identifizierten indirekten Evidenz zeigte eine Vitamin-D-Substitution allein oder in Kombination mit Kalzium im Vergleich zu keinem Supplement, Kalzium oder Placebo keinen Anhaltspunkt für einen Nutzen in Bezug auf die Mortalität, das Auftreten von Frakturen, Diabetes mellitus, Depression, Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Malignome. Für Stürze, körperliche Funktionsfähigkeit und Infektionen fanden wir heterogene Ergebnisse und damit keinen Anhaltspunkt für einen Nutzen. In Bezug auf unerwünschte Ereignisse zeigte sich für eine Vitamin-D-Supplementation kein Anhaltspunkt für einen Schaden. Zu den Endpunkten Demenz, Autoimmunerkrankungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität waren keine Daten verfügbar.

Bei der Interpretation der Ergebnisse ist zu berücksichtigen, dass sich die eingeschlossenen Studien insbesondere in Bezug auf die Studienpopulation, Studiendauer, Vitamin-D-Dosierung und Setting unterschieden (siehe Abschnitt A5.2). Insbesondere war es bei manchen Studien nicht eindeutig, ob die eingeschlossene Population tatsächlich asymptomatisch war. Bei einigen Studien war ein Vitamin-D-Mangel auch nicht Bestandteil der Einschlusskriterien. Außerdem waren die laboranalytischen Methoden sowie die Erhebung und Definition der Endpunkte in den Studien nicht einheitlich.

Die gesundheitsökonomischen Modellierungsstudien evaluierten die Wirtschaftlichkeit (Kosteneffektivität) eines Screenings auf Vitamin-D-Mangel inklusive anschließender Vitamin-D-Supplementation über einen langen Zeithorizont und geben somit eine Gesamteinschätzung zur Langzeiteffektivität und Kosteneffektivität. Die eingeschlossenen gesundheitsökonomischen Studien berichteten zwar, dass ein bevölkerungsbezogenes Screening auf Vitamin-D-Mangel bei älteren Frauen und Männern (ab einem Alter von 65 Jahren) und eine nachfolgende Vitamin-Supplementation nach diagnostizierten Vitamin-D-Mangelerscheinungen unter den in den Studien gemachten Annahmen und eingesetzten Evidenzdaten zur Modellierung zur Prävention von Stürzen oder Hüftfrakturen kosteneffektiv sein könnte. Jedoch sind diese Ergebnisse vor dem Hintergrund der eingesetzten Evidenz für

einen Nutzen der Vitamin-D-Supplementation zu interpretieren. Für die gesundheitsökonomischen Studien wurden Effektdaten als Grundlage für die Effektivität einer Vitamin-D-Supplementation aus Studien und Metaanalysen herangezogen, deren Einschlusskriterien von unseren abweichen [81,84]. Aus der Bewertung der Studien, die in dem vorliegenden HTA-Bericht eingeschlossen wurden, konnte kein Anhaltspunkt für einen Nutzen von Vitamin-Supplementation für die Prävention von Stürzen oder Hüftfrakturen gefunden werden. Folglich ist eine Übertragbarkeit der Ergebnisse der eingeschlossenen gesundheitsökonomischen Studien fraglich.

Die indirekte Evidenz beschränkte sich für Vitamin B12 auf 2 RCTs mit Personen mit moderatem Vitamin-B12-Mangel. Diese zeigten für eine Vitamin-B12-Substitution allein oder in Kombination mit Folsäure keinen Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden in Bezug auf kognitive Leistungsfähigkeit. Zu allen anderen patientenrelevanten Endpunkten konnte keine Evidenz identifiziert werden.

Ein wichtiger Teilaspekt zur Beurteilung des Screenings auf Vitamin-B12- und Vitamin-D-Mangel ist die frühzeitige Diagnostik eines Mangels. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die Ergebnisse unterschiedlicher laboranalytischer Methoden variieren können und die Referenzwerte nicht einheitlich definiert sind. Bei Vitamin B12 kann es entsprechend eines diagnostischen Algorithmus notwendig sein, mehr als einen Laborwert zu bestimmen.

Die Akzeptanz von Screening-Untersuchungen und Vitamin-D- bzw. -B12-Supplementierung dürfte in der deutschen Bevölkerung unterschiedlich sein. Rund die Hälfte der über 50-Jährigen nimmt beispielsweise die Gesundheitsuntersuchung in Anspruch. In einer anderen Befragung gab ebenfalls etwa die Hälfte an, gegenüber Vitaminpräparaten positiv eingestellt zu sein. Die Inanspruchnahme von Screeninguntersuchungen hängt auch von sozioökonomischen Faktoren wie Bildung, Einkommen und Migrationshintergrund ab. Wären die Kosten eines Screenings selbst zu übernehmen, könnte dies eine unterschiedliche Inanspruchnahme je nach sozioökonomischem Hintergrund verstärken. Organisatorisch stellt die Umsetzung einer Screeninguntersuchung auf Vitamin-D- und -B12-Mangel keine große Herausforderung dar. Sie könnte in bestehende Strukturen (z. B. Gesundheitsuntersuchung) eingegliedert werden. Die nötigen Strukturen und Qualifikationen sind bereits vorhanden.

Aus rechtlicher Sicht ist vor Durchführung einer medizinischen Maßnahme, insbesondere eines Eingriffs in den Körper oder die Gesundheit, der / die Behandelnde verpflichtet, die Einwilligung des Patienten / der Patientin einzuholen. Voraussetzung für eine wirksame Einwilligung ist eine ordnungsgemäße Aufklärung, welche unter anderem die Behandlungsmöglichkeiten, Risiken und Kosten umfasst. Die (regelmäßige) Blutuntersuchung auf einen Vitamin-D- oder -B12-Mangel gehören nicht zum Leistungskatalog der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) und stellt daher eine individuelle Gesundheitsleistung (IGeL) Leistung dar.

Die ethischen Herausforderungen einer laborchemischen Blutuntersuchung zur Bestimmung eines Vitaminmangels als präventive Maßnahme lassen sich folgendermaßen zusammenfassen: Die untersuchte Literatur legt nahe, dass ein generelles Screening viele Unsicherheiten offenlässt und medizinische Zugänge, die individuelle Bedingungen berücksichtigen, genauer darüber Aufschluss geben können, welche Person aus einem möglichen Vitamin-D- oder Vitamin-B12-Mangel welche Krankheit entwickeln könnte. Im Rahmen dieses HTA-Berichts konnte kein Anhaltspunkt für einen Nutzen einer Vitamin-D-Substitution sowie eingeschränkte Evidenz für eine Vitamin-B12-Substitution gefunden werden. Somit kann auch aus ethischer Perspektive vor diesem Hintergrund weder eine Befürwortung für generelles präventives Screening einer Population ab 50 Jahren ausgesprochen werden noch per se die Benefizienz von genereller Vitamin-D- / Vitamin-B12-Supplementierung festgestellt werden.

10 Diskussion

10.1 HTA-Bericht im Vergleich zu anderen Publikationen

Zahlreiche systematische Übersichtsarbeiten untersuchten die Wirksamkeit einer Vitamin-D-Substitution in Bezug auf das Auftreten unterschiedlicher Erkrankungen [8,90], wobei der Großteil der systematischen Reviews die Auswirkungen auf skelettbezogene Morbidität wie Stürze oder Frakturen untersuchte [112,113]. Wenige Reviews untersuchten den Zusammenhang einer Vitamin-D-Substitution und dem Auftreten von bestimmten Erkrankungen wie zum Beispiel Diabetes mellitus [114], Malignomen [115], Infektionen [116] oder Herz-Kreislauf-Erkrankungen [117].

Unser Review ist mit vielen der bereits veröffentlichten Reviews nicht vergleichbar, weil er sich in Bezug auf die Einschlusskriterien unterscheidet. Da die Population der eingeschlossenen Studien einer durch Screening identifizierten asymptomatischen Population ab 50 Jahren möglichst nahekommen sollte, berücksichtigten wir bei unserer Nutzenbewertung nur Studien mit Teilnehmerinnen und Teilnehmern mit laborchemisch nachgewiesenem Vitamin-D-Mangel (25-Hydrox-Vitamin D < 30 ng/ml). Andere Reviews gingen hier weniger restriktiv vor und setzten beispielsweise keinen nachgewiesenen Vitamin-D-Mangel voraus. Dadurch ergibt sich ein anderer Studienpool. Trotz dieser Unterschiede sind die Ergebnisse unserer Nutzenbewertung mit anderen rezenten systematischen Übersichtsarbeiten für die meisten relevanten Endpunkte wie Gesamtmortalität [117], das Auftreten von Frakturen [112], Stürzen [112], Diabetes mellitus Typ 2 [118], Herz-Kreislauf-Erkrankungen [117] oder Malignomen [115] konsistent.

In Bezug auf das Auftreten von Stürzen fanden wir in einer Subgruppenanalyse für Vitamin D in Kombination mit Kalzium im Vergleich zu alleinigem Kalzium einen statistisch signifikanten Effekt, wobei sich dieser in der Metaanalyse der anderen Vergleiche wie Vitamin D vs. Placebo und Vitamin D plus Kalzium vs. Placebo oder kein Supplement nicht zeigte. Der Unterschied in der Subgruppenanalyse könnte auch durch Zufall bedingt sein, weshalb das Ergebnis mit Vorsicht zu interpretieren ist. Aufgrund der Abweichung der Einschlusskriterien zu anderen Reviews, vor allem in Bezug auf die Population, ist ein direkter Vergleich der Ergebnisse auch hier nur eingeschränkt möglich. Die USPSTF fand in ihrem Evidenz-Review keinen Nutzen einer Vitamin-D-Supplementierung für die Sturzprävention bei älteren Erwachsenen. Sie empfiehlt aufgrund dessen bei Erwachsenen ab 65 Jahren ohne Osteoporose, die selbständig im eigenen Haushalt leben, keine Vitamin-D-Supplementierung zur Sturzprophylaxe [119]. Diese Empfehlung beschränkt sich jedoch auf Personen ohne Vitamin-D-Mangel.

Bei der Interpretation der Ergebnisse zu Nutzen und Schaden einer Vitamin-D-Substitution bei asymptomatischen Personen mit einem Vitamin-D-Mangel sind verschiedene Limitationen zu berücksichtigen. Die eingeschlossenen Studien haben zur Feststellung eines Vitamin-D-

Mangels nicht nur unterschiedliche Vitamin-D-Grenzwerte verwendet, sondern die 25-Hydroxy-Vitamin-D-Serumkonzentration auch mit unterschiedlichen laboranalytischen Methoden gemessen. Diese schränken die Vergleichbarkeit und Verlässlichkeit der Baseline-25-Hydroxy-Vitamin-D-Werte ein. Wie im medizinischen Hintergrund zur Diagnostik dargestellt, können bei fehlender Standardisierung die Messwerte je nach Methode und Labor abweichen (siehe 1.2). Wenn die 25-Hydroxy-Vitamin-D-Konzentration nicht Bestandteil der Einschlusskriterien war, haben wir, je nach Verfügbarkeit, Subgruppenanalysen (z. B. Personen mit < 20 ng/ml) herangezogen oder uns an den unter den Patientencharakteristika berichteten 25-Hydroxy-Vitamin-D-Werten orientiert. Nachdem Vitamin D je nach Dosierung als Nahrungsergänzungsmittel oder Arzneimittel gesehen wird, könnten in den Studien auch Unterschiede hinsichtlich der Qualität der Vitamin-D- Präparate bestanden haben. Weiters sind bei der Interpretation der Ergebnisse zu berücksichtigen, dass die Vitamin-D-Dosierung nicht in allen Studien gleich war und oft auch in Kombination mit Kalzium untersucht wurde. Schließlich könnten die unterschiedliche Studiendauer sowie Endpunktdefinitionen und Methoden der Endpunkterhebung das Ergebnis beeinflusst haben sowie die Vergleichbarkeit der einzelnen Studien einschränken. Für manche Endpunkte könnte die Studiendauer zu kurz gewesen sein, um diese entsprechend aussagekräftig zu erfassen.

Zum Nutzen und Schaden einer Substitution bei Vitamin-B12-Mangel wurde für die meisten Endpunkte keine Evidenz gefunden. 2 Studien konnten zu Vitamin B12 und kognitiver Leistungsfähigkeit identifiziert werden. Weiters berichteten diese die Häufigkeit unerwünschter Ereignisse. Aus den Ergebnissen dieser Studien ließ sich aber kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden ableiten. 1 systematische Übersichtsarbeit untersuchte Nutzen und Schaden verschiedener Nahrungsergänzungsmittel zur Vorbeugung oder Verzögerung kognitiver Einschränkungen oder einer klinischen Demenz vom Alzheimer-Typ unabhängig davon, ob ein Vitamin-B12-Mangel bestand [120]. Die Autoren haben 2 Studien eingeschlossen, die Vitamin B12 in Kombination mit Folsäure und Placebo verglichen. Die Studien zeigten in Bezug auf exekutive Funktionen, Aufmerksamkeit und Verarbeitungsgeschwindigkeit keinen Unterschied zwischen Vitamin B12 plus Folsäure und Placebo. Weiters fanden sie eine statistisch signifikante Verbesserung der Gedächtnisleistung, deren klinische Relevanz jedoch fraglich ist [120].

10.2 HTA-Bericht im Vergleich zu Leitlinien

Die USPSTF kam auf Basis eines rezenten Reviews zum Schluss, dass die Evidenz nicht ausreicht, um Nutzen und Schaden eines bevölkerungsweiten Screenings auf Vitamin-D-Mangel bei asymptomatischen Erwachsenen ab 18 Jahren zu beurteilen [24]. Dieser Review beschränkte sich nicht wie dieser HTA-Bericht auf ältere Personen, sondern bezog sich auf Erwachsene der Allgemeinbevölkerung. Die US-amerikanische Endokrinologische Gesellschaft empfiehlt in ihrer Leitlinie kein generelles Screening, sondern eine 25-Hydroxy-Vitamin-D-Messung nur bei Personen mit erhöhtem Risiko für einen Vitamin-D-Mangel [5]. Ähnlich dazu

empfiehlt die Leitliniengruppe des Dachverbands Osteologie keine generelle Messung von 25-Hydroxy-Vitamin D, aber bei Hinweisen auf eine Osteomalazie im Labor oder klinisch sowie bei bestimmten Bevölkerungsgruppen bzw. Krankheiten vor und unter einer Substitutionstherapie (z. B. bei Personen mit geringer Sonnenlichtexposition, Trägerinnen verhüllender Kleidung, bei einer Niereninsuffizienz oder gastrointestinalen Erkrankungen oder anderen Hinweisen auf einen schweren Vitamin-D-Mangel) [22]. Außerdem rät der Dachverband Osteologie in seiner S3-Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei einem hohen Sturz- / Frakturrisiko und einer geringen Sonnenlichtexposition zu einer Substitution von 800 bis 1000 IE (25 µg) Vitamin D3 täglich oral [22]. Es konnte keine Leitlinie gefunden werden, die ein generelles Screening auf einen Vitamin-B-12 Mangel empfiehlt.

10.3 Kritische Reflexion des Vorgehens

Informationsbeschaffung

Bei der Informationsbeschaffung war das Vorgehen für Vitamin D und Vitamin B12 unterschiedlich. Da wir durch eine fokussierte Suche den qualitativ hochwertigen rezent publizierten Review für die USPSTF identifizieren konnten [90], wurde dieser als Grundlage für die Nutzenbewertung des Screenings auf Vitamin-D-Mangel für diesen HTA-Bericht herangezogen. Dabei wurden von den eingeschlossenen Studien nur die, die die Einschlusskriterien dieses HTA-Berichts erfüllen, berücksichtigt. Damit wurde auch die methodische Vorgehensweise zum Beispiel bei der Literatursuche und die Entscheidungen bei der Durchsicht der Literatur übernommen. Obwohl diese ausführlich beschrieben wurden, war es bei manchen Entscheidungen herausfordernd, diese nachzuvollziehen. Um auch die rezenteste Literatur zu erfassen, führten wir für den Zeitraum, der durch die Suche dieses Berichts nicht abgedeckt war, eine ergänzende Suche nach Primärstudien in elektronischen Datenbanken durch. Für Vitamin B12 konnte bei der fokussierten Suche kein entsprechender Review identifiziert werden. Daher wurde systematisch nach Primärstudien gesucht.

Zielpopulation

Bei einigen Studien war die 25-Hydrox-Vitamin-D-Serumkonzentration nicht Bestandteil der Einschlusskriterien. In diesem Fall wurden die in der Publikation beschriebenen Patientencharakteristika herangezogen. In manchen Fällen war auf Basis der berichteten Mittelwerte oder Durchschnittswerte nur eine annäherungsweise Abschätzung möglich. Falls verfügbar wurden Subgruppenanalysen (z. B. Personen mit 25-Hydrox-Vitamin-D-Serumkonzentration < 20 ng/ml) herangezogen. Außerdem war bei manchen Studien nicht eindeutig, ob die eingeschlossene Population asymptomatisch war.

Interviews mit Bürgerinnen und Bürgern

Da wir die Zustimmung der Ethikkommission zur Durchführung der Interviews mit Bürgerinnen und Bürgern erst mit Verzögerung erhielten, konnten die Ergebnisse der Interviews bei der initialen Auswahl der Endpunkte für diesen HTA-Bericht nicht berücksichtigt werden. Es zeigte sich aber nachträglich, dass die vorab festgelegten auch aus Sicht der Bürgerinnen und Bürger relevant sind.

Diagnostik

Bei diesem HTA-Bericht wurde die Evidenz nicht für alle einzelnen Teile der Screeningkette systematisch aufgearbeitet. Die Evidenz zur Diagnostik eines Vitamin-B12- und Vitamin-D-Mangels wurde narrativ im Hintergrund (Abschnitt 1.2) zusammengefasst, weil davon ausgegangen wurde, dass dies ausreichend ist, um die wesentlichen Aspekte der Diagnostik bei der Beurteilung des Screenings zu berücksichtigen.

11 Schlussfolgerung

Es konnte keine direkte Evidenz (Screeningstudien) zur übergeordneten Fragestellung des Nutzens und Schadens einer regelmäßigen Screeninguntersuchung auf einen Vitamin-D- / Vitamin-B12-Mangel im Blut mit anschließender Vitaminsubstitution bei Vitaminmangel bei symptomlosen Personen ab 50 Jahren gefunden werden.

Indirekte Evidenz (Therapiestudien) aus 33 Studien, die den zweiten Teil der Screeningkette (Vitaminsubstitution im Falle eines symptomlosen Vitaminmangels) untersuchte, lieferte jedoch keinen Anhaltspunkt dafür, dass eine Substitution von Vitamin D bei asymptomatischen älteren Personen mit Vitamin-D-Mangel einen Nutzen in Bezug auf die Prävention von Frakturen, Stürzen, Diabetes mellitus, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Infektionen, Depression oder körperliche Funktion bringt. Es gab auch keinen Anhaltspunkt, dass eine Vitamin-D-Substitution zu unerwünschten Ereignissen führt. Unter anderem limitieren jedoch die Studienqualität, Unterschiede bei den Grenzwerten und laboranalytischen Methoden die Aussagekraft der Studien. Weiters ist auch die Übertragbarkeit der Studienpopulation für ein präventives Screening der Bevölkerung in Deutschland eingeschränkt, da eine Symptommfreiheit oder ein Vitamin-D-Mangel in manchen Studien nicht explizit in den Einschlusskriterien beschrieben wurde. Auch aus diesen Gründen kann aus der indirekten Evidenz kein Nutzen eines regelmäßigen Screenings auf Vitamin-D-Mangel bei symptomlosen Personen ab 50 Jahren abgeleitet werden.

Zur Substitution von symptomlosem Vitamin-B12-Mangel konnten 2 Studien identifiziert werden, die lediglich zu den Endpunkten kognitive Funktion und unerwünschte Ereignisse Ergebnisse berichteten und hierfür keinen Anhaltspunkt für einen Nutzen bzw. Schaden lieferten. Zu weiteren patientenrelevanten Endpunkten lag keine Evidenz vor, weshalb zum Nutzen und Schaden einer Vitamin-B12-Substitution keine Aussage möglich sind. Aus der indirekten Evidenz zur Vitamin-B12-Substitution ist dementsprechend auch keine Aussage zum Nutzen und Schaden eines regelmäßigen Vitamin-B12-Screening bei symptomlosen Personen ab 50 Jahren möglich.

Die 2 identifizierten gesundheitsökonomischen Modellierungsstudien zur Vitamin-D-Substitution kamen zwar zu dem Schluss, dass ein Screening auf Vitamin-D-Mangel bei Personen ab 65 Jahren mit anschließender Vitamin-Substitution in Bezug auf die Reduktion von Stürzen und Hüftfrakturen kosteneffektiv sein könnte. Diese Ergebnisse sind jedoch nicht vollständig übertragbar auf den aktuellen deutschen Versorgungskontext, da sie in den USA und Frankreich durchgeführt wurden und zudem auf Evidenz zum Nutzen und Schaden der Vitamin-D-Substitution beruhen, die aus Studien stammen, welche Populationen untersuchte, die nicht den Einschlusskriterien der vorliegenden Nutzenbewertung entsprechen. Zum Beispiel wurde die 25-Hydroxy-Vitamin D-Serumkonzentration entweder gar nicht oder nur für einen kleinen Teil der Studienteilnehmer zu Studienbeginn erhoben.

Basierend auf der vorliegenden Nutzenbewertung liegt kein Anhaltspunkt für einen Nutzen der Vitamin-D-Supplementation für die Prävention von Stürzen und Frakturen vor, sodass folglich auch keine Kosteneffektivität eines Screenings mit anschließender Vitamin-D-Supplementation erwartet werden kann. Sollten zukünftige Studien einen Nutzen für die Therapie belegen, könnte diese Evidenz in weitere gesundheitsökonomische Studien eingehen. Die Intervention bezüglich einer Testung auf Vitaminmangel im Serum und einer Behandlung mit Vitaminpräparaten ist mit geringen bis moderaten Kosten verbunden.

Aus ethischer Perspektive kann aufgrund des fehlenden Nutzens keine Befürwortung für ein präventives Screening mit anschließender Substitution bei symptomlosem Mangel einer Population ab 50 Jahren ausgesprochen werden. Ungeachtet des Ergebnisses der Nutzenbewertung eines Screenings auf Vitamin-D- / Vitamin-B12-Mangel, würde ein Großteil der Bevölkerung die Bereitschaft zeigen, an einem Screening teilzunehmen. Grundsätzlich ließe sich ein Screening in bestehende Strukturen integrieren. Aus rechtlicher Sicht ist außerdem eine entsprechende Aufklärung und Einwilligung wichtig.

Basierend auf der vorliegenden Evidenz kann daher nicht geschlussfolgert werden, dass Personen ab 50 Jahren von einer regelmäßigen Bestimmung der Vitamin-D und Vitamin-B12-Werte im Blut und nachfolgender Vitaminsubstitution im Falle eines symptomlosen Mangels profitieren. Aufgrund der Limitationen der vorliegenden Studien (z. B. heterogene Populationen, heterogenen diagnostische Methoden) wären qualitativ hochwertige randomisierte kontrollierte Studien wünschenswert, die die gesamte Screeningkette mit homogener Population und Methoden abdecken, um die übergeordnete Fragestellung des Nutzens und Schadens einer regelmäßigen Bestimmung von Vitamin D und Vitamin B12 in Blut bei älteren Personen eindeutig beantworten zu können. Als Vergleichsintervention zum Screening käme kein Screening sowie eine Vitaminsubstitution bei älteren Personen ohne vorherige Laborbestimmung in Frage.

HTA-Details

A1 Projektverlauf

A1.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts

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 mit der Projektnummer HT20-04 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 ein HTA-Berichtsprotokoll. Von den externen Sachverständigen wurden Bürgerinnen und Bürger zur Diskussion patientenrelevanter Aspekte konsultiert.

Auf Basis des HTA-Berichtsprotokolls wurde der vorliegende vorläufige HTA-Bericht durch externe Sachverständige unter Anwendung der Methodik des IQWiG erstellt. Vor der Veröffentlichung wurde ein Review des vorläufigen HTA-Berichts durch eine nicht projektbeteiligte Person durchgeführt. Der vorläufige HTA-Bericht wird zur Anhörung gestellt.

Im Anschluss an diese Anhörung erstellen die externen Sachverständigen den HTA-Bericht. Der HTA-Bericht der externen Sachverständigen wird vom IQWiG durch einen Herausgeberkommentar ergänzt.

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

Dieser HTA-Bericht ist unter der Registrierungsnummer CRD42021229227 bei PROSPERO, einem prospektiven Register für systematische Übersichtsarbeiten, registriert.

A1.2 Spezifizierungen und Änderungen im Projektverlauf

Vorläufiger HTA-Bericht im Vergleich zum HTA-Berichtsprotokoll

Neben redaktionellen Änderungen ergaben sich folgende Spezifizierungen oder Änderungen im vorläufigen HTA-Bericht:

- Spezifizierung Informationsbeschaffung ethische Aspekte (siehe A2.3.2)

EthxWeb und BELIT geändert auf EthxWeb via BELIT, ETHMED via Livivo

- Spezifizierung Subgruppenmerkmale (siehe A2.1.4.5)

Für die Faktoren Alter, Geschlecht, Körpergewicht und Sonnenlichtexposition wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

- Spezifizierung der Diagnostik (siehe 1.2)

Wichtige Aspekte zur laborchemischen Diagnose eines Vitamin-D- / Vitamin-B12-Mangels wurde narrativ zusammengefasst und, um den Lesefluss zu erleichtern, im medizinischen Hintergrund ergänzt.

- Spezifizierung Vitamin-B12-Mangel (siehe A2.1.2.1)

Wir haben keine Studien eingeschlossen, die ein erhöhtes Homozystein als alleinigen laborchemischen Hinweis für einen Vitamin-B12-Mangel erhoben haben.

- Spezifizierung Studienpopulation (siehe A2.1.2.1)

Wenn bestimmte Patientencharakteristika wie zum Beispiel Alter und 25-Hydrox-Vitamin-D-Serumkonzentration nicht Bestandteil der Einschlusskriterien einer Studie waren, wurden die in der Publikation beschriebenen Patientencharakteristika herangezogen. In manchen Fällen war auf Basis der berichtet Mittelwerte oder Durchschnittswerte nur eine annäherungsweise Abschätzung möglich, ob die Einschlusskriterien des HTA-Berichts von mindestens 80 % der Teilnehmerinnen und Teilnehmer erfüllt sind. In Bezug auf die Hydroxy-Vitamin-D-Werte wurden, falls verfügbar, bevorzugt Subgruppenanalysen (z. B. Personen mit 25-Hydrox-Vitamin-D-Serumkonzentration < 20 ng/ml) herangezogen.

A2 Details der Methoden – Methodik gemäß HTA-Berichtsprotokoll

Die folgenden Abschnitte geben den Wortlaut der Berichtsmethodik aus dem HTA-Berichtsprotokoll wieder. Über diese Methodik hinausgehende Spezifizierungen oder Änderungen der Methoden im Projektverlauf werden im Abschnitt A1.2 erläutert. Im folgenden Text wird an den entsprechenden Stellen auf diesen Abschnitt verwiesen.

Dieser HTA-Bericht wird auf Grundlage der Allgemeinen Methoden Version 6.0 [121] 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 stellt Screeninguntersuchungen daher in ihrer gesamten Tragweite als analytisches Rahmenwerk dar [122]. 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.

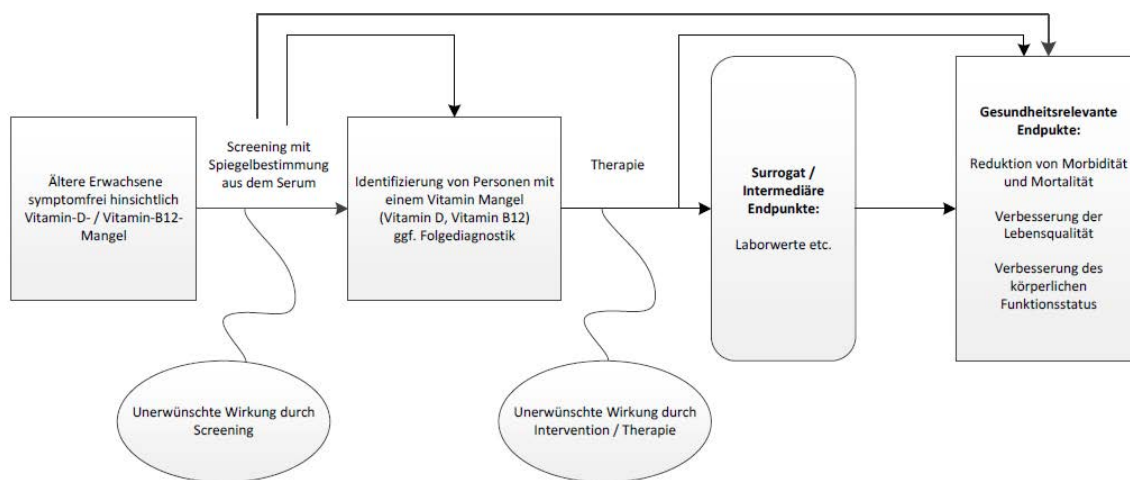


Abbildung 1: Analytisches Rahmenwerk für die Fragestellungen zur direkten und indirekten Evidenz

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.

A2.1 Nutzenbewertung

A2.1.1 Kriterien für den Einschluss von Screeningstudien

A2.1.1.1 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.

A2.1.1.2 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.

A2.1.1.3 Patientenrelevante Endpunkte

Für die Untersuchung werden folgende patientenrelevante Endpunkte betrachtet:

- Mortalität, wie
 - Gesamtmortalität
- Morbidität,
 - bei Vitamin-B12-Mangel, Auftreten von
 - hämatologischen Störungen (zum Beispiel Anämie)
 - neurologischen Störungen (zum Beispiel funikuläre Myelose, Polyneuropathie)
 - psychiatrischen Störungen (zum Beispiel Demenz, Depression, Psychose)
 - Schleimhautveränderung (zum Beispiel atrophische Glossitis)
 - eingeschränktem körperlichen Funktionsstatus einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens / Alltagsfunktionen
 - bei Vitamin-D-Mangel, Auftreten von
 - Frakturen

- Stürzen
- Diabetes mellitus
- Herz-Kreislauf-Erkrankungen
- Malignomen
- Autoimmunerkrankungen
- Infektionen
- Demenz
- Depression
- eingeschränktem körperlichen 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.

A2.1.1.4 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 A2.1.1.2 genannten Interventionen betreffend Screening und alle in A2.1.1.3 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.

A2.1.1.5 Studiendauer

Eingeschlossen werden Studien mit einer Mindeststudiendauer von 8 Wochen.

A2.1.1.6 Publikationssprache

Die Publikation muss in deutscher oder englischer Sprache verfügbar sein.

A2.1.1.7 Setting

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

A2.1.1.8 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 [123], durchgeführt worden sein.

A2.1.1.9 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 5: Übersicht über die Kriterien für den Einschluss von Screeningstudien in die Nutzenbewertung

Einschlusskriterien	
ENS1	Population (siehe auch Abschnitt A2.1.1.1): 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 A2.1.1.2): 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 A2.1.1.2): keine Screeninguntersuchung auf einen Vitamin-D- / Vitamin-B12-Mangel
ENS4	Patientenrelevante Endpunkte wie in Abschnitt A2.1.1.3 formuliert
ENS5	Studientyp (siehe auch Abschnitt A2.1.1.4): randomisierte kontrollierte und nicht-randomisierte kontrollierte, prospektive Studie
ENS6	Studiendauer: mindestens 8 Wochen (siehe auch Abschnitt A2.1.1.5)

Einschlusskriterien	
ENS7	Publikationssprache (siehe auch Abschnitt A2.1.1.6): Deutsch oder Englisch
ENS8	Vollpublikation verfügbar ^a
ENS9	Setting (siehe auch Abschnitt A2.1.1.7): niedergelassener Bereich, Senioren- und Pflegeheime
ENS10	Region (siehe auch Abschnitt A2.1.1.8): Land mit Human Development Index von 0,8 oder höher
a: Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Studienbericht, der den Kriterien des CONSORT- [124], TREND- [125] oder STROBE-Statements [126] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zu Studienmethodik und zu den Studienergebnissen nicht vertraulich sind. 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	

A2.1.1.10 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.

A2.1.2 Kriterien für den Einschluss von Therapiestudien

A2.1.2.1 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).

A2.1.2.2 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.

A2.1.2.3 Patientenrelevante Endpunkte

Für die Untersuchung werden folgende patientenrelevante Endpunkte betrachtet:

- Mortalität, wie
 - Gesamtmortalität
- Morbidität,
 - bei Vitamin-B12-Mangel, Auftreten von
 - hämatologischen Störungen (zum Beispiel Anämie)
 - neurologischen Störungen (zum Beispiel funikuläre Myelose, Polyneuropathie)
 - psychiatrischen Störungen (zum Beispiel Demenz, Depression, Psychose)
 - Schleimhautveränderung (zum Beispiel atrophische Glossitis)
 - bei Vitamin-D-Mangel, Auftreten von
 - Frakturen

- Stürzen
- Diabetes mellitus
- Herz-Kreislauf-Erkrankungen
- Malignomen
- 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.

A2.1.2.4 Studientypen

Für die in Abschnitt A2.1.2.2 genannten Interventionen und alle in A2.1.2.3 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.

A2.1.2.5 Studiendauer

Eingeschlossen werden Studien mit einer Minstdauer von 8 Wochen.

A2.1.2.6 Publikationssprache

Die Publikation muss in deutscher oder englischer Sprache verfügbar sein.

A2.1.2.7 Setting

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

A2.1.2.8 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 [123], durchgeführt worden sein.

A2.1.2.9 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 6: Übersicht über die Kriterien für den Einschluss von Therapiestudien in die Nutzenbewertung

Einschlusskriterien	
ENT1	Population (siehe auch Abschnitt A2.1.1.1): 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 A2.1.1.2): Substitution von Vitamin-D- / Vitamin-B12 bei einem diagnostizierten Mangel
ENT3	Vergleichsintervention (siehe auch Abschnitt A2.1.1.2): keine Substitution oder Placebo
ENT4	Patientenrelevante Endpunkte wie in Abschnitt A2.1.1.3 formuliert
ENT5	Studientyp (siehe auch Abschnitt A2.1.1.4): randomisierte kontrollierte Studie
ENT6	Studiendauer: mindestens 8 Wochen (siehe auch Abschnitt A2.1.1.5)
ENT7	Publikationssprache (siehe auch Abschnitt A2.1.1.6): Deutsch oder Englisch
ENT8	Vollpublikation verfügbar ^a
ENT9	Setting (siehe auch Abschnitt A2.1.1.7): niedergelassener Bereich, Senioren- und Pflegeheime
ENT10	Region (siehe auch Abschnitt A2.1.1.8): Land mit Human Development Index von 0,8 oder höher
a: Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Studienbericht, der den Kriterien des CONSORT- [124], TREND- [125] oder STROBE-Statements [126] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zu Studienmethodik und zu den Studienergebnissen nicht vertraulich sind. 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	

A2.1.2.10 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.

A2.1.3 Informationsbeschaffung

A2.1.3.1 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 Abschnitt A12.

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 1 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.

A2.1.3.2 Informationsquellen

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

Für den Fall, dass mindestens 1 systematische Übersicht als Basis für die Informationsbeschaffung verwendet werden kann (siehe Abschnitt A2.1.3.1), 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

A2.1.3.3 Selektion relevanter Studien aus der umfassenden Informationsbeschaffung

A2.1.3.4 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 5) 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.

A2.1.4 Informationsbewertung und -synthese

A2.1.4.1 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 A2.1.4.2 bis A2.1.4.4 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.

A2.1.4.2 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.

A2.1.4.3 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 [127] 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 [128]. 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 A2.1.4.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt A2.1.4.5).

Abgesehen von den genannten Modellen können in bestimmten Situationen und mit besonderer Begründung Alternativen wie zum Beispiel das Betabinomialmodell bei binären Daten [129] angewendet werden.

A2.1.4.4 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.

A2.1.4.5 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.

A2.1.4.6 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 7 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 7: 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.

A2.2 Ökonomische Bewertung

A2.2.1 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.

A2.2.2 Gesundheitsökonomische Aspekte

A2.2.2.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die systematische Übersicht

A2.2.2.1.1 Studientypen

In die systematische Übersicht gesundheitsökonomischer Studien werden vergleichende Studien mit einer Aussage zur Kosteneffektivität einbezogen [130], das heißt Kosten-Effektivitäts- / Wirksamkeits-Analysen, Kosten-Nutzwert-Analysen oder Kosten-Nutzen-Analysen (im engeren Sinne).

A2.2.2.1.2 Publikationssprache

Die Publikation muss in deutscher oder englischer Sprache verfügbar sein.

A2.2.2.1.3 Gesundheitssystem beziehungsweise geografischer Bezug

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

A2.2.2.1.4 Tabellarische Darstellung der Kriterien

In der folgenden Tabelle sind die Kriterien aufgelistet, die die Studien zusätzlich zu den in Tabelle 5 beschriebenen Einschlusskriterien ENS1 bis ENS3 (gesamte Screeningkette: Screeninguntersuchung und anschließende Substitution bei Vitaminmangel) erfüllen müssen, um für die ökonomische Bewertung eingeschlossen zu werden.

Tabelle 8: Übersicht über die Kriterien für den Einschluss von Studien in die ökonomische Bewertung

Einschlusskriterien	
EÖ1	Studientyp: vergleichende gesundheitsökonomische Evaluation (siehe auch Abschnitt A2.2.2.1.1)
EÖ2	Vollpublikation verfügbar
EÖ3	Publikationssprache: Deutsch oder Englisch
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. EÖ: Einschlusskriterium für die ökonomische Bewertung; CHEERS: Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards	

A2.2.2.2 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

A2.2.2.2.1 Selektion relevanter Publikationen

Die durch die Suche identifizierten Zitate werden durch 1 Person anhand der Einschlusskriterien (siehe Tabelle 8) selektiert. Das Ergebnis wird durch eine 2. Person qualitätsgesichert.

A2.2.2.3 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) [35].

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 [36].

A2.2.2.4 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.

A2.3 Ethische Aspekte

A2.3.1 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.

A2.3.2 Informationsbeschaffung

Orientierende Recherche

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

- PubMed/MEDLINE
- Social Science Citation Index (SSCI)
- Google Scholar
- EthxWeb via BELIT
- ETHMED via Livivo
- 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 [40].

A2.3.3 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 [39]. 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.

A2.4 Soziale, rechtliche und organisatorische Aspekte

A2.4.1 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, Publikationsstatus und Studientyp.

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

A2.4.2 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 [40].

A2.4.3 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 [41] vorgeschlagenen 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 [43] 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 [42] vorgeschlagenen Raster zur Einschätzung der organisatorischen Folgen von Untersuchungs- beziehungsweise Behandlungsmethoden.

A2.5 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.

A3 Details der Ergebnisse: Interviews mit Bürgerinnen und Bürgern

Ziel des Interviews war es, Erwartungen an eine vorsorgliche Bestimmung der Vitamin D- oder Vitamin-B12-Werte zu identifizieren und daraus abzuleiten, welche Endpunkte für Betroffene am wichtigsten sind. Für die Durchführung der Interviews liegt ein positives Votum der Ethikkommission der Donau-Universität Krems vor (EK GZ 32/2018-2021). Da sich die Zustimmung der Ethikkommission zur Durchführung der Interviews mit Bürgerinnen und Bürgern verzögerte, konnten die Ergebnisse der Interviews bei der initialen Auswahl der Endpunkte für diesen HTA-Bericht nicht berücksichtigt werden.

Die semistrukturierten Interviews wurden anhand eines vorab entwickelten Interview-Leitfadens durchgeführt. Themen, die besprochen wurden, waren zum Beispiel die Motivation der Befragten, eine vorsorgliche Bestimmung durchführen zu lassen, und ihre Erwartungen an eine vorsorgliche Bestimmung. In allen Interviews wurden die Themen in Bezug zur vorsorglichen Bestimmung sowohl von Vitamin-D-Werten als auch Vitamin-B12-Werten besprochen.

Die Akquise potenzieller Teilnehmerinnen und Teilnehmer erfolgte über eine Gruppenpraxis für Allgemeinmedizin sowie aus dem sozialen Umfeld der Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des Departments für Evidenzbasierte Medizin und Evaluation der Donau-Universität Krems. Potenzielle Teilnehmerinnen und Teilnehmer erhielten ein Einladungsschreiben des HTA-Teams der Donau-Universität Krems mit Informationen über das Projekt und Ziel der Interviews. Nach der Terminvereinbarung mit den interessierten Personen wurde ihnen ein Informationsschreiben über den Datenschutz und die Teilnahmebedingungen per E-Mail zugeschickt. Die Teilnahme am Interview galt als Einwilligungserklärung zu den beschriebenen Bedingungen. Zu Beginn des Interviews wurden die Befragten nochmals über das Projekt, das Ziel und den Ablauf des Interviews, den Datenschutz sowie die Freiwilligkeit ihrer Teilnahme informiert. Der Aufwand für die Teilnahme wurde mit einem Sodexo-Gutschein entschädigt.

Es wurden 9 Telefon-Interviews mit 7 Frauen und 2 Männern durchgeführt, die für eine vorsorgliche Bestimmung der Vitamin-D- oder Vitamin-B12-Werte in Frage kommen würden. Das Durchschnittsalter der Befragten betrug 63 Jahre (54–72 Jahre). Die Interviews dauerten 30 Minuten und wurden im Zeitraum vom 14. Juni bis 6. Juli 2021 durchgeführt. Während des Interviews wurden die Aussagen mitgeschrieben. Anhand der protokollierten Aussagen wurden die Ergebnisse inhaltsanalytisch ausgewertet. Dabei wurden die Aussagen der Interviews kodiert und nach Themen geordnet. Aus diesen Themen wurden relevante Endpunkte aus Sicht der Bürgerinnen und Bürger abgeleitet. Die Auswertung wurde durch eine zweite Person auf Verständlichkeit überprüft.

Tabelle 9 zeigt eine Zusammenfassung der in den Interviews mit Bürgerinnen und Bürgern genannten patientenrelevanten Endpunkte. Details zur Methodik und Durchführung der

Interviews werden in Abschnitt A1.2 Spezifizierungen und Änderungen im Projektverlauf beschrieben.

Tabelle 9: Übersicht der in den Interviews mit Bürgerinnen und Bürgern genannten patientenrelevanten Endpunkte

Endpunkt	Anzahl Nennung
Allgemeine Morbidität reduzieren	9
Mortalität reduzieren	8
Lebensqualität erhöhen	6
Spezifische Morbidität reduzieren	7
<i>Knochenbrüche vermeiden</i>	4
<i>Osteoporose vorbeugen</i>	2
<i>Schäden des Nervensystems vorbeugen</i>	1
Gesundheitsbewusstsein steigern	4
<i>Motivation zur Lebensstiländerung</i>	2
Ausgaben Gesundheitssystem reduzieren (eingesparte Behandlungskosten) oder erhöhen (höhere Ausgaben durch Screeninguntersuchung)	3
Patientenautonomie erhöhen	2
Psychische Belastung	2
Therapietreue erhöhen	1
Unnötige Einnahme von Supplementen vermeiden	1

Die Einladung und der Themenleitfaden für die Interviews mit Bürgerinnen und Bürgern finden sich in Abschnitt A13.

A4 Details der Ergebnisse: Nutzenbewertung – Vitamin B12

A4.1 Umfassende Informationsbeschaffung

A4.1.1 Primäre Informationsquellen

A4.1.1.1 Bibliografische Datenbanken

Abbildung 2 zeigt das Ergebnis der systematischen Literaturrecherche in den bibliografischen Datenbanken und der Studienselektion gemäß den Kriterien zum Studieneinschluss. Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Abschnitt A12.1.1. Die letzte Suche fand am 15.12.2021 statt.

Die Referenzen der als Volltexte geprüften, aber ausgeschlossenen Treffer finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Abschnitt A10.1.2.

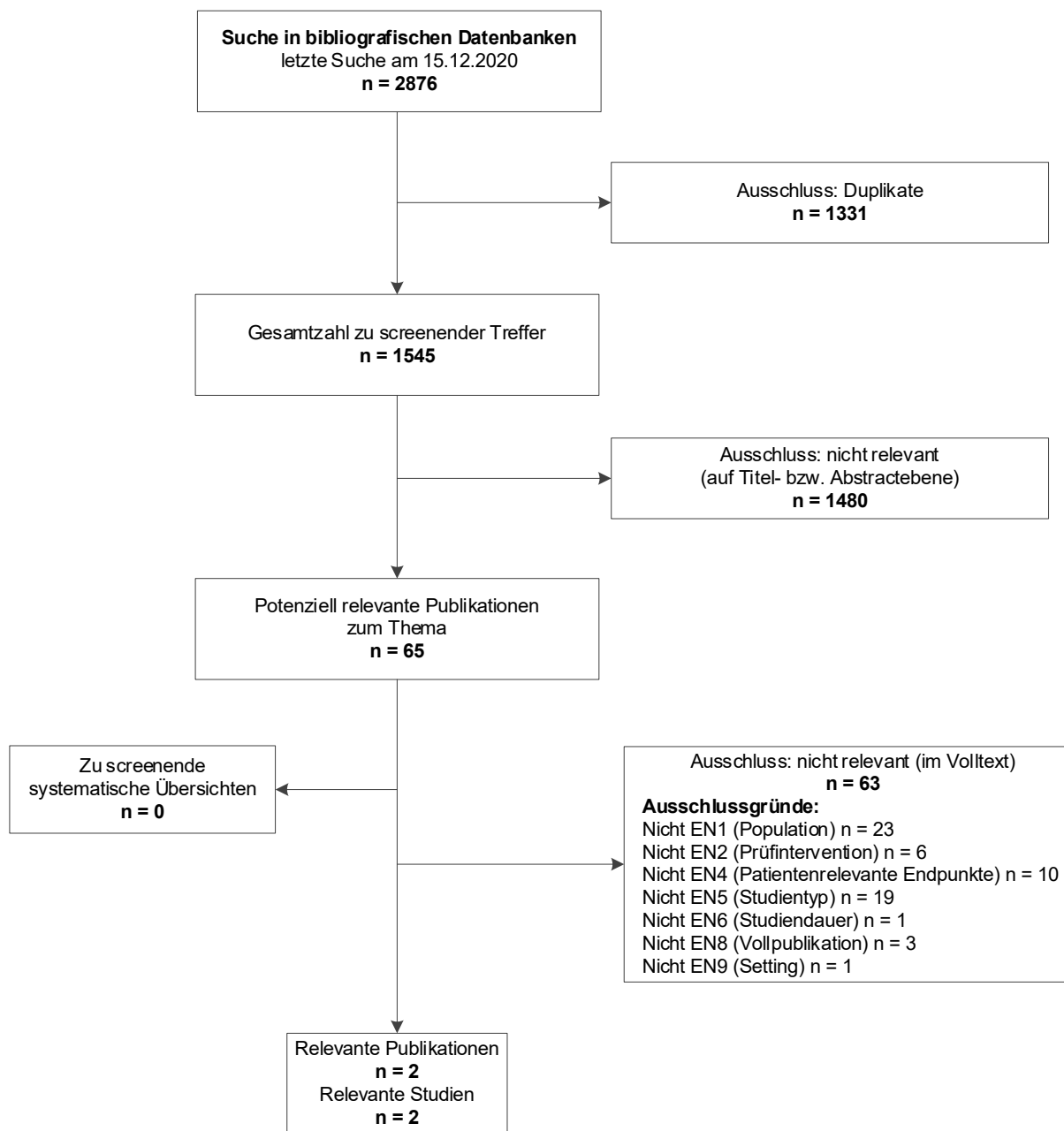


Abbildung 2: Ergebnis der bibliografischen Recherche und der Studienselektion – Vitamin B12 Recherche

A4.1.1.2 Studienregister

Durch die Suche in Studienregistern wurden folgende relevante Studien bzw. Dokumente identifiziert (Tabelle 10):

Tabelle 10: In Studienregistern identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente

Studie	Studienregister ID	Studienregister	Ergebnisbericht in Studienregister vorhanden
OPEN	ISRCTN54195799	ISRCTN Register [131]	nein
Eussen 2006	NL274 (NTR312)	Netherlands Trial Register [132]	nein

Die Suchstrategien für die Suche in Studienregistern finden sich in Abschnitt A12.1.2. Die letzte Suche in Studienregistern fand am 15.12.2020 statt.

A4.1.2 Weitere Informationsquellen und Suchtechniken

Über weitere Informationsquellen und Suchtechniken identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente werden nachfolgend nur dargestellt, wenn sie nicht bereits über die primären Informationsquellen gefunden wurden.

A4.1.2.1 Anwendung weiterer Suchtechniken

Es fanden sich keine relevanten Studien bzw. Dokumente, die nicht über andere Rechenschritte identifiziert werden konnten.

A4.1.2.2 Autorenanfragen

Für die vorliegende Bewertung wurden Autorenanfragen versendet (Tabelle 11). Die Informationen aus den eingegangenen Antworten sind in die Studienbewertung eingeflossen.

Tabelle 11: Übersicht zu Autorenanfragen

Studie	Inhalt der Anfrage	Antwort eingegangen ja / nein	Inhalt der Antwort
Eussen 2006	▪ Details zu den Ergebnissen zur kognitiven Funktion und GDS-Score	ja	▪ dzt. kein Zugriff auf die Daten, da von zu Hause gearbeitet wird

A4.1.3 Resultierender Studienpool

Durch die verschiedenen Rechenschritte konnten insgesamt 2 relevante Studien identifiziert werden (siehe auch Tabelle 12).

Tabelle 12: Studienpool der Nutzenbewertung Vitamin B12

Studie	Vollpublikation (in Fachzeitschriften)	Registereintrag / Ergebnisbericht aus Studienregistern
OPEN	ja [44]	ja [131] / nein
Eussen 2006	ja [45]	ja [132] / nein

A4.1.4 Studien ohne berichtete Ergebnisse

Es wurden keine relevanten Studien ohne berichtete Ergebnisse identifiziert.

A4.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

A4.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Tabelle 13: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien

Studie	Studien- design	Patientenzahl N	Intervention	Vergleich	Ort und Zeitraum der Durchführung	Interventions- dauer, Studiendauer	Vitamin- B12-Assay	Relevante Endpunkte ^a
Vitamin B12 allein oder plus Folsäure vs. Placebo								
OPEN	RCT	209	Vit. B12 (Cyanocobalamin) 1 mg oral 1x/Tag	Placebo	Großbritannien, Haushalt, 2009 bis 2010	12 Monate, 12 Monate	mikrobiolo- gischer Assay	primär: Veränderung der Nervenleitgeschwindigkeit sekundär: kognitive Funktion, unerwünschte Ereignisse, Mortalität
Eussen 2006		195	1. Vit. B12 (Cyano- cobalamin) 1 mg oral 1x/Tag 2. Vit. B12 (Cyano- cobalamin) 1 mg oral 1x/Tag + Folsäure 0,4 mg oral 1x/Tag	Placebo	Niederlande, Haushalt oder betreute Einrichtung, 2003 bis 2004	6 Monate, 6 Monate	Immunassay	primär: kognitive Funktion
a: Primäre Endpunkte beinhalten alle verfügbaren Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung. Abkürzungen: mg: Milligramm; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten								

Tabelle 14: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den Studien

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
OPEN	- Alter von 75 Jahren oder älter - Moderater Vitamin-B-12-Mangel (Serum-Vitamin-B-12-Konzentration ≥ 107 und < 210 pmol/l) - keine Anämie (Hämoglobinkonzentration von < 110 g/l bei Frauen und < 120 g/l bei Männern) - MMSE 24 oder mehr Punkte	- Einnahme von Vitamin B-12-Präparaten oder Vitamin B-12-Injektion in den letzten 6 Monaten - frühere Diagnose von perniziöser Anämie, Diabetes, Demenz, Epilepsie, Alkoholabhängigkeit, Herzschrittmacher oder andere implantierte metallische Geräte - Bewohner von Pflegeheimen
Eussen 2006	- Alter von 70 Jahren oder älter - Leichter Vitamin-B-12-Mangel (Serum-Vitamin-B-12-Konzentration zwischen 100 und 200 pmol/L, oder eine Serum-Vitamin-B-12-Konzentration zwischen 200 und 300 pmol/l, eine Plasma-Methylmalonsäure-Konzentration $\geq 0,32$ $\mu\text{mol/L}$ und eine Serum-Kreatinin-Konzentration ≤ 120 mol/l) - MMSE mehr als 19 Punkte	- Einnahme oder Injektionen von Cobalamin (> 50 $\mu\text{g/d}$) oder Folsäure (> 200 $\mu\text{g /Tag}$) - Cobalaminmangel in der Vorgeschichte - Operationen oder Erkrankungen des Magens oder Dünndarms, Anämie, Demenz - Einnahme von Medikamenten, die die Vitamin-B-12-Absorption beeinträchtigen, waren erlaubt, wenn sie 3 Monate oder mehr vor dem Screening des Vitamin-B-12-Status eingenommen wurden und für die Dauer der Studie fortgesetzt werden sollten.
Abkürzung: MMSE: Mini-Mental State Examination (maximaler Score 30 Punkte)		

Tabelle 15: Charakterisierung der Studienpopulationen

Studie Gruppe	N	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht [w / m] %	BMI [kg / m ²] MW (SD)	Hemoglobin [g / l] MW (SD) oder Median [IQR], n analysiert	Vitamin B12 [pmol / l] MW (SD) oder Median [IQR], n analysiert	Holotrans- cobalamin [pmol / l] MW (SD) oder Median [IQR], n analysiert	Studien- abbrucher n (%)
OPEN	201	k. A.	53,2 % / 46,8	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	11 (5,5 %) ^a
Vit. B12	99	79,9 (± 3,5)	53,5 % / 46,5%	27,0 (± 5,6)	139,8 (±11,1) g/l, n = 86	222,9 [197,4– 268,9], n = 86	50,4 [38,2– 68,3], n = 86	5 (5,1 %) ^a
Placebo	102	80,1 (± 3,7)	52,9 % / 47,1%	27,5 (± 5,3)	138,9 (±12,9) g/l, n = 84	228,0 [194,7– 271,0], n = 84	48,8 [39,8– 62,9], n = 84	6 (5,9 %) ^a
Eussen 2006	195	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	33 (16,9 %) ^a
Vit. B12	64	82 (± 52)	77 % / 23%	k. A.	8,5 (± 0,7) mmol/L	186 (± 56), n = 52	58 (± 21), n = 52	10 (15,6 %) ^a
Vit. B12 + Folsäure	66	83 (± 6)	74 % / 26%	k. A.	8,5 (± 0,8) mmol/L	199 (± 50), n = 49	68 (± 33), n = 50	15 (22,7 %) ^a
Placebo	65	82 (± 5)	78 % / 22%	k. A.	8,5 (± 0,7) mmol/L	188 (± 56), n = 55	70 (± 39), n = 54	8 (12,3 %) ^a
a: Werte wurden selbst berechnet.								
Abkürzungen: IQR: Interquartilsabstand; k. A.: keine Angabe; m: männlich; MW: Mittelwert; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; SD: Standardabweichung; w: weiblich								

A4.2.2 Bewertung endpunktübergreifender Kriterien des Verzerrungspotenzials

Die Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene ist in der folgenden Tabelle 16 dargestellt.

Tabelle 16: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial
			Patientin / Patient	Behandelnde Personen			
OPEN	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
Eussen 2006	unklar ^a	unklar ^a	ja	unklar ^a	ja	ja	hoch
a: nicht oder unzureichend beschrieben							

A4.3 Patientenrelevante Endpunkte

A4.3.1 Kognitive Funktion

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu kognitiver Funktion

Tabelle 17: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: kognitive Funktion

Studie	Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial
OPEN	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Eussen 2006	hoch	unklar ^a	nein ^b	unklar ^c	ja	hoch
a: nicht beschrieben b: Per-Protocol-Analyse von 162 der 195 randomisierten Teilnehmern, die die Studie abschlossen c: kein Protokoll oder Registereintrag verfügbar Abkürzungen: ITT: Intention to treat						

Ergebnisse zu kognitiver Funktion

Tabelle 18: Ergebnisse zu kognitiver Funktion

Studie	Zeitpunkt (Monate)	Werte Studienbeginn				Werte Studienende			Änderung im Vergleich zu Studienbeginn ^a		Intervention vs. Vergleich			
		Morbidity Psychiatrische Störungen	N	MW	SD	n	MW	SD	n	MW	SD	Differenz	[95 % KI]	p-Wert
California Verbal Learning Test (CVLT) ^c														
OPEN														
Vit. B12	12	99	22,8	6,0	99	23,9	0,7	91	k. A.		-1,4 ^b	-2,9–0,1	k. A.	
Placebo	12	102	22,0	6,5	102	24,6	0,7	93	k. A.					
Symbol Letter Modalities Test (SLMT)														
OPEN														
Vit. B12	12	99	41,1	9,5	98	39,6	1,1	91	k. A.		-1,3 ^b	-3,2–0,6	k. A.	
Placebo	12	102	39,6	12,5	101	40,1	1,2	93	k. A.					
Verbal Fluency Test (VFT)														
OPEN														
Vit. B12	12	99	21,4	5,4	99	20,8	0,5	91	k. A.		1,1 ^b	-0,1–2,2	k. A.	
Placebo	12	102	21,3	6,0	102	19,9	0,6	93	k. A.					
Neurokognitive Tests (z-Score) ^d – Domäne Gedächtnis														
Eussen 2006														
Vit. B12	6	64	k. A.		54	k. A.		54	k. A.		0,22 ^e	0,07–0,37	0,004	
Placebo	6	65	k. A.		57	k. A.		57	k. A.					
a: Wenn nicht anders angegeben, ITT-Auswertung.														
b: ANCOVA Model adjustiert für Baseline kognitive Funktion, Alter und Geschlecht.														
c: Gesamtzahl der richtigen Wörter in den ersten 3 Versuchen.														

d: Die Autorinnen und Autoren haben die Ergebnisse einzelner Test in einen z-Score umgerechnet und in die Domänen Geschwindigkeit der Sensomotorik, Gedächtnis und Ausführungsfunktion geclustert, um einen zusammengesetzten z-Score zu erhalten.

e: Per-Protocol-Analyse. Mittlere Differenz zwischen den Gruppen für die Gedächtnis-Domäne. Z-Score statistisch signifikant größer in der Placebo-Gruppe. Der z-Score für die einzelnen Gruppen und Domänen wurde in der Publikation nur grafisch dargestellt (Figure 2).

Abkürzungen: ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; SD: Standardabweichung

A4.3.2 Unerwünschte Ereignisse

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen

Tabelle 19: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: unerwünschte Ereignisse

Studie	Endpunkübergreifendes Verzerrungspotenzial	Verblindung Endpunkt-erheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial
OPEN	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Abkürzung: ITT: Intention to treat						

Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen

Tabelle 20: Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen

Studie	Intervention			Vergleich			Intervention vs. Vergleich		
	N	n	(%)	N	n	(%)	Effektmaß	[95 % KI]	p-Wert
Schweres unerwünschtes Ereignis									
OPEN	99	0		102	1	1,0%	k. A.		k. A.
Unerwünschte Ereignisse									
Eussen 2006	130	0		65	0		k. A.		k. A.
a: Werte wurden selbst berechnet									
Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; k. A.: keine Angabe; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis									

A5 Details der Ergebnisse: Nutzenbewertung – Vitamin D

A5.1 Informationsbeschaffung

A5.1.1 Fokussierte Informationsbeschaffung nach systematischen Übersichten

Von den 26 identifizierten systematischen Übersichten (siehe Abschnitt A10.1.1) wurde 1 systematische Übersicht (siehe Tabelle 21) als ausreichend aktuell und hochwertig bewertet und zum Zweck der Identifizierung von Primärstudien berücksichtigt. Die Bewertung der Qualität der Informationsbeschaffung dieser systematischen Übersicht findet sich in Abschnitt A11.

Tabelle 21: Berücksichtigte systematische Übersichten

Systematische Übersicht	Vollpublikation
Kahwati 2020	ja [90]

Auf Basis dieser systematischen Übersicht wurden 46 Studien (72 Publikationen) identifiziert, für die daraufhin geprüft wurde, inwieweit sie die Einschlusskriterien dieses Berichts erfüllen (siehe Abschnitt A2.1.1 und A2.1.2). 25 Publikationen zu relevanten Studien erfüllten nicht die Einschlusskriterien des Berichts. Die Referenzen der als Volltexte geprüften, aber ausgeschlossenen Treffer finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Abschnitt A10.2.2. Somit wurden aus der systematischen Übersicht insgesamt 31 Studien (47 Publikationen) als relevant für die vorliegende Nutzenbewertung identifiziert.

A5.1.2 Umfassende Informationsbeschaffung

In einem nächsten Schritt erfolgte eine ergänzende Suche nach Primärstudien in bibliografischen Datenbanken für den Zeitraum (ab März 2020), der nicht durch die in Abschnitt A5.1.1 identifizierte systematische Übersicht abgedeckt war.

Für alle weiteren Informationsquellen wurde ohne zeitliche Beschränkung gesucht.

A5.1.3 Primäre Informationsquellen

A5.1.3.1 Bibliografische Datenbanken

Abbildung 3 zeigt das Ergebnis der systematischen Literaturrecherche in den bibliografischen Datenbanken und der Studienselektion gemäß den Kriterien zum Studieneinschluss. Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Abschnitt A12.1.1. Die letzte Suche fand am 19.02.2021 statt. Die Referenzen der als Volltexte geprüften, aber ausgeschlossenen Treffer finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Abschnitt A10.2.3.

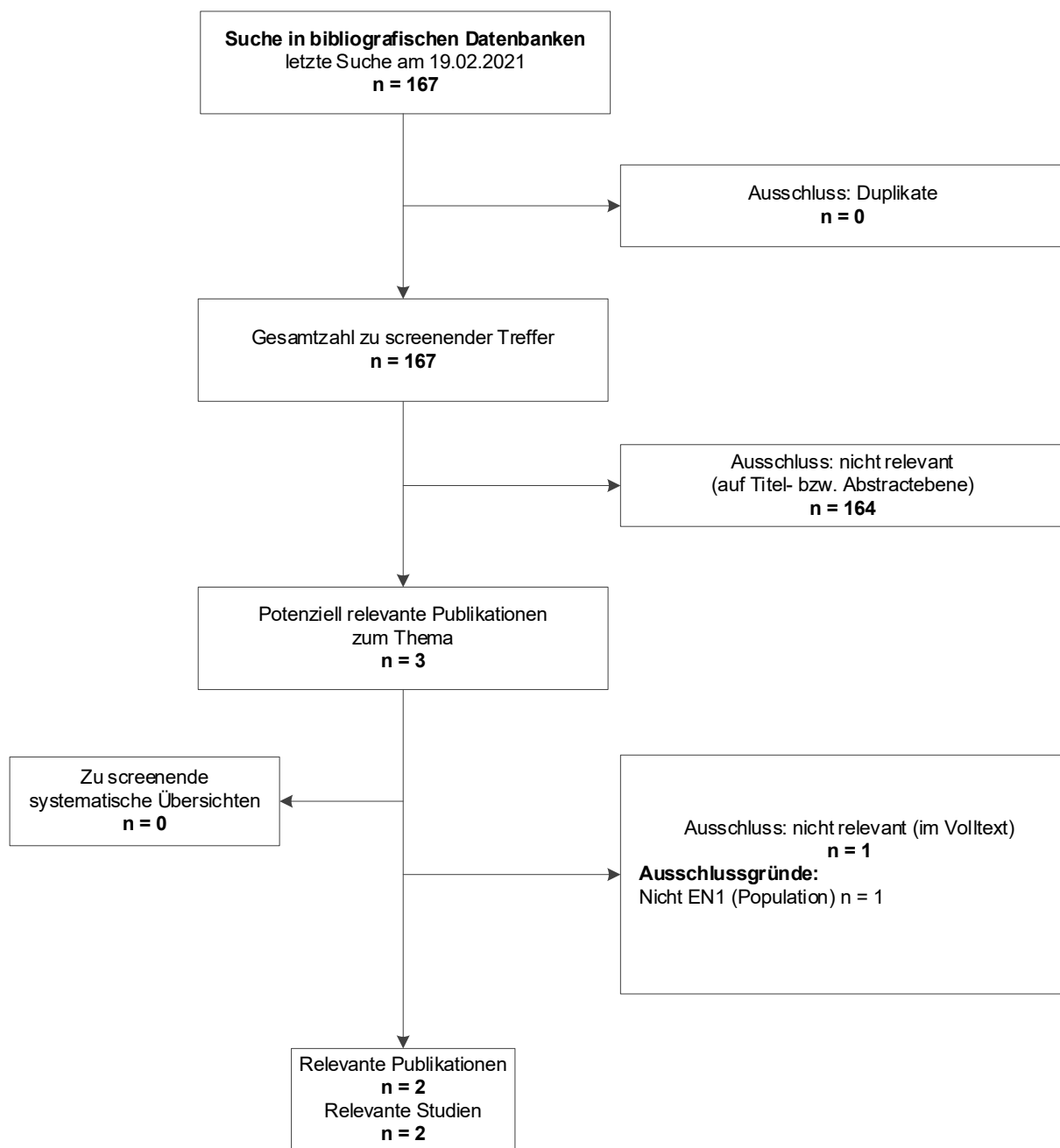


Abbildung 3: Ergebnis der bibliografischen Recherche und der Studienselektion – Vitamin-D-Update-Recherche

A5.1.3.2 Studienregister

Für die auf Basis der systematischen Übersicht identifizierten Studien wurden über die Vollpublikationen folgende Studienregister-Einträge identifiziert (Tabelle 22):

Tabelle 22: In Studienregistern identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente*

Studie	Studienregister-ID	Studienregister	Ergebnisbericht in Studienregister vorhanden
PODA	NCT01153568	ClinicalTrials.gov [133]	nein
DO-HEALTH	NCT01745263	ClinicalTrials.gov [134]	nein
Bislev 2019	NCT02572960	ClinicalTrials.gov [135]	nein
Davidson 2013	NCT00876928	ClinicalTrials.gov [136]	ja [136]
Gagnon 2014	ACTRN12609000043235	Australian New Zealand Clinical Trials Registry [137]	nein
ViDOS	NCT00472823	ClinicalTrials.gov [138]	nein
Grimnes 2011	NCT00809744	ClinicalTrials.gov [139]	nein
Hansen 2015	NCT00933244	ClinicalTrials.gov [140]	ja [140]
Jorde 2016	NCT00685594	ClinicalTrials.gov [141]	nein
Jorde 2018	NCT02750293	ClinicalTrials.gov [142]	nein
OSTPRE-FPS	NCT00592917	ClinicalTrials.gov [143]	nein
ViDA (NZ)	ACTRN12611000402943	Australian New Zealand Clinical Trials Registry [144]	nein
Kjærgaard 2012	NCT00960232	ClinicalTrials.gov [145]	nein
Lips 2010	NCT00242476	ClinicalTrials.gov [146]	nein
VITAL	NCT01169259	ClinicalTrials.gov [147]	ja [147]
VITAL-DEP	NCT01696435	ClinicalTrials.gov [148]	
ViDA (US)	NCT01240213	ClinicalTrials.gov [149]	nein
Styrian Vitamin D Hypertension Trial	NCT02136771	ClinicalTrials.gov [150]	nein
D2d Study	NCT01942694	ClinicalTrials.gov [151]	ja [151]
Shea 2019	NCT02293187	ClinicalTrials.gov [152]	nein
VICtOry	ISRCTN20328039	ISRCTN [153]	nein

* Registereinträge wurden manuell über die Vollpublikation identifiziert und mittels Studienregister-ID gesucht.

In den Studienregistern wurden darüber hinaus 3 laufende Studien ohne berichtete Ergebnisse identifiziert (siehe Abschnitt A4.1.4).

Die Suchstrategien für die Suche in Studienregistern finden sich in Abschnitt A12.1.2. Die letzte Suche in Studienregistern fand am 20.04.2021 statt.

A5.1.4 Weitere Informationsquellen und Suchtechniken

Über weitere Informationsquellen und Suchtechniken identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente werden nachfolgend nur dargestellt, wenn sie nicht bereits über die primären Informationsquellen gefunden wurden.

A5.1.4.1 Anwendung weiterer Suchtechniken

Im Rahmen der Informationsbeschaffung wurden systematische Übersichten identifiziert – die entsprechenden Referenzen finden sich in Abschnitt A10.2.1. Die Referenzlisten ausgewählter systematischer Übersichten wurden gesichtet. Es wurden folgende relevante Studien bzw. Dokumente identifiziert, die nicht über andere Rechenschritte gefunden werden konnten:

Tabelle 23: Durch Anwendung weiterer Suchtechniken identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente

Studie	Verfügbare Dokumente
VICtORy	Vollpublikation [154]

A5.1.4.2 Autorenanfragen

Für die vorliegende Bewertung wurden Autorenanfragen versendet (Tabelle 24). Die Informationen aus den eingegangenen Antworten sind in die Studienbewertung eingeflossen.

Tabelle 24: Übersicht zu Autorenanfragen

Studie	Inhalt der Anfrage	Antwort eingegangen ja / nein	Inhalt der Antwort
DO-HEALTH	Details zu Studienpopulation und Ergebnissen der beiden Studienarme, die Vitamin D oder Placebo allein erhielten.	nein	

A5.1.4.3 Zusätzliche relevante Studien bzw. Dokumente

Es wurden folgende relevante Studien bzw. Dokumente identifiziert, die nicht über andere Rechenschritte gefunden werden konnten (Tabelle 25):

Tabelle 25: Zusätzlich identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente

Studie	Verfügbare Dokumente
BEST-D	Designpublikation [155]

Die Designpublikation wurde über die Vollpublikation der eingeschlossenen Studie identifiziert.

A5.1.5 Resultierender Studienpool

Durch die verschiedenen Rechenschritte konnten insgesamt 33 relevante Studien identifiziert werden (siehe auch Tabelle 26).

Tabelle 26: Studienpool der Nutzenbewertung

Studie	Vollpublikation (in Fachzeitschriften)	Registereintrag / Ergebnisbericht aus Studienregistern
Vitamin D vs. Placebo		
Arvold 2009	ja [63]	nein
BEST-D	ja [66]	nein
Bislev 2019	ja [156]	ja [135] / nein
Davidson 2013	ja [57]	ja [136] / ja [136]
D2d Study	ja [157]	ja [151] / ja [151]
DO-HEALTH	ja [47]	ja [134] / nein
Grimnes 2011	ja [69]	ja [139] / nein
Hansen 2015	ja [50]	ja [140] / ja [140]
Jorde 2016	ja [60],[56]	ja [141] / nein
Jorde 2018	ja [62]	ja [142] / nein
Kjærgaard 2012	ja [61]	ja [145] / nein
Ooms 1995	ja [158]	nein
Shea 2019	ja [159]	ja [152] / nein
Styrian Vitamin D Hypertension Trial	ja [160], [161], [162], [163]	ja [150] / nein
VICtORy	ja [58],[154], [164]	ja [153] / ja [153]
ViDA (NZ)	ja [59],[51],[165]	ja [144] / nein
ViDA (US)	ja [166]	ja [149] / nein
VITAL	ja [49], [167], [168], [169], [170]	ja [147] / ja [147]
VITAL-DEP	ja [48]	ja [148] / nein
Vitamin D + Kalzium vs. kein Supplement oder Placebo		
Brazier 2005	ja [71]	nein
Decalyos II	ja [53]	nein
Gagnon 2014	ja [67]	ja [137] / nein
Honkanen 1990	ja [70]	nein
Krieg 1999	ja [73]	nein
OSTPRE-FPS	ja [55] [171]	ja [143] / nein
Vitamin D + Kalzium vs. Kalzium		
Aloia 2005	ja [65,68]	nein

Studie	Vollpublikation (in Fachzeitschriften)	Registereintrag / Ergebnisbericht aus Studienregistern
Bischoff 2003	ja [54]	nein
Janssen 2010	ja [46]	nein
Lips 2010	ja [64]	ja [146] / nein
PODA	ja [72]	ja [133] / nein
Pfeifer 2000	ja [52]	nein
Pfeifer 2009	ja [172]	nein
ViDOS	ja [173], [174], [175]	ja [138] / nein

A5.1.6 Studien ohne berichtete Ergebnisse

In Tabelle 27 sind alle durch die Informationsbeschaffung identifizierten Studien ohne bisher berichtete Ergebnisse dargestellt.

Tabelle 27: In der Informationsbeschaffung identifizierte Studien ohne berichtete Ergebnisse

Studie	Dokumentart, gegebenenfalls Studienregister-ID, Zitat	Studientyp, Geplante Fallzahl	Intervention und Vergleichsintervention	Status (ggf. geplantes Studienende)
Trial of Vitamin D to Reduce Risk and Severity of COVID-19 and Other Acute Respiratory Infections (CORONAVIT) ^a	ClinicalTrials.gov, NCT04579640 [176]	RCT, 6200	1. Vit. D3 800 IE 2. Vit. D3 3200 IE 3. kein Supplement	laufend (30.06.2021)
Vitamin D3 Supplementation to Prevent Respiratory Tract Infections ^b	ClinicalTrials.gov, NCT04596657 [177]	RCT, 2099	1. Vit. D3 5000 IE 2. kein Supplement	laufend (30.11.2021)
Clinical Trial to Optimise Levels of Vitamin D for Rhinovirus Protection (COLD) ^c	ClinicalTrials.gov, NCT04368520 [178]	RCT, 195	1. Vit. D3 800 IE 2. Vit. D3 3200 IE 3. Placebo	geplant
a: Eingeschlossen wurden Personen ab 16 Jahre und älter mit Serum 25(OH)D < 30 mg/dl b: Eingeschlossen wurden medizinisches Personal, 52 Jahre oder älter. Es ist auf Basis des Registereintrages unklar, ob zu Beginn der Studienteilnahme ein Vitamin-D-Mangel bestand. c: Eingeschlossen werden Personen zwischen 18 und 70 Jahren mit Serum 25(OH)D < 30 mg/dl Abkürzungen: IE: Internationale Einheiten; NCT: National Clinical Trial; RCT: randomisierte kontrollierte Studie				

A5.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

A5.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

.

Tabelle 28: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien

Studie	Studien- design	N	Intervention	Vergleich	Ort und Zeitraum der Durchführung	Interventionsdauer, Studiendauer	Vitamin-D- Assay	Relevante Endpunkte ^a
Vitamin D vs. Placebo								
Arvold 2009	RCT	100	Vit. D3 50 000 IE 1x/Woche	Placebo	USA, Haushalt, Februar 2007 (Rekrutierung)	8 Wochen, 1 Jahr	Flüssig- chromato- graphie mit Massen- spektrometrie	Veränderung der körperlichen Funktion (FIQ), unerwünschte Ereignisse
BEST-D	RCT	305	Vit. D3 2000 IE 1x/Tag Vit. D3 4000 IE 1x/Tag	Placebo	Großbritannien, Haushalt, September 2012 bis März 2014	12 Monate, 12 Monate	Immunassay (Beckman Coulter Ltd)	primär: Veränderung von Serum 25(OH)D, Anteil der Studienteilnehmer mit 25(OH)D-Konzentrationen > 90 nmol/l sekundär: Frakturen, Stürze, Mortalität ^d , unerwünschte Ereignisse
Bislev 2019	RCT	81	Vit. D3 2800 IE 1x/Tag	Placebo	Dänemark, Haushalt, November 2015 bis April 2016 und November 2016 bis April 2017	3 Monate, 3 Monate	Flüssig- chromato- graphie mit Massen- spektrometrie (Chrom- systems)	primär: Veränderung der Plasma-Aldosteron- Konzentration sekundär: Frakturen, unerwünschte Ereignisse

Studie	Studien- design	N	Intervention	Vergleich	Ort und Zeitraum der Durchführung	Interventionsdauer, Studiendauer	Vitamin-D- Assay	Relevante Endpunkte ^a
Davidson 2013	RCT	117	Vit. D3, wöchentliche Gabe basierend auf Baseline- Serum-Vitamin- D-Spiegel und Körpergewicht für Zielwert 65– 90 ng/ml, mittlere Wochendosis 88 865 IE	Placebo	USA, Haushalt, März 2009 bis Januar 2012	12 Monate, 12 Monate	Flüssig- chromato- graphie mit Massen- spektrometrie	primär: Diabetes mellitus Typ 2
D2d Studie	RCT	2423 c	Vit. D3 4000 IE 1x/Tag	Placebo	USA, Haushalt, 2013 bis 2018	Median 2,5 Jahre, Median 2,5 Jahre	k. A.	primär: Diabetes mellitus Typ 2
DO-HEALTH	RCT	542 ^b	Vit. D3 2000 IE 1x/Tag	Placebo	Österreich, Deutschland, Schweiz, Frankreich und Portugal, Haushalt, 2012 bis 2017	3 Jahre, 3 Jahre	Flüssig- chromato- graphie mit Massen- spektrometrie	primär: Veränderung des Blutdrucks, Verschlechterung kognitiver Leistungsfähigkeit, Verschlechterung der Funktionsfähigkeit der unteren Extremitäten, nicht-vertbrale Frakturen, Infektionen sekundär: Mortalität

Studie	Studien- design	N	Intervention	Vergleich	Ort und Zeitraum der Durchführung	Interventionsdauer, Studiendauer	Vitamin-D- Assay	Relevante Endpunkte ^a
Grimnes 2011	RCT	104	Vit. D3 20 000 IE 2x/Woche	Placebo	Norwegen, Haushalt, 2008 bis 2010	6 Monate, 6 Monate	Elektro- chemilumi- neszenz Immunassay (Roche Diagnostics)	primär: Insulin- Sensitivität sekundär: Mortalität ^d , unerwünschte Ereignisse
Hansen 2015	RCT	230	Vit. D3 800 IE 1x/Tag Vit. D3 50 000 IE 1x/Tag für 15 Tage, danach 50 000 IE 2 x/Monat	Placebo	USA, Haushalt, Mai 2010 bis August 2014	12 Monate, 12 Monate	Flüssig- chromato- graphie	primär: Kalziumabsorption sekundär: Stürze, Frakturen, körperliche Funktion, Mortalität ^d , unerwünschte Ereignisse
Jorde 2016	RCT	511	Vit. D3 20 000 IE 1x/Woche	Placebo	Norwegen, Haushalt, März 2008 bis Mai 2015	5 Jahre, 5 Jahre	Flüssig- chromato- graphie mit Massen- spektrometrie	primär: Diabetes mellitus Typ 2 sekundär: Infektionen, unerwünschte Ereignisse
Jorde 2018	RCT	422	Vit. D3 100 000 IE einmalig, danach 20 000 IE 1x/Woche	Placebo	Norwegen, Haushalt, Juni 2015 bis August 2017	4 Monate, 24 Monate	Flüssig- chromato- graphie mit Massen- spektrometrie	Sekundär: Veränderung depressiver Symptome (BDI-II), unerwünschte Ereignisse
Kjaergaard 2012	RCT	243	Vit. D3 20 000 IE, 2x/Woche	Placebo	Norwegen, Haushalt, 2009 bis 2010	6 Monate, 6 Monate	Elektro- chemilumi- neszenz Immunassay (Roche)	primär: Veränderung depressiver Symptome (BDI, MADRS, HADS und GSS) sekundär: unerwünschte Ereignisse

Studie	Studien- design	N	Intervention	Vergleich	Ort und Zeitraum der Durchführung	Interventionsdauer, Studiendauer	Vitamin-D- Assay	Relevante Endpunkte ^a
Ooms 1995	RCT	348	Vit. D3 400 IE 1x/Tag	Placebo	Niederlande, betreute Einrichtung, k. A.	2 Jahre, 2 Jahre	Kompetitiver Protein- bindungs- assay	Mortalität ^e , unerwünschte Ereignisse ^e
Shea 2019	RCT	100	Vit. D3 800 IE 1x/Tag, wenn nach 4 Monaten Serum 25(OH)D < 28 ng/mL zusätzlich Vit. D3 800 IE 1x/Tag	Placebo	USA, Haushalt, März 2015 bis September 2017	12 Monate, 12 Monate	Flüssig- chromato- graphie mit Massen- spektrometrie	primär: Muskelkraft der Beine sekundär: Stürze
Styrian Vitamin D Hypertension Trial	RCT	200	Vit. D3 2800 IE 1x/Tag	Placebo	Österreich, Haushalt, 2011 bis 2014	2 Monate, 2 Monate	Chemilumi- neszenz- Assay (Immuno- diagnostic Systems)	primär: Veränderung des 24-Stunden-Blutdrucks sekundär: unerwünschte Ereignisse
ViDA (NZ)	RCT	5110 ^c	Vit. D3 200 000 IE einmalig, dann 100 000 IE 1x/Monat	Placebo	Neuseeland, Haushalt, April 2011 bis bis Juli 2015	Median 3,3 Jahre (maximum 4,2 Jahre), Median 3,3 Jahre (maximum 4,2 Jahre)	Flüssig- chromato- graphie mit Massen- spektrometrie (ABSciex API 4000)	primär: kardiovaskuläre Erkrankungen (kombinierter Endpunkt) sekundär: kardiovaskuläre Erkrankungen (einzelne Komponenten), Stürze, Frakturen, Malignome

Studie	Studien- design	N	Intervention	Vergleich	Ort und Zeitraum der Durchführung	Interventionsdauer, Studiendauer	Vitamin-D- Assay	Relevante Endpunkte ^a
ViDA (US)	RCT	218	Vit. D3 2000 IE 1x/Tag	Placebo	USA, Haushalt, 2010 bis 2012	12 Monate, 12 Monate	Chemo- lumineszenz- Assay (DiaSorin)	primär: Veränderung des Körpergewichts sekundär: unerwünschte Ereignisse
VITAL	RCT	25871 ^c	Vit. D3 2000 IE oder Vit. D3 2000 IE + Omega-3- Fettsäuren 1 g 1x/Tag	Placebo oder Placebo + Omega-3- Fettsäuren	USA, Haushalt, November 2011 bis Dezember 2017	Median 5,3 Jahre, Median 5,3 Jahre	Flüssig- chromato- graphie mit Massen- spektrometrie	primär: Malignome, Herz- Kreislauf-Erkrankungen
VITAL-DEP ^h	RCT	18353 ^c	Vit. D3 2000 IE oder Vit. D3 2000 IE + Omega-3- Fettsäuren 1 g 1x/Tag	Placebo oder Placebo + Omega-3- Fettsäuren	USA, Haushalt, November 2011 bis Dezember 2017	Median 5,3 Jahre, Median 5,3 Jahre	Flüssig- chromato- graphie mit Massen- spektrometrie	primär: Depression
ViCtORy	RCT	305	Vit. D3 400 IE 1x/Tag Vit. D3 1000 IE 1x/Tag	Placebo	UK, Haushalt, Januar 2009 bis März 2010	12 Monate, 12 Monate	Flüssig- chromato- graphie mit Massen- spektrometrie	primär: Veränderung von Blutzuckerparameter, Serumlipide, Entzündungsparameter, Blutdruck sekundär: Stürze, Diabetes mellitus Typ 2 ^e , unerwünschte Ereignisse
Vitamin D + Kalzium vs. kein Supplement oder Placebo								

Studie	Studien- design	N	Intervention	Vergleich	Ort und Zeitraum der Durchführung	Interventionsdauer, Studiendauer	Vitamin-D- Assay	Relevante Endpunkte ^a
Brazier 2005	RCT	192	Vit. D3 400 IE + Kalzium 500 mg 2x/Tag	Placebo	Frankreich, Haushalt, k. A.	12 Monate, 12 Monaten	Protein- bindungs- assay (k. A.)	primär: Veränderung der Knochendichte und Laborparameter des Knochenstoffwechsels sekundär: Mortalität ^{d,e} , unerwünschte Ereignisse
Decalys II	RCT	610	Vit. D3 800 IE + 1200 mg Kalzium (kombiniert) 1x/Tag Vit. D3 800 IE + 1200 mg Kalzium (separat) 1x/Tag	Placebo	Frankreich, betreute Einrichtung, k. A.	2 Jahre, 2 Jahre	Kompetitiver Protein- bindungs- assay (Incstar)	Frakturen, Stürze, Mortalität ^d , unerwünschte Ereignisse
Gagnon 2014	RCT	95	Vit. D3 2000 IE (alle 2 Monate um 2000 IE erhöht, falls Serumspiegel nicht $\geq$ 75 nmol/L) + Kalzium 1200 mg 1x/Tag	Placebo	Australien, Haushalt, 2009 bis 2011	6 Monate, 6 Monate	Chemilumi- neszenz Immunassay (DiaSorin)	primär: Insulin- Sensitivität, Insulinsekretion, β -Zell- Funktion sekundär: unerwünschte Ereignisse
Honkanen 1990	RCT	126	Vit. D3 1800 IE + Kalzium 1,558 mg 1x / Tag	Kein Supplement	Finnland, Haushalt (n=60), betreute Einrichtung (n=66), 1985 bis 1986	11 Wochen, 11 Wochen	Hochleistungs flüssigchroma- tographie	primär: Veränderung von Kreatinin, 25(OH)D und Kalzium im Serum, Griffstärke sekundär: unerwünschte Ereignisse

Studie	Studien- design	N	Intervention	Vergleich	Ort und Zeitraum der Durchführung	Interventionsdauer, Studiendauer	Vitamin-D- Assay	Relevante Endpunkte ^a
Krieg 1999	RCT	248	Vit. D3 440 IE + Kalzium 500 mg 2x/Tag	Kein Supplement	Schweiz, betreute Einrichtungen, k. A.	24 Monate, 24 Monate	Protein- bindungs- assay (Amersham Life Science)	Mortalität ^d , unerwünschte Ereignisse
OSTPRE-FPS	RCT	593	Vit. D3 400 IE + Kalzium 500 mg 2x / Tag	Kein Supplement	Finnland, Haushalt, Februar 2003 / Mai 2004 bis Januar 2006 / Mai2007	3 Jahre, 3 Jahre	Radioimmuna ssay (DiaSorin)	primär: Stürze sekundär: Mortalität ^d
Vitamin D + Kalzium vs. Kalzium								
Aloia 2005	RCT	208	Vit. D3 800 IE, nach 2 Jahren 2000 IE + Kalzium individuelle Dosis, max. 1500 mg, 1x/Tag	Placebo + Kalzium individuelle Dosis, max. 1500 mg	USA, Haushalt, 2007 bis 2010	36 Monate, 36 Monate	Radioimmun- assay (DiaSorin)	primär: Veränderung der Knochendichte sekundär: unerwünschte Ereignisse
Bischoff 2003	RCT	122	Vit. D3 400 IE + Kalzium 800 mg 2x/Tag	Kalzium 600 mg 2x/Tag	Schweiz, betreute Einrichtung, November 1999 bis März 2000	3 Monate, 3 Monate	Radioimmun- assay (Nichols)	primär: Stürze sekundär: unerwünschte Ereignisse
Janssen 2010	RCT	70	Vitamin D3 400 IE + 500 mg Kalzium 1x/Tag	Placebo + Kalzium 500 mg 1x/Tag	Niederlande, betreute Einrichtungen, k. A.	6 Monate, 6 Monate	k. A.	Frakturen ^e , Mortalität ^e , unerwünschte Ereignisse ^e

Studie	Studien- design	N	Intervention	Vergleich	Ort und Zeitraum der Durchführung	Interventionsdauer, Studiendauer	Vitamin-D- Assay	Relevante Endpunkte ^a
Lips 2010	RCT	226	Vit. D3 8400 IE 1x/Woche + Kalzium 500 mg 1x/Tag, falls Zufuhr < 1000 mg	Placebo + Kalzium 500 mg 1x/Tag, falls Zufuhr < 1000 mg	USA, Haushalt (86%), betreute Einrichtung (14 %), Oktober 2005 bis Juni 2006	16 Wochen, 16 Wochen	Flüssig- chromato- graphie	primär: neuromuskuläre Funktion sekundär: Mortalität, unerwünschte Ereignisse
PODA	RCT	260	Vit. D3, Dosis je nach Serum 25(OH)D, Anpassung alle 3 Monate, 1x/Tag Kalzium individuelle Dosis, max. 1200 mg	Placebo + Kalzium individuelle Dosis, max. 1200 mg	USA, Haushalt, Dezember 2010 bis Juni 2016	36 Monate, 36 Monate	Immuno- chemilumi- nometrischer Assay (DiaSorin)	primär: Veränderung der Knochendichte sekundär: unerwünschte Ereignisse
Pfeifer 2000	RCT	148	Vit. D3 400 IE + Kalzium 600 mg 2x/Tag	Kalzium 600 mg 2x/Tag	Deutschland, Haushalt, März 1997 bis Mai 1997 (Intervention)	8 Wochen, 12 Monate	Radioimmun- assay (Nichols Institute)	Stürze, Frakturen
Pfeifer 2009	RCT	242	Vit. D3 400 IE + Kalzium 500 mg 2x/Tag	Kalzium 500 mg 2x/Tag	Deutschland, Haushalt, Mai 2001 bis März 2003	12 Monate, 20 Monate	Radioimmun- assay (Immuno- diagnostic Systems)	primär: Stürze sekundär: Frakturen

Studie	Studien- design	N	Intervention	Vergleich	Ort und Zeitraum der Durchführung	Interventionsdauer, Studiendauer	Vitamin-D- Assay	Relevante Endpunkte ^a
ViDOS	RCT	273	Vit. D3 400, 800, 1600, 2400, 3200, 4000 oder 4800 IE 1x/Tag, + Kalzium individuelle Dosis 2x/Tag	Placebo + Kalzium individuelle Dosis 2x/Tag	USA, Haushalt, Mai 2007 bis August 2011	12 Monate, 12 Monate	Radioimmun-assay (Diasorin)	primär: Veränderung von 25(OH)D und Parathormon im Serum sekundär: Stürze, unerwünschte Ereignisse, Mortalität ^e
a: Primäre Endpunkte beinhalten alle verfügbaren Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung. Falls aus der Publikation eine Einteilung in primäre und sekundäre Endpunkte nicht hervorgeht, wurden nur die für diese Nutzenbewertung relevanten und verfügbaren Endpunkte angegeben. b: Insgesamt wurden 2157 Patientinnen und Patienten in 8 verschiedene Gruppen randomisiert. In die Gruppe Vit. D3 allein wurden 272 und in die Placebo Gruppe 270 Teilnehmerinnen und Teilnehmer randomisiert. c: N bezieht sich auf alle randomisierten Teilnehmerinnen und Teilnehmer; in weiterer Folge aber nur Daten für die Subgruppe mit 25(OH)D unter < 20 ng/ml extrahiert. d: Nicht als eigener Endpunkt definiert, sondern unter Gründe für Studienabbruch berichtet. e: Nicht als eigener Endpunkt definiert, sondern unter unerwünschten Ereignissen berichtet. f: Der Endpunkt Malignome wurde post hoc analysiert. g: Keine Gruppeneinteilung der Ereignisse möglich, deshalb konnten die Ergebnisse in den nachfolgenden Tabellen nicht dargestellt werden. h: Ergänzungsstudie zu VITAL Studie Manson et al. 2019 [49] Abkürzungen: BDI-II: Becks-Depression Inventar; FIQ: Fibromyalgia Impact Questionnaire; GSS: Geriatric Scoring System; HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale; IE: Internationale Einheiten; k. A.: keine Angabe(n), MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale; N: Anzahl randomisierter bzw. eingeschlossener Patientinnen und Patienten; n: Anzahl analysierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie								

Tabelle 29: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den Studien

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
Vitamin D vs. Placebo		
Arvold 2009	▪ k. A.	▪ Vitamin-D-Mangel in der Vergangenheit ▪ Hyperkalzämie ▪ primärer Hyperparathyreoidismus ▪ schwere Nierenerkrankung ▪ Sarkoidose
BEST-D	▪ Erwachsene im Alter von 65 Jahren oder älter ▪ gehfähig und im eigenen Haushalt lebend	▪ Bewohner von Pflegeheimen ▪ regelmäßige Einnahme von Vitamin-D-Präparaten mit mehr als 400 IE Vitamin D täglich; Kalziumpräparate, Bisphosphonate, Parathormon oder Calcitonin ▪ Vorgeschichte von Hyperkalzämie, Hyperparathyreoidismus, Lymphom, Sarkoidose, aktiver Tuberkulose oder Nierenzellkarzinom, Demenz, Alkohol- oder Drogenmissbrauch
Bislev 2019	▪ postmenopausale Frauen im Alter von 60 bis 79 Jahren ▪ sekundärer Hyperparathyreoidismus (Serum 25(OH)D < 50 nmol/l und Parathormon > 6,9 pmol/l)	▪ Einnahme von mit Antihypertensiva, Diuretika, systemischen Glukokortikoiden, nicht-steroidale Antirheumatika oder Lithium ▪ aktuelle oder zurückliegende Behandlung mit Osteoporose-Medikamenten ▪ geplante Reise in sonnige Regionen oder regelmäßige Nutzung des Solariums während der Studienzeit
Davidson 2013	▪ Erwachsene im Alter von 40 Jahren oder älter ▪ Serum 25(OH)D ≤ 30 ng/ml ▪ Prädiabetes (Nüchtern-Plasmaglukose 110–125 mg/dl oder oraler Glukosetoleranztest 2-h Glukosewert von 140–199 mg/dl)	▪ k. A.
D2d Study	▪ Erwachsene im Alter von 30 Jahren oder älter (25 Jahre oder älter für indigene Gruppen aus Nordamerika, Alaska, Hawaii und von pazifischen Inseln) ▪ BMI 24 bis 42 kg/m² (22,5 bis 42 kg/m² für asiatische Amerikaner), mindestens 2 von 3 Kriterien für Prädiabetes erfüllt: Nüchternplasmaglukose 100 bis 125 mg/dl, Plasmaglukose 2 Stunden nach einer oralen Glukosebelastung von 75 g 140 bis 199 mg/dl und HbA1c 5,7 bis 6,4 %	▪ Diabetes mellitus ▪ Faktoren (außer Hyperglykämie und Rasse), die den HbA1c-Wert beeinflussen ▪ Einnahme von Diabetes-Medikamenten oder Nahrungsergänzungsmitteln mit Vitamin D in einer Dosis von mehr als 1000 IE pro Tag oder Kalzium in einer Dosis von mehr als 600 mg pro Tag

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
DO-HEALTH	▪ Erwachsene im Alter von 70 Jahren und älter, die im eigenen Haushalt leben ▪ ausreichende Mobilität, um ohne Hilfe zu den Studienzentren zu kommen ▪ Mini-Mental State Examination Score von mindestens 24 ▪ keine schwerwiegenden gesundheitlichen Ereignisse (d. h. Krebs oder Myokardinfarkt) in den letzten 5 Jahren	▪ Personen, die während der letzten 36 Monate mehr als 1000 IE/Tag Vitamin D in Form von Nahrungsergänzungsmitteln eingenommen haben oder die nicht bereit waren, die Vitamin-D-Zufuhr auf Vitamin-D-Supplementierung auf 800 IE/Tag und die Kalziumzufuhr auf 500 mg/Tag während der Studienteilnahme zu begrenzen. ▪ Personen, die in den 3 Monaten vor Studienbeginn Omega-3-Präparate eingenommen haben und/oder nicht bereit waren, diese während der Studie auszulassen.
Grimnes 2011	▪ Erwachsene im Alter von 30–75 Jahren, die zuvor an der sechsten Tromsø-Studie teilnahmen ▪ Serum 25(OH)D < 42 nmol/L	▪ Rauchen, Diabetes, akuter Myokardinfarkt oder Schlaganfall in den letzten 12 Monaten ▪ Krebs in den letzten 5 Jahren ▪ Steroidgebrauch, Serum-Kreatinin ≥ 130 mmol/l (Männer) oder ≥ 110 mmol/l (Frauen) ▪ primärer Hyperparathyreoidismus, Sarkoidose, systolischer Blutdruck > 175 mmHg oder diastolischer Blutdruck > 105 mmHg ▪ Serum HbA1c > 6,1% und gestörte Nüchtern glukose oder gestörte Glukosetoleranz (Nüchternplasmaglukose > 6,0 mmol/L und/oder 2-h-Wert > 7,7 mmol/l).
Hansen 2015	▪ Frauen mindestens 5 Jahre nach der Menopause oder Ovariectomie oder 60 Jahre oder älter, wenn sie eine Hysterektomie ohne Ovariectomie hatten ▪ Serum 25(OH)D zwischen 14 und 27 ng/ml	▪ Frauen über 75 Jahre ▪ Hyperkalzämie, Nierensteine, Krebs innerhalb der letzten 5 Jahre (Ausnahme Hautkrebs), chronisch entzündliche Darmerkrankungen, Malabsorption, Zöliakie, chronische Diarrhoe ▪ Frakturen von Hüfte, Wirbelsäule oder Handgelenk ▪ Einnahme von Medikamenten die das Knochengewebe beeinflussen, wie etwa Bisphosphonate, Östrogene, Kalzitinin, Teriparatide, orale Kortikosteroide, Antikonvulsiva, Vitamin D3 > 400 IE/Tag innerhalb der letzten 6 Monaten ▪ glomeruläre Filtrationsrate unter 45 ml/min ▪ Diabetes mellitus ▪ T-Score von 2,5 oder niedriger

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
Jorde 2016	▪ Männer und Frauen im Alter von 21 bis 80 Jahren ▪ Prädiabetes (gestörte Nüchtern glukose [Serumglukose 6,0–6,9 mmol/l] und/oder gestörte Glukosetoleranz [Nüchtern-Serumglukose < 7,0 mmol/l und 2-h-Wert 7,8–11,0 mmol/l bei oralem Glukosetoleranztest mit 75 g Glukose])	▪ primärer Hyperparathyreoidismus ▪ granulomatöse Erkrankung, Urolithiasis, Krebs in den letzten 5 Jahren, Nussallergie ▪ instabile Angina pectoris, Myokardinfarkt, Herzinfarkt oder Schlaganfall ▪ reduzierte Nierenfunktion mit Kreatininwert > 125 µmol/l bei Männern und 105 µmol/l bei Frauen
Jorde 2018	▪ Erwachsene im Alter von 40 bis 80 Jahren ▪ Serum 25(OH)D unter 42 nmol/l	▪ primärer Hyperparathyreoidismus ▪ granulomatöse Erkrankung, Diabetes, reduzierte Nierenfunktion, klinische Depression, Bluthochdruck, Nierensteine innerhalb der letzten 5 Jahre ▪ regelmäßige Solariumbesuche und geplante Urlaube in tropischen Ländern ▪ Symptome eines Vitamin-D-Mangels ▪ Einnahme von Vitamin-D-Supplementen ▪ schwere Erkrankung
Kjaergaard 2012	▪ Erwachsene im Alter von 30–75 Jahren ▪ Serum 25(OH)D unter 55 nmol/L	▪ Diabetes, koronare Herzkrankheit oder Schlaganfall in den letzten 12 Monaten ▪ möglicher primärer Hyperparathyreoidismus, Nierensteine, Einnahme von Vitamin-D-Präparaten ▪ Krebs ▪ Antidepressiva oder andere stimmungsstabilisierende Medikamenten ▪ systolischer Blutdruck > 174 mmHg oder diastolischer Blutdruck > 104 mmHg ▪ BDI-Score > 29, MADRS-Score > 34 oder eine schwere Depression im SCID-Interview
Ooms 1995	▪ 70 Jahre oder älter ▪ ausreichend mobil, um das Krankenhaus für eine Knochendichtemessung aufsuchen zu können	▪ Hüftfraktur in der Vergangenheit ▪ komplette Hüftgelenksprothese ▪ Harnsteine, Hyperkalzämie, Sarkoidose in der jüngeren Vergangenheit

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
Shea 2019	▪ Männer und postmenopausale Frauen im Alter von 60 Jahren und älter, die im eigenen Haushalt leben ▪ Serum 25(OH)D zwischen 8 und 20 ng/ml	▪ Einnahme von Vitamin-D > 600 IE/Tag im Alter von 60–70; > 800 IE ab einem Alter von 71 Jahren ▪ Vitamin-D-Injektionen in den letzten 3 Monaten ▪ Nierensteine in den letzten 3 Jahren, glomeruläre Filtrationsrate < 30 ml/min, Serum Kalzium > 10,8 mg /dl ▪ > 2 Stürze oder 1 Sturz mit Verletzung im letzten Jahr, Nutzung von Stock, Rollator oder anderer Gehhilfe in Innenräumen ▪ Lebererkrankung, Sarkoidose, Lymphom, Dysphagie oder andere gastrointestinale Störung in der Vergangenheit, neuromuskuläre Funktionsstörung der unteren Extremitäten, Hüftgelenkersatz im letzten Jahr, Krebsbehandlung in den letzten 3 Jahren ▪ Behandlung mit Thiazid-Diuretika (> 37,5mg) ▪ Behandlung mit Teriparatid, Denosumab oder Bisphosphonaten in den letzten 2 Jahren ▪ orale Steroide (für > 3 Wochen in den letzten 6 Monaten), Fett-Absorptionshemmer, Antikonvulsive
Styrian Vitamin D Hypertension Trial	▪ Erwachsene im Alter von 18 Jahren oder älter ▪ Serum 25(OH)D unter 30 ng/ml ▪ arterielle Hypertonie	▪ Hyperkalzämie ▪ Medikamenteneinnahme im Rahmen einer anderen klinischen Studie ▪ akutes Koronarsyndrom oder zerebrovaskuläres Ereignis in den letzten 2 Wochen ▪ geschätzte glomeruläre Filtrationsrate gemäß der MDRD Formel < 15 ml/min pro 1,73 m² ▪ 24-Stunden-Blutdruck systolisch > 160 mmHg oder < 120 mmHg und diastolisch > 100 mmHg ▪ Änderung der antihypertensiven Behandlung in den letzten 4 Wochen oder geplante Änderungen der antihypertensiven Behandlung während der Studie ▪ Krankheit mit einer geschätzten Lebenserwartung von < 1 Jahr ▪ akute Erkrankung, mit einer medikamentösen Behandlung, Chemotherapie oder Strahlentherapie ▪ regelmäßige Einnahme von > 880 IE Vitamin D pro Tag in den letzten 4 Wochen vor der Studie oder während der Studie
ViDA (NZ)	▪ Alter von 50 bis 84 Jahren ▪ Neuseeland als geplanter Wohnort für die kommenden 4 Jahre	▪ Einnahme von Vitamin-D-Präparaten, einschließlich Lebertran Öl (> 600 IE/Tag im Alter von 50–70 Jahren; > 800 IE/Tag im Alter von 71–84 Jahren), relevante psychische Erkrankung ▪ Vorgeschichte von Hyperkalzämie, Nephrolithiasis, Sarkoidose, Nebenschilddrüsenerkrankung oder Magenbypass-Operation ▪ korrigierter Serum-Kalziumspiegel von mehr als 10,0 mg/dl

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
ViDA (US)	- postmenopausale Frauen im Alter von 50 bis 75 Jahren - Serum 25(OH)D von ≥ 10 ng/ml und < 32 ng/ml - BMI ≥ 25 kg/m² oder ≥ 23 kg/m² für asiatisch-amerikanische Frauen	- Einnahme von > 400 IE Vitamin D pro Tag - Kontraindikation für Einnahme von 2000 IE Vitamin D/Tag - Osteoporose, Diabetes, Nierenerkrankung oder Nierensteine in der Vorgeschichte - schwere Herzinsuffizienz, Brustkrebs oder andere invasive Krebsarten in der Vorgeschichte außer nicht-melanomatöser Hautkrebs - Hormonersatztherapie innerhalb der letzten 6 Monate, Alkoholkonsum mehr als 2 Getränke/Tag, Rauchen - aktuelle Teilnahme an einer Diät- oder Sportintervention, bariatrischen Operation, Medikamente zur Gewichtsreduktion
VITAL	1) Männer ab 50 Jahren und Frauen ab 55 Jahren	- Hyperkalzämie, Hypo- oder Hyperparathyroidismus - granulomatose Erkrankungen, Krebserkrankungen, kardiovaskuläre Erkrankungen, Nierenversagen in der Vorgeschichte, Dialyse, Leberzirrhose - Einnahme von Vitamin D3 > 800 IE/Tag, Kalzium > 1200 mg/Tag oder Fischöl-Supplement - Allergie gegen Soja, Fisch oder Meeresfrüchte
VITAL-DEP	Männer ab 50 Jahren und Frauen ab 55 Jahren	- Hyperkalzämie, Hypo- oder Hyperparathyroidismus - granulomatose Erkrankungen, Krebserkrankungen, kardiovaskuläre Erkrankungen, Nierenversagen in der Vorgeschichte, Dialyse, Leberzirrhose - Einnahme von Vitamin D3 > 800 IE/Tag, Kalzium > 1200 mg/Tag oder Fischöl-Supplement - Allergie gegen Soja, Fisch oder Meeresfrüchte - Depressionsskala 8-item Patient Health Questionnaire [PHQ-8] Score ≥ 10 Punkte - Anhedonie oder dysphorische Stimmung für 2 oder mehr Wochen innerhalb der letzten 2 Jahre; derzeitige Behandlung wegen Depression - Alkohol- oder Substanzkonsumstörung innerhalb des letzten Jahres, Schizophrenie oder psychotische Störung, bipolare Störung oder eine andere schwerenpsychiatrische oder neurologische Erkrankung
ViCtORy	postmenopausalen Frauen zwischen 60 und 70 Jahren aus der Aberdeen-Propective-Osteoporosis-Screening-Kohorte	- Personen mit vorbestehender kardiovaskulärer Erkrankung, Diabetes, Asthma, Malabsorption - erhöhte Blutdruckwerte ≥ 160 mmHg systolisch oder ≥ 99 mmHg diastolisch - Einnahme von Medikamenten oder Nahrungsergänzungsmitteln, die einen Einfluss auf die Studienendpunkte haben
Vitamin D + Kalzium vs. kein Supplement oder Placebo		

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
Brazier 2005	- Frauen älter als 65 Jahre - gefähig und im eigenen Haushalt leben - Serum 25(OH)D < 12 ng/ml	- Hyperkalzämie (Serum-Kalzium > 2,62 mmol/l) - primärer Hyperparathyreoidismus - Niereninsuffizienz (Serum-Kreatinin > 130 µmol/l), Leberinsuffizienz - in den letzten 6 Monaten Einnahme von Bisphosphonat, Kalzitonin, Vitamin D und Vitamin-D-Metaboliten, Östrogen, Raloxifen, Fluoride, Antikonvulsiva oder anderen Substanzen, die den Knochenstoffwechsel beeinflussen können (z. B. Glukokortikoide)
Decalys II	- Frauen, die in einem Apartment-Haus für ältere Personen leben - in Innenräumen mit Stock oder Gehhilfe mobil - Lebenserwartung von mindestens 24 Monaten	- Hyperkalzämie (>2,63 mmol/l) - Chronische Niereninsuffizienz (Kreatinin > 150 µmol/l) - Resorptionsstörung des Darms - innerhalb des letzten Jahres: Einnahme von Medikamenten, die den Knochenstoffwechsel verändern (z. B. Kortikosteroide, Antikonvulsiva, Thyroxin), Behandlung mit Fluoridsalzen (> 3 Monate), Bisphosphonaten, Kalzitonin (> 1 Monat), Kalzium (> 500mg/Tag), Vitamin D (> 100 IE/Tag)
Gagnon 2014	- Männer und Frauen im Alter von 18 Jahren oder älter - BMI zwischen 25 und 40 kg/m² - Serum 25(OH)D-Konzentration ≤ 50 nmol/l, während der Studie geändert auf ≤ 55 nmol/l - Diagnose eines Prädiabetes (Nüchtern-Plasmaglukose 6,1–6,9 mmol/L und/oder 2-h Plasmaglukose nach 75 g Glukosebelastung 7,8–11,0 mmol/l) oder AUSDRISK Score ≥ 15	- Serum 25(OH)D < 13 nmol/l, HbA1c ≥ 6,5 % - Kreatinin-Clearance < 60 ml/min - Leberzirrhose, Malabsorption oder erhöhter Serum-Anti-Tissue-Transglutaminase-Antikörper - Hyperkalzämie, Hyperkalziurie, Nephrolithiasis in der Vorgeschichte - frühere nicht traumatische Frakturen, aktive oder chronische Entzündung - Einnahme von Medikamenten, die den Glukose- und Mineralstoffwechsel beeinflussen, während der letzten 3 Monaten - Pharmakologische Behandlung von Fettleibigkeit - Beginn von körperlicher Aktivität ≥ 3 x/Woche oder > 5 % Gewichtsveränderung in den letzten 3 Monaten
Honkanen 1990	- selbstständig lebende Frauen im Alter zwischen 67 und 72 Jahren - Frauen im Alter von 65 Jahren oder älter, die auf einer geriatrischen Station für Langzeitbetreuung aufgenommen waren	- Einnahme von Calcium und/oder Vitamin D - Malignome - Nierenerkrankung - Serum-Kreatinin > 115 µmol/l
Krieg 1999	Frauen im Alter zwischen 62 und 98 Jahren, die in einem Pflegeheim im Großraum Lausanne leben	k. A.

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
OSTPRE-FPS	- Alter von 65 Jahren oder älter - zu Beginn der Studie im Gebiet der Provinz Kuopio (Finnland) lebend - nicht zur ehemaligen OSTPRE-Knochendichtemessungsstichprobe gehörend	k. A.
Vitamin D + Kalzium vs. Kalzium		
Aloia 2005	postmenopausale afroamerikanische Frauen, die keine Hormontherapie einnehmen	Frühere Behandlung mit knochenaktiven Substanzen und jegliche Medikamente oder Krankheiten, die den Skelettstoffwechsel beeinflussen.
Bischoff 2003	- Alter von 60 Jahren oder älter - Fähigkeit, 3 Meter mit oder ohne Gehhilfe zu gehen	- primärer Hyperparathyreoidismus, Hypokalzämie, Hyperkalziurie, Niereninsuffizienz ($> 117 \mu\text{mol/l}$) - Fraktur oder Schlaganfall innerhalb der letzten 3 Monate. - Behandlung mit einer Hormonersatztherapie, Calcitonin, Fluorid oder Bisphosphonaten in den letzten 24 Monaten
Janssen 2010	- Erwachsene älter als 65 Jahre - gehfähig - Serum 25(OH)D von 20 bis 50 nmol/l	- Behandlung mit Vitamin D oder Steroiden in den letzten 6 Monaten, Hyperkalzämie oder Nierensteine in der Vergangenheit, primärer Hyperparathyreoidismus, - Leberzirrhose, Serumkreatinin $> 200 \mu\text{mol/l}$ - Malabsorption, unbehandelte Schilddrüsenerkrankung - Behandlung mit Antikonvulsiva
Lips 2010	70 Jahre oder älter - gehfähig (3 Meter ohne Gehhilfe) - Serum 25(OH)D ≥ 6 und ≤ 20 ng/ml - falls 25(OH)D zwischen 6 und 9 ng/ml, dann sollte die Urin-Kalzium-Konzentration ≥ 50 mg/d sein und die Konzentration der alkalischen Phosphatase nicht über dem oberen Referenzwert - normale kognitive Funktionen (Folstein's Mini-Mental State Examination mindestens 24 Punkte)	- primärer Hyperparathyreoidismus, aktive Schilddrüsenerkrankung, eingeschränkte Nierenfunktion, Osteomalazie - neurologische Störungen, periphere Neuropathie - Malabsorptionssyndrom - Herzinfarkt innerhalb der letzten 6 Monate - unkontrollierter Bluthochdruck - Alkohol-Abusus (> 2 Getränke/Tag) - Krebs - Behandlung mit Vitamin D (> 800 IE/Tag) oder mit aktiven Vitamin-D-Metaboliten innerhalb der letzten 6 Monate - Behandlung mit oralen Glukokortikoiden, anabolen Steroiden, Wachstumshormonen innerhalb der letzten 12 Monate - Behandlung mit jeglichen Medikamenten, die den Vitamin-D-Stoffwechsel beeinflussen oder die Haltungsstabilität verändern können

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
PODA	▪ afroamerikanische Frauen im Altern von 60 Jahren und älter ▪ Serum 25(OH)D von mehr als 20 nmol/l und weniger als 65 nmol/l	▪ k. A.
Pfeifer 2000	▪ Frauen im Alter von 70 Jahren oder älter ▪ gehfähig ▪ Serum 25(OH)D < 50 nmol/l	▪ Hyperkalzämie, primärer Hyperparathyreoidismus, Osteoporose-bedingte Frakturen ▪ Behandlung mit Bisphosphonat, Calcitonin, Vitamin D und Vitamin-D-Metaboliten, Östrogen oder Tamoxifen in den letzten 6 Monaten sowie Fluorid in den letzten 2 Jahren ▪ Chronische Niereninsuffizienz (Kreatinin über 20 des oberen Grenzwerts), Diabetes mellitus und andere Erkrankungen ▪ Drogen- oder Alkoholmissbrauch, Nikotin-Abusus (> 20 Zigaretten / Tag), Kaffeekonsum von > 7 Tassen/Tag ▪ Medikamente, die Haltungsstabilität und Gleichgewicht beeinflussen können, Einnahme von Antikonvulsiva
Pfeifer 2009	▪ Erwachsene im Alter von 70 Jahren und älter ▪ gehfähig ▪ Serum 25(OH)D < 78 nmol/l	▪ Hyperkalzämie, primärer Hyperparathyreoidismus, osteoporotische Frakturen ▪ Therapien mit Thiaziden, Bisphosphonat, Kalzitinin, Vitamin D und Vitamin-D-Metabolite, Östrogen, Anti-Östrogen in den letzten 6 Monaten, Behandlung mit Fluoroid in den letzten 2 Jahren ▪ chronisches Nierenversagen (Serumkreatinin mehr als 20 % über dem oberen Grenzwert) ▪ Drogen-, Alkoholmissbrauch in der Vergangenheit, Nikotin-Abusus (> 20 Zigaretten pro Tag), > 7 Tassen Kaffee pro Tag ▪ geplanter Urlaub in der Studienzeit entlang des geografischen Längengrads ▪ Diabetes mellitus ▪ schwere kardiovaskuläre Erkrankungen

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
ViDOS	postmenopausale kaukasische und afroamerikanische Frauen im Alter von 57 bis 90 Jahren	25(OH)D < 13 nmol/L oder > 50 nmol/L - BMI > 45kg/m², Serum-Kalzium > 2,57 mmol/l, 24-Stunden-Kalzium im Urin > 7,3 mmol/Tag - Knochendichte T-Score weniger als -3 - Nierensteine (aktuell oder mehr als 2 in der Vorgeschichte), chronische Niereninsuffizienz - Krebs in den letzten 10 Jahren (Ausnahme: Hautkrebs), Herzinsuffizienz, chronische Lebererkrankungen, unkontrollierter Diabetes - Hüftfraktur in der Vergangenheit, Hemiplegie - Erkrankungen, die die Bewegungsaktivität einschränken können, etwa rheumatoide Arthritis, Osteoarthritis, Herzinsuffizienz - Einnahme von Bisphosphonaten aktuell oder in der Vergangenheit über mehr als 3 Monate - Einnahme von Fluorid, Parathormon der Parathormon -Derivaten (z. B. Teriparatid), Kalzitinin, Östrogen, Kortikosteroiden (> 10 mg/Tag) innerhalb der letzten 6 Monate - Einnahme von Phenytoin, Phenobarbital, Thiazid > 37,5 mg/Tag oder Medikamente, die den Vitamin-D-Stoffwechsel beeinflussen
Abkürzungen: AUSDRISK: The Australian type 2 diabetes risk assessment tool; BDI: Beck-Depressions-Inventar; BMI: Body Mass Index; GFR: Glomeruläre Filtrationsrate; IE: Internationale Einheiten; k. A.: keine Angabe; MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale; MDRD: Modification of Diet in Renal Disease; SCID: Structured Clinical Interview; 25(OH)D: 25-Hydroxy-Vitamin D		

Tabelle 30: Charakterisierung der Studienpopulationen

Studie Gruppe	N	Alter [Jahre] MW (SD) oder Median [IQR]	Geschlecht [w / m] %	BMI [kg / m ²] MW (SD)	25(OH)D [ng / ml] MW (SD) oder Median [IQR], n analysiert	25(OH)D [nmol / l] MW (SD) oder Median [IQR], n analysiert	Studien- abbrucher ^d n (%)
Vitamin D vs. Placebo							
Arnold 2009	100	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	10 (10,0%) ^a
Vit. D3 50 000 IE/Wo.	50	59,7 (±14,0), n = 48	44 % / 56 %, n = 48		17,9 (±3,5), n = 48	k. A.	2 (4,0 %) ^a
Placebo	50	57,8 (±15,8), n = 42	36 % / 64 %, n = 42		18,1 (±4,0), n = 42	k. A.	8 (16,0 %) ^a
BEST-D	305	k. A.	49 % / 51 %	k. A.	k. A.	k. A.	15 (4,9 %) ^a
Vit. D3 4000 IE	102	71 (±6)	49 % / 51 %	27 (±5)	k. A.	49 (±1,5)	5 (4,9 %) ^a
Vit. D3 2000 IE	102	72 (±6)	50 % / 50 %	27 (±4)	k. A.	55 (±2,2)	4 (3,9 %) ^a
Placebo	101	72 (±6)	49 % / 51 %	28 (±5)	k. A.	47 (±1,5)	6 (5,9 %) ^a
Bislev 2019	81	k. A. ^e	100 % / 0	k. A.	k. A.	33,0 (±9,21)	0
Vit. D3 2800 IE	40	k. A.	100 % / 0	27,7 (± 1,23)	k. A.	k. A.	0
Placebo	41	k. A.	100 % / 0	26,6 (± 1,16)	k. A.	k. A.	0
Davidson 2013	117	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	18 (15 %)
Vit. D3 88 865 IE ^e	k. A.	52,3 (±8,0), n = 56	64 % / 36 %, n = 56	32,1 (±4,7), n = 56	22,0 (±4,5), n = 56	k. A.	k. A.
Placebo	k. A.	52,5 (±7,0), n = 53	71 % / 29 %, n = 53	32,9 (±4,3), n = 53	22,0 (±4,8), n = 53	k. A.	k. A.
D2d Study	2423	60,0 (±9,9)	45 % / 55 %	32,1 (±4,5)	28,0 (±10,2)	k. A.	162 (6,7 %)
Vit. D3 4000 IE	1211	59,6 (±9,9)	45 % / 55 %	32,0 (±4,5)	27,7 (±10,2)	k. A.	80 (6,6 %)
Placebo	1212	60,4 (±10,0)	45 % / 55 %	32,1 (±4,4)	28,2 (±10,1)	k. A.	82 (6,7 %)
DO-HEALTH	2157 ^f	74,9 (4,4)	62 % / 38 %	26,3 (±4,3)	22,4 (±8,4), n = 2140	k. A.	312 (14,5 %)
Vit. D3 2000 IE	1076 ^f	75,0 (±4,5)	62 % / 38 %	26,5 (±4,4), n = 1075	22,4 (±8,4), n = 1066	k. A.	138 (12,8 %)

Studie Gruppe	N	Alter [Jahre] MW (SD) oder Median [IQR]	Geschlecht [w / m] %	BMI [kg / m ²] MW (SD)	25(OH)D [ng / ml] MW (SD) oder Median [IQR], n analysiert	25(OH)D [nmol / l] MW (SD) oder Median [IQR], n analysiert	Studien- abbrecher ^d n (%)
Placebo	1081 ^f	74,9 (±4,4)	61 % / 39 %	26,2 (±4,2)	22,4 (±8,5), n = 1074	k. A.	174 (16,1 %)
Grimnes 2011	104	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	10 (9,6 %)
Vit. D3 40 000 IE/Wo.	51	51,5 (±8,8), n = 49	45 % / 55 %	27,2 (±3,1)	k. A.	42,2 (±13,9)	2 (3,9 %)
Placebo	53	52,7 (±9,7), n = 45	51 % / 49 %	26,3 (±2,9)	k. A.	39,2 (±12,1)	8 (15,1 %)
Hansen 2015	230	61 (±6)	100 % / 0 %	30,8 (±6,8)	21 (±3)	k. A.	9 (3,9 %) ^a
Vit. D3 10 000 IE / Mo.	79	60 (±5)	100 % / 0 %	30,7 (±6,5)	21 (±3)	k. A.	5 (6,3 %) ^a
Vit. D3 800 IE	75	60 (±6)	100 % / 0 %	31,2 (±7,4)	21 (±3)	k. A.	1 (1,3 %) ^a
Placebo	76	61 (±6)	100 % / 0 %	30,6 (±6,6)	21 (±3)	k. A.	3 (3,9 %) ^a
Jorde 2016	511	k. A.	39 % / 61 %	k. A.	k. A.	k. A.	95 (19 %)
Vit. D3 20 000 IE/Wo.	256	62,3 (± 8,1)	37 % / 63 %	30,1 (±4,1)	k. A.	59,9 (±21,9)	50 (20 %)
Placebo	255	61,9 (±9,2)	40 % / 60 %	29,8 (±4,4)	k. A.	61,1 (±21,2)	45 (18 %)
Jorde 2018	422	52,0 (± 8,8), n = 408	46,8 % / 53,2 %, n = 408	27,8 (± 4,8), n = 408	k. A.	33,80(± 12,5), n = 408	14 (3,3 %)
Vit. D3 20 000 IE/Wo. ^h	k. A.	51,4 (± 8,6) n = 206	47,1 % / 52,9 %, n = 206	27,8 (± 5,0), n = 206	k. A.	32,5 (± 11,1), n = 206	k. A.
Placebo	k. A.	52,5 (± 8,7) n = 202	46,5 % / 53,5 %, n = 202	27,9 (± 4,7), n = 202	k. A.	35,1 (± 13,6), n = 202	k. A.
Kjaergaard 2012	243	53,6 (±10,3)	51 % / 49 %	27,6 (±4,1)	k. A.	47,3 (±15,6)	13 (5,3 %)
Vit. D3 40 000 IE/Wo	122	53,4 (±10,3), n = 120	55 % / 45 %, n = 120	27,5 (±4,0), n = 120	k. A.	47,4 (±15,8), n = 120	11 (9,1 %)
Placebo	121	53,3 (±10,1), n = 110	57 % / 43 %, n = 110	28,0 (±4,2), n = 110	k. A.	47,7 (±15,5), n = 110	2 (1,6 %)

Studie Gruppe	N	Alter [Jahre] MW (SD) oder Median [IQR]	Geschlecht [w / m] %	BMI [kg / m ²] MW (SD)	25(OH)D [ng / ml] MW (SD) oder Median [IQR], n analysiert	25(OH)D [nmol / l] MW (SD) oder Median [IQR], n analysiert	Studien- abbrecher ^d n (%)
Ooms 1995	348	k. A.	100 % / 0 %	k. A.	k. A.	k. A.	104 (29,9 %) ^a
Vit. D3 400 IE	177	80,1 (±5,6)	100 % / 0 %	28,1 (±4,1)	k. A.	27,0 [19-36]	51 (28,8 %) ^a
Placebo	171	80,6 (±5,5)	100 % / 0 %	28,6 (±4,0)	k. A.	25,0 [19-37]	53 (31,0 %) ^a
Shea 2019	100	69,6 (±6,9)	36 % / 54 %	28,2 (±7,0)	20,2 (±6,7), n = 98	k. A.	3 (3,0 %) ^a
Vit. D3 858 IE bis 1658 IE	49	70,1 (±7,4)	35 % / 65 %	27,9 (±5,3)	19,6 (±6,6), n = 48	k. A.	2 (4,1 %) ^a
Placebo	51	69,2 (±6,2)	37 % / 63 %	28,4 (±5,3)	20,8 (±6,9), n = 50	k. A.	1 (2,0 %) ^a
Styrian Vitamin D Hypertension Trial	200	60,0 (±11,1)	47 % / 53 %	30,4 (±5,4)	21,1 (±5,6)	k. A.	17 (8,5 %)
Vit. D3 2800 IE	100	60,5 (±10,9)	46 % 54 %	30,4 (±4,4)	22,0 (±5,7)	k. A.	9 (9,0 %)
Placebo	100	59,7 (±11,4)	48 % / 52 %	30,4 (±6,2)	20,5 (±5,7)	k. A.	8 (8,0 %)
ViDA (NZ)	5110 ^b	65,9 (±8,3)	41,9 % / 58,1 %	k. A.	k. A.	k. A.	125 (2,4 %) ^a
Vit. D3 100 000 IE ^g	2558	k. A.	40,9 % / 59,1 %	k. A.	25,5 (±9,5)	k. A.	65 (2,5 %) ^a
Placebo	2252	k. A.	42,9 % / 57,1 %, n = 2550	k. A.	25,2 (±9,4), n = 2550	k. A.	60 (2,7 %) ^a
ViDA (US)	218	59,6 (±5,1)	100 % / 0 %	32,4 (±5,8)	21,4 (±6,1)	k. A.	30 (13,8 %) ^a
Vit. D3 2000 IE	109	60,3 (±5,3)	100 % / 0 %	32,3 (±5,5)	21,4 (±6,1)	k. A.	15 (13,8 %) ^a
Placebo	109	59,0 (±4,7)	100 % / 0 %	32,5 (±6,1)	21,4 (±6,2)	k. A.	15 (13,8 %) ^a
VITAL^c	25871	67,1 (±7,1)	50,6 % / 49,4 %	28,1 (±5,7)	30,8 (±10,0), n = 15 787	77 (k. A.), n = 15 787	1033 (4,0 %) ^{a,k}
Vit. D3 2000 IE (mit / ohne Omega-3- Fettsäuren 1 g)	12927	67,1 (±7,0)	50,6 % / 49,4 %	28,1 (±5,7)	k. A.	k. A.	k. A.
Placebo (mit / ohne Omega-3-Fettsäuren 1 g)	12944	67,1 (±7,1)	50,5 % / 49,5 %	28,1 (±5,8)	k. A.	k. A.	k. A.

Studie Gruppe	N	Alter [Jahre] MW (SD) oder Median [IQR]	Geschlecht [w / m] %	BMI [kg / m ²] MW (SD)	25(OH)D [ng / ml] MW (SD) oder Median [IQR], n analysiert	25(OH)D [nmol / l] MW (SD) oder Median [IQR], n analysiert	Studien- abbrecher ^d n (%)
VITAL-DEP^c	18353	67,5 (±7,1)	49 % / 51 %	k. A.	31,1 (k. A.), n = 11 417	k. A.	622 (3,4 %) ^{a,k}
Vit. D3 2000 IE (mit / ohne Omega-3- Fettsäuren 1 g)	9181	67,5 (±7,0)	49,5 % / 50,6 %	27,8 (±5,4)	31,2 (±9,8) n = k. A.	k. A.	322 (3,5 %) ^{a,k}
Placebo (mit / ohne Omega-3-Fettsäuren 1 g)	9172	67,4 (±7,1)	48,9 % / 51,1 %	27,8 (±5,5)	31,1 (±10,0) n = k. A.	k. A.	300 (3,3 %) ^{a,k}
VICTORY	305	k. A.	100 % / 0	k. A.	k. A.	k. A.	40 (13,1 %)
Vit. D3 400 IE	102	63,5 (±1,9)	100 % / 0	26,6 (±4,2)	k. A.	32,7 (±12,9)	18 (17,6 %)
Vit. D3 1000 IE	101	64,1 (±2,3)	100 % / 0	26,8 (±4,2)	k. A.	32,4 (±13,8)	11 (10,9 %)
Placebo	102	63,9 (±2,3)	100 % / 0	26,6 (±4,4)	k. A.	36,2 (±17,1)	11 (10,8 %)
Vitamin D + Kalzium vs. Kein Supplement oder Placebo							
Brazier 2005	192	74,6 (±6,9)	100 % / 0 %	26,7 (±4,3)	7,0 (±k. A.), n = 177	k. A.	50 (26,0 %) ^a
Vit. D3 800 IE + Kalzium	95	74,2 (±6,4)	100 % / 0 %	27,0 (±4,4)	7,3 (±k. A.), n = 92	k. A.	21 (22,1 %)
Placebo	97	75,0 (±7,3)	100 % / 0 %	26,4 (±4,3)	7,0 (±k. A.), n = 85	k. A.	29 (30,2 %)
Decalys II	610	85,2 (±7,1), n = 583	100 % / 0 %, n = 583	k. A.	k. A.	k. A.	161 (30,8) ^a
Vit. D3 800 IE + Kalzium (kombiniert)	k. A.	84,9 (±6,6), n = 199	100 % / 0 %, n = 199	k. A.	8,5 (±5,3), n = 199	k. A.	k. A. (27,2 %)
Vit. D3 800 IE + Kalzium (separat)	k. A.	84,9 (±7,0), n = 194	100 % / 0 %, n = 194	k. A.	9,0 (±6,6), n = 194	k. A.	k. A. (29,1 %)
Placebo	k. A.	85,7 (±7,6), n = 190	100 % / 0 %, n = 190	k. A.	9,1 (±6,9), n = 190	k. A.	k. A. (36,1 %)
Gagnon 2014	95	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	15 (15,8 %)
Vit. D3 + Kalzium	46	53,8 (±11,9), n = 35	71 % / 29 %, n = 35	31,1 (±5,7), n = 35	k. A.	47 (±13), n = 35	11 (23,9 %)
Placebo	49	55,3 (±11,1), n = 45	67 % / 33 %, n = 45	31,9 (±6,2), n = 45	k. A.	43 (±13), n = 45	4 (8,2 %)

Studie Gruppe	N	Alter [Jahre] MW (SD) oder Median [IQR]	Geschlecht [w / m] %	BMI [kg / m ²] MW (SD)	25(OH)D [ng / ml] MW (SD) oder Median [IQR], n analysiert	25(OH)D [nmol / l] MW (SD) oder Median [IQR], n analysiert	Studien- abbrecher ^d n (%)
Honkanen 1990	126	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	
<i>Haushalt</i>	60	k. A.	100 % / 0 %	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Vit. D3 1800 IE + Kalzium	30	69,4 (SE 0,54), n = 25	100 % / 0 %	k. A.	k. A.	42,8 (SE 3,5), n = 25	5 (17 %) ^a
Kein Supplement	30	69,6 (SE 0,49), n = 27	100 % / 0 %	k. A.	k. A.	36,2 (SE 2,7), n = 26	3 (10 %) ^a
<i>Betreute Einrichtung</i>	66	k. A.	100 % / 0 %	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Vit. D3 1800 IE + Kalzium	33	82,2 (SE 1,0), n = 30	100 % / 0 %	k. A.	k. A.	24,0 (SE 1,9), n = 30	3 (9 %) ^a
Kein Supplement	33	82,8 (SE 1,3), n = 33	100 % / 0 %	k. A.	k. A.	23,9 (SE 2,4), n = 33	0
Krieg 1999	248	84,5 (±7,5), n = 123	100 % / 0 %	k. A.	k. A.	k. A.	145 (58,5 %) ^{a,l}
Vit. D3 880 IE + Kalzium	124	84 (±8), n = 50	100 % / 0 %	25,7 (±4,8), n = 50	11,9 (±1,2), n = 34	k. A.	74 (60,0 %) ^{a,l}
Kein Supplement	124	85 (±7), n = 53	100 % / 0 %	23,8 (±5,4), n = 53	11,7 (±1,2), n = 38	k. A.	71 (57,3 %) ^{a,l}
OSTPRE-FPS	603	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Vit. D3 800 IE + Kalzium	290	67,4 (±2,0), n = 287	100 % / 0 %, n = 287	27,5 (±4,5), n = 287	k. A.	50,1 (18,8), n = 287	43 (14,8 %) ^a
Kein Supplement	313	67,4 (±1,9), n = 306	100 % / 0 %, n = 306	27,4 (±3,9), n = 306	k. A.	49,2 (17,7), n = 306	7 (2 %) ^a
Vitamin D + Kalzium vs. Kalzium							
Aloia 2005	208	k. A.	100 % / 0 %	k. A.	k. A.	k. A.	60 (28,8 %)
Vit. D3 800 IE ⁱ + Kalzium	104	59,9 (±6,2)	100 % / 0 %	29 (±4)	19,3 (±8,4)	k. A.	30 (28,8 %)
Placebo + Kalzium	104	61,2 (±6,3)	100 % / 0 %	30 (±4)	17,2 (±6,6)	k. A.	30 (28,8 %)

Studie Gruppe	N	Alter [Jahre] MW (SD) oder Median [IQR]	Geschlecht [w / m] %	BMI [kg / m ²] MW (SD)	25(OH)D [ng / ml] MW (SD) oder Median [IQR], n analysiert	25(OH)D [nmol / l] MW (SD) oder Median [IQR], n analysiert	Studien- abbrecher ^d n (%)
Bischoff 2003	122	84,9 (±6,6)	100 % / 0 %	k. A.	k. A.	k. A.	33 (27 %)
Vit. D3 800 IE + Kalzium	62	84,9 (±7,7)	100 % / 0 %	24,7 (±5,3)	12,3 [9,2–22,0], n = 61	k. A.	k. A. (31 %)
Kalzium	60	85,4 (±5,9)	100 % / 0 %	24,7 (±5,6)	11,6 [9,2–22,0], n = 59	k. A.	k. A. (25 %)
Janssen 2010	70	k. A.	100 % / 0 %	k. A.	k. A.	k. A.	
Vit. D3 400 IE + Kalzium	36	82,4 (±6,4)	100 % / 0 %	26,2 (±4,9)	k. A.	32,6 (±11,6)	8 (22,2 %) ^a
Placebo + Kalzium	34	79,2 (±6,7)	100 % / 0 %	26,7 (±4,6)	k. A.	34,3 (±11,5)	3 (8,8 %) ^a
Lips 2010	228	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	24 (10,6 %) ^a
Vit. D3 8400 IE/Wo.	114	78,5 (±6,2), n = 114	k. A.	k. A.	13,7 (±4,4), n = 114	k. A.	9 (7,9 %) ^a
Placebo	112	77,6 (±6,6), n = 112	k. A.	k. A.	14,1 (±5,5), n = 112	k. A.	15 (13,4 %) ^a
PODA	260	68,2 [65,4–72,5]	100 % / 0 %	30,0 [26,5–34,1]	21,8 (±6,7)	k. A.	74 (28,5) ^a
Vit. D3 variabel	130	67,8 [65,1–71,5]	100 % / 0 %	30,1 [26,4–34,6]	21,5 (±6,5)	k. A.	33 (25,4) ^a
Placebo	130	69,0 [65,4–73,4]	100 % / 0 %	29,9 [26,8–33,9]	22,2 (±6,9)	k. A.	41 (31,5) ^a
Pfeifer 2000	148	74,0 (±1,0)	100 % / 0 %	k. A.	k. A.	k. A.	3 (2,0 %) ^a
Vit. D3 800 IE + Kalzium	74	74,8 (±0,5)	100 % / 0 %	k. A.	k. A.	25,7 (±13,6)	1 (1,4 %) ^a
Kalzium	74	74,7 (±0,5)	100 % / 0 %	k. A.	k. A.	24,6 (±12,1)	2 (2,7 %) ^a
Pfeifer 2009	242	77 (±4)	75 % / 25 %	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Vit. D3 800 IE + Kalzium	121	76 (±4)	74 % / 26 %	k. A.	k. A.	55 (±18), n = 114	k. A.
Kalzium	121	77 (±4)	75 % / 25 %	k. A.	k. A.	54 (±19), n = 114	k. A.
ViDOS	163	67 (±7,3)	100 % / 0 %	30,2 (±5,7)	k. A.	38,2 (±9,4)	21 (12,9 %) ^a
Vit. D3 400 IE + Kalzium	20	68 (±8,6)	100 % / 0 %	30,3 (±5,4)	k. A.	37,8 (±10,8)	4 (20,0 %) ^a
Vit. D3 800 IE + Kalzium	21	68 (±8,1)	100 % / 0 %	28,2 (±6,1)	k. A.	39,0 (±9,5)	4 (19,0 %) ^a

Studie Gruppe	N	Alter [Jahre] MW (SD) oder Median [IQR]	Geschlecht [w / m] %	BMI [kg / m ²] MW (SD)	25(OH)D [ng / ml] MW (SD) oder Median [IQR], n analysiert	25(OH)D [nmol / l] MW (SD) oder Median [IQR], n analysiert	Studien- abbrecher ^d n (%)
Vit. D3 1600 IE + Kalzium	20	66 (±7,4)	100 % / 0 %	30,0 (±5,4)	k. A.	37,4 (±10,2)	1 (5,0 %) ^a
Vit. D3 2400 IE + Kalzium	21	66 (±6,3)	100 % / 0 %	30,4 (±5,4)	k. A.	38,2 (±10,1)	1 (4,8 %) ^a
Vit. D3 3200 IE + Kalzium	20	69 (±7,7)	100 % / 0 %	30,2 (±5,7)	k. A.	39,8 (±8,2)	2 (10 %) ^a
Vit. D3 4000 IE + Kalzium	20	66 (±7,1)	100 % / 0 %	29,7 (±6,4)	k. A.	37,2 (±9,2)	4 (20 %) ^a
Vit. D3 4800 IE + Kalzium	20	65 (±6,1)	100 % / 0 %	32,1 (±6,2)	k. A.	38,6 (±9,1)	2 (10 %) ^a
Placebo + Kalzium	21	66 (±6,5)	100 % / 0 %	31,1 (±5,3)	k. A.	37,7 (±9,1)	3 (14,3 %) ^a
VIDOS	110	66,6 (±7,5)	100 % / 0 %	32,7 (±7,0)	13,2 (±4,3)	k. A.	19 (17 %) ^a
Vit. D3 400 IE + Kalzium	2	k. A.		k. A.	k. A.	k. A.	0
Vit. D3 800 IE + Kalzium	24	69,3 (±8,9)	100 % / 0 %	32,1 (±5,4)	13,5 (±4,6)	k. A.	4 (17 %) ^a
Vit. D3 1600 IE + Kalzium	23	67,1 (±6,2)	100 % / 0 %	32,3 (±9,6)	12,5 (±4,7)	k. A.	5 (22 %) ^a
Vit. D3 2400 IE + Kalzium	23	64,0 (±6,5)	100 % / 0 %	35,0 (±7,4)	13,8 (±4,0)	k. A.	3 (13 %) ^a
Vit. D3 3200 IE + Kalzium	3	k. A.		k. A.	k. A.	k. A.	0
Vit. D3 4000 IE + Kalzium	4	k. A.		k. A.	k. A.	k. A.	0
Vit. D3 4800 IE + Kalzium	14	65,6 (±6,5)	100 % / 0 %	33,3 (±5,5)	13,6 (±4,7)	k. A.	4 (29 %) ^a
Placebo + Kalzium	17	66,6 (±6,9)	100 % / 0 %	31,4 (±6,1)	13,6 (±3,8)	k. A.	3 (18 %) ^a
a: Werte wurden selbst berechnet. b: Charakteristika der gesamten Studienpopulation (N = 5108) und nicht der Subgruppe mit Vitamin-D-Mangel (25(OH)D < 20 ng/ml) (N = 1270). c: Charakteristika der gesamten Studienpopulation (N = 25 871). Für die Subgruppe mit Serum 25(OH)D < 20 ng/ml) waren keine Charakteristika angegeben. d: umfasst alle Gründe für Studienabbruch (z. B. Lost-to-follow-up, Therapieabbruch, verstorben) e: Altersbereich von 60 bis 79 Jahren berichtet f: Charakteristika der gesamten Studienpopulation und jener Gruppen, die Vitamin D3 oder Placebo alleine oder plus weiterer Interventionen erhalten haben (keine Daten für Vitamin D3 oder Placebo allein verfügbar) g: Vit. D3 200 000 IE als Bolus, danach 100 000 IE/Monat h: Vit. D3 100 000 IE einmalig, danach 20 000 IE/Woche i: Vit. D3 800 IE, nach 2 Jahren 2000 IE							

Studie Gruppe	N	Alter [Jahre] MW (SD) oder Median [IQR]	Geschlecht [w / m] %	BMI [kg / m ²] MW (SD)	25(OH)D [ng / ml] MW (SD) oder Median [IQR], n analysiert	25(OH)D [nmol / l] MW (SD) oder Median [IQR], n analysiert	Studien- abbrecher ^d n (%)
j: durchschnittliche Dosis pro Woche k: im Follow-up-Zeitraum verstorben. l: Die Studie wurde trotz eines Drop-outs von >30% bei der Nutzenbewertung für die Endpunkte Mortalität und unerwünschte Ereignisse berücksichtigt. Die Ergebnisse zu diesen Endpunkten wurden in der Publikation ausschließlich unter den Gründen für Studienabbruch berichtet. Abkürzungen: m: männlich; MW: Mittelwert; N: Anzahl randomisierter (bzw. eingeschlossener) Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich; SE: Standardfehler; vs.: versus; n: Anzahl n analysiert, falls diese von N randomisiert abweicht; 25(OH)D: 25-Hydroxy-Vitamin D							

A5.2.2 Bewertung endpunktübergreifender Kriterien des Verzerrungspotenzials

Die Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene ist in der folgenden Tabelle 31 dargestellt.

Tabelle 31: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial
			Patientin / Patient	Behandelnde Personen			
Vitamin D vs. Placebo							
Arvold 2009	unklar ^a	ja	ja	ja	unklar ^c	nein ^e	hoch
BEST-D	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
Bislev 2019	unklar ^a	ja	unklar	ja	unklar ^c	ja	niedrig
Davidson 2013	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
D2d Study	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
DO-HEALTH	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
Grimnes 2011	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
Hansen 2015	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
Jorde 2016	ja	unklar ^a	ja	ja	unklar	ja	hoch
Jorde 2018	ja	unklar ^a	ja	ja	unklar	ja	hoch
Kjaergaard 2012	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
Ooms 1995	unklar ^a	unklar ^a	unklar ^a	unklar ^a	unklar ^c	nein ^h	hoch
Shea 2019	ja	unklar	ja	ja	ja	nein ^m	hoch
Styrian Vitamin D Hypertension Trial	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
ViDA (NZ)	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
ViDA (US)	ja	ja	ja	ja	unklar ^c	ja	niedrig
VITAL	ja	unklar ^a	ja	ja	ja	ja	hoch
VITAL-DEP	ja	unklar ^a	ja	ja	ja	ja	hoch
VICtORy	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
Vitamin D + Kalzium vs. kein Supplement oder Placebo							
Brazier 2005	unklar ^a	unklar ^a	unklar ^a	unklar ^a	unklar ^c	nein ^h	hoch
Decalys II	unklar ^a	unklar ^a	ja	ja	unklar ^c	nein ^b	hoch
Gagnon 2014	ja	unklar ^a	ja	ja	ja	ja	hoch

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunkübergreifendes Verzerrungspotenzial
			Patientin / Patient	Behandelnde Personen			
Honkanen 1990	unklar ^a	unklar ^a	unklar ^a	unklar ^a	unklar ^c	nein ^{k, f}	hoch
Krieg 1999	unklar ^a	unklar ^a	nein	nein	unklar	nein ^h	hoch
OSTPRE-FPS	ja	unklar	nein	nein	unklar ^c	ja	hoch
Vitamin D + Kalzium vs. Kalzium							
Aloia 2005	ja	unklar ^a	unklar ^a	unklar ^a	unklar ^c	ja	hoch
Bischoff 2003	unklar	unklar	ja	ja	unklar	ja	hoch
Janssen 2010	unklar ^a	unklar ^a	unklar ^a	unklar ^a	unklar ^c	nein ^{d, f}	hoch
Lips 2010	unklar ^a	unklar ^a	unklar ^a	unklar ^a	ja	ja	hoch
PODA	ja	unklar ^a	ja	ja	nein ^j	ja	hoch
Pfeifer 2000	unklar ^a	unklar ^a	unklar ^a	unklar ^a	unklar ^c	ja	hoch
Pfeifer 2009	unklar ^a	unklar ^a	unklar ^a	unklar ^a	unklar ^c	ja	hoch
ViDOS	ja	ja	ja	ja	ja	ja ^g	niedrig
a: nicht oder unzureichend beschrieben b: Drop-out > 20 %. Gründe für Drop-out unvollständig berichtet. c: kein Protokoll oder Registereintrag verfügbar d: Unterschiedliche Baseline-Charakteristika zwischen den Gruppen e: mehr Drop-Out in der Placebo Gruppe als in der Vitamin D Gruppe (2 versus 8) f: Gründe für Studienabbrüche nicht oder unvollständig berichtet h: Drop-out >20 % j: Im Registereintrag wurde ein anderer Erhebungszeitpunkt (4 Jahre) als in der Publikation angegeben. k: Widersprüchliche Angaben zur Anzahl der Teilnehmenden in Text und Tabelle. Es wurden nur Completers analysiert. m: Dosisanpassung von Vitamin D nach 4 Monaten							

A5.3 Patientenrelevante Endpunkte

A5.3.1 Gesamtmortalität

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu Gesamtmortalität

Tabelle 32: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: Gesamtmortalität

Studie	Endpunkübergreifendes Verzerrungspotenzial	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial
Vitamin D vs. Placebo						
BEST-D	niedrig	unklar ^a	ja	unklar ^c	nein ^b	niedrig
DO-HEALTH	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Grimnes 2011	niedrig	ja	ja	unklar	nein ^b	niedrig
Hansen 2015}	niedrig	unklar	ja	unklar	ja	niedrig
Ooms 1995	hoch	unklar ^a	unklar	unklar ^c	nein ^b	hoch
Vitamin D + Kalzium vs. Placebo oder kein Supplement						
Brazier 2005	hoch	unklar ^a	ja	unklar ^c	nein ^b	hoch
Decalys II	hoch	unklar	ja	unklar ^c	nein ^b	hoch
Krieg 1999	hoch	nein	ja	unklar	nein ^d	hoch
OSTPRE-FPS	hoch	nein	nein	unklar	nein ^b	hoch
Vitamin D + Kalzium vs. Kalzium						
Lips 2010	hoch	unklar ^a	ja	unklar	nein ^b	hoch
ViDOS	niedrig	ja	ja	unklar	ja	niedrig
a: nicht oder unzureichend beschrieben b: Details zu Erhebung der Mortalität fehlen oder unklar. c: kein Protokoll oder Registereintrag verfügbar d: Drop-out Rate >20 % e: Es wurde berichtet wie viele Ereignisse in der jeweiligen Gruppe auftraten. f: Mehr als 10 % der randomisierten Personen wurden bei der Auswertung nicht berücksichtigt. Abkürzungen: ITT: Intention to treat						

Ergebnisse zu Gesamtmortalität

Tabelle 33: Ergebnisse zu Gesamtmortalität

Studie	Betrachteter Vergleich	Zeitpunkt (Monate)	Intervention			Vergleich			Intervention vs. Vergleich		
Gesamtmortalität			N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen		N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen		Effektmaß	[95 % KI]	p-Wert
				n	%		n	%			
Vitamin D vs. Placebo											
BEST-D	Vit. D3 2000 IE oder 4000 IE vs. Placebo	12	204	0	-	101	3	3 % ^a	RR: 0,07 ^a	0,00–1,36 ^a	k. A.
DO-HEALTH	Vit. D3 2000 IE vs. Placebo	36	272	7	2,6 % ^a	270	4	1,5 % ^a	RR: 1,74 ^a	0,51–5,87 ^a	k. A.
Grimnes 2011	Vit. D3 40 000 IE/Wo. vs. Placebo	6	49	0	-	45	1	2,2 % ^a	RR: 0,31 ^a	0,01–7,34 ^a	k. A.
Hansen 2015	Vit. D3 800 IE oder 100 000 IE/Mo. vs. Placebo	12	154	0	-	76	0	-	n. b.	n. b.	k. A.
Ooms 1995	Vit. D3 400 IE vs. Placebo	24	177	11	6,2 % ^a	171	21	12,3 % ^a	RR: 0,51 ^a	0,25–1,02 ^a	0,08
Vitamin D + Kalzium vs. Placebo oder kein Supplement											
Brazier 2005	Vit. D3 800 IE + Kalzium vs. Placebo	12	95	3	3,2 %	96	1	1,0 %	RR: 3,03 ^a	0,32–28,63 ^a	k. A.
Decalys II	Vit. D3 800 IE + Kalzium (kombiniert und separat) vs. Placebo	24	393	71 ^a	18,1 %	190	45	23,9 %	RR: 0,76 ^a	0,55–1,06 ^a	k. A.
Krieg 1999	Vit. D3 880 IE + Kalzium vs. kein Supplement	24	124	21	16,9 % ^a	124	26	21,0 % ^a	RR: 0,81 ^a	0,48–1,36 ^a	k. A.
OSTPRE-FPS	Vit. D3 800 IE + Kalzium vs. kein Supplement	36	290	3	1,0 % ^a	313	1	0,3 % ^a	RR: 3,24 ^a	0,34–30,95 ^a	k. A.

Studie	Betrachteter Vergleich	Zeitpunkt (Monate)	Intervention			Vergleich		Intervention vs. Vergleich			
Gesamtmortalität			N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen		N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen		Effektmaß	[95 % KI]	p-Wert
			n	%		n	%				
Vitamin D + Kalzium vs. Kalzium											
Lips 2010	Vit. D3 8400 IE/Wo. + Kalzium vs. Placebo + Kalzium	30	114	1	0,9 %	112	0	-	RR: 2,95 ^a	0,12–71,6 ^a	k. A.
ViDOS	Vit. D3 400 bis 4800 IE + Kalzium vs. Placebo + Kalzium	12	196	0	-	33	0	-	n. b.	n. b.	k. A.
a: Werte wurden selbst berechnet.											
Abkürzungen: IE: Internationale Einheiten; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; Mo.: Monat; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; RR: Relatives Risiko; vs.: versus; Vit.: Vitamin; Wo.: Woche											

Metaanalyse Gesamtmortalität

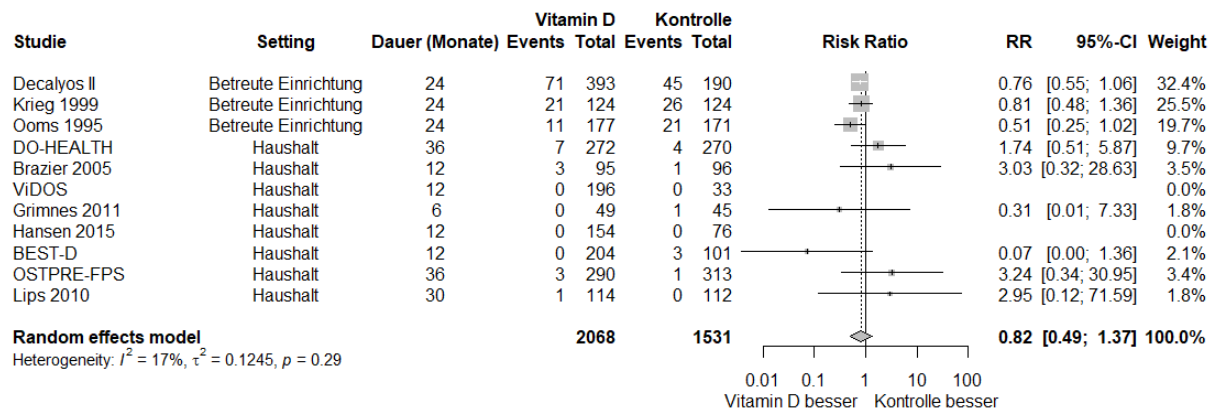


Abbildung 4: Metaanalyse Gesamtmortalität

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; RR: Risk Ratio

Subgruppenanalyse Gesamtmortalität

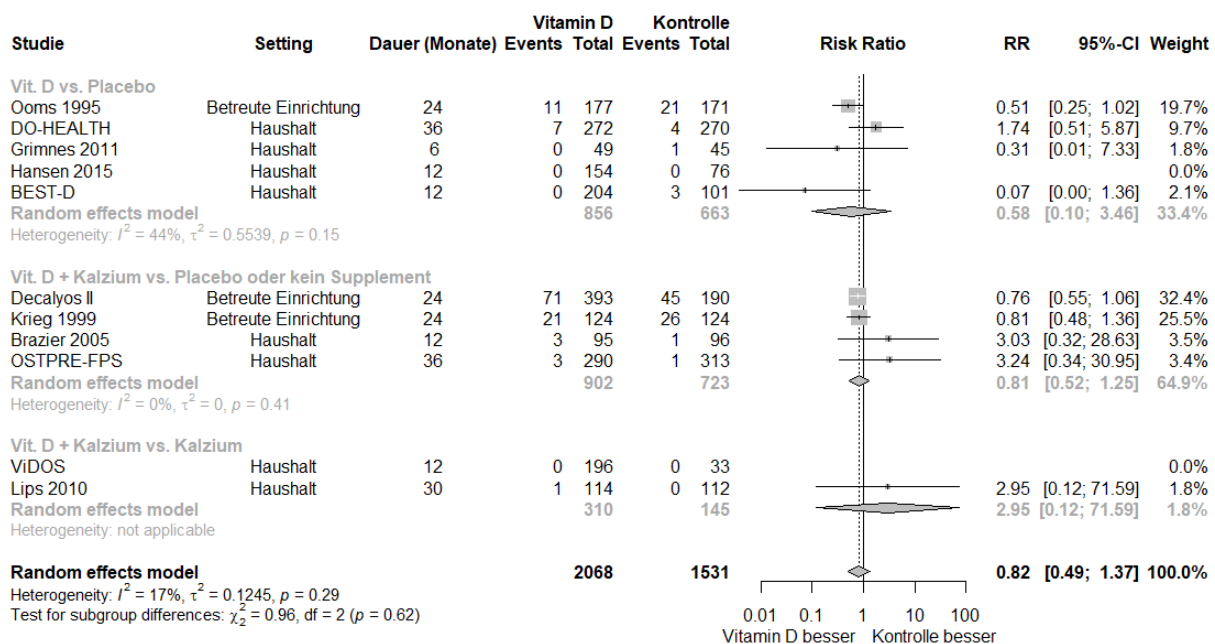


Abbildung 5: Subgruppenanalyse Gesamtmortalität nach Vergleich

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; RR: Risk Ratio

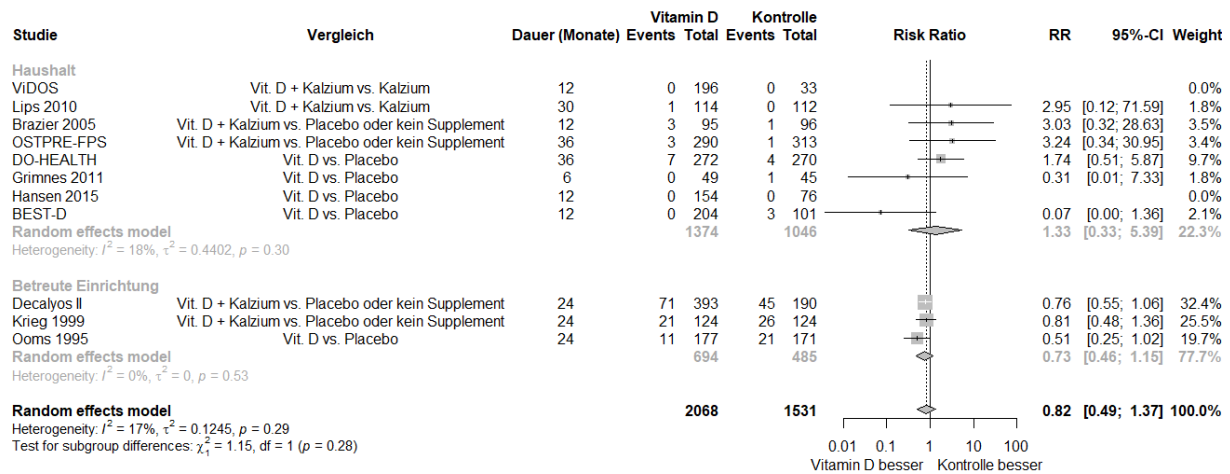


Abbildung 6: Subgruppenanalyse Gesamtmortalität nach Setting

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; RR: Risk Ratio

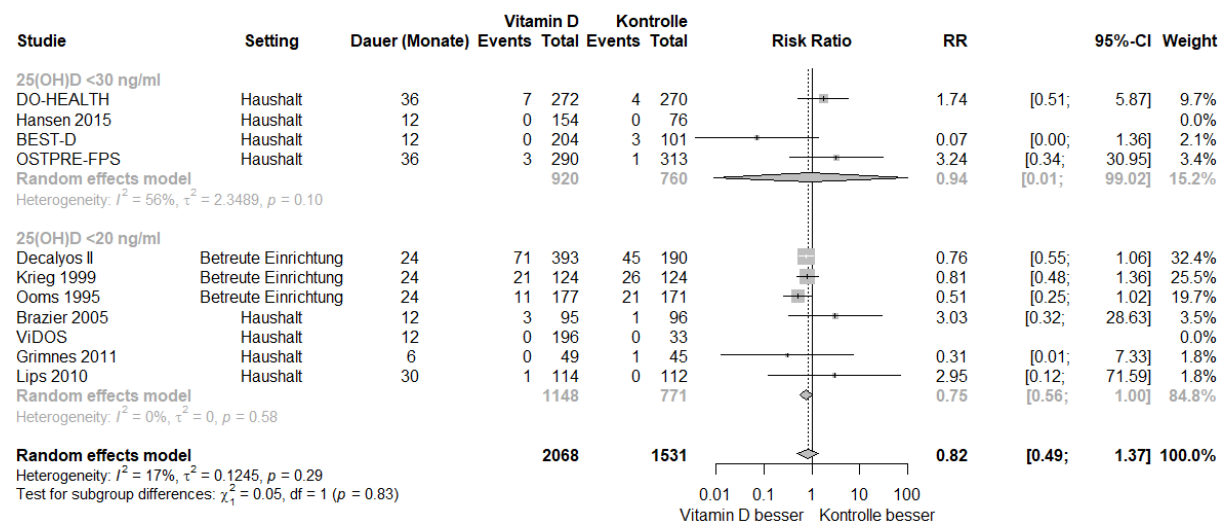


Abbildung 7: Subgruppenanalyse Gesamtmortalität nach Baseline 25(OH)D

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; RR: Risk Ratio; 25(OH)D: 25-Hydroxy-Vitamin-D

A5.3.2 Frakturen

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu Frakturen

Tabelle 34: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: Frakturen

Studie	Endpunkübergreifendes Verzerrungspotenzial	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial
Vitamin D vs. Placebo						
BEST-D	niedrig	unklar	ja	unklar ^a	ja	niedrig
Bislev 2019	niedrig	unklar	ja	unklar ^a	nein ^b	hoch
Hansen 2015	niedrig	unklar	ja	unklar ^c	ja	niedrig
ViDA (NZ)	niedrig	unklar	ja	ja	ja	niedrig
Vitamin D + Kalzium vs. Placebo						
Decalys II	hoch	unklar	nein ^d	unklar ^a	ja	hoch
Vitamin D + Kalzium vs. Kalzium						
Pfeifer 2000	hoch	unklar	ja	unklar ^a	ja	hoch
Pfeifer 2009	hoch	unklar	ja	unklar ^a	ja	hoch
a: kein Protokoll oder Registereintrag verfügbar b: Details zur Endpunkterhebung fehlen oder unklar. c: Endpunkt im Registereintrag nicht genannt. d: Die ITT-Population war definiert als randomisierte Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Dosis der Therapie erhielten und mindestens eine Follow-up-Visite absolvierten. Abkürzungen: ITT: Intention to treat						

Ergebnisse zu Frakturen

Tabelle 35: Ergebnisse zu Frakturen

Studie	Definition	Betrachteter Vergleich	Zeitpunkt (Monate)	Intervention		Vergleich		Intervention vs. Vergleich			
Frakturen				N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen		N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen		Effektmaß ^e [95 % KI]	p-Wert
					n	%		n	%		
Vitamin D vs. Placebo											
BEST-D	Anzahl der Personen mit mind. 1 Fraktur	Vit. D3 4000 oder 2000 IE vs. Placebo	12	204	6	3 %	101	1	1 %	RR: 2,97 ^a	0,36-24,34 ^a 0,31
Bislev 2019	Anzahl der Personen mit mind. 1 Fraktur	Vit. D3 2800 IE vs. Placebo	48	40	0	-	41	0	-	n.a.	n.a. n.a.
Hansen 2015	Anzahl der mit Personen mind. 1 Fraktur	Vit. D3 100 000 IE/Mo. vs. Placebo	12	79	2	2,5 % ^a	76	4	5,3 % ^a	RR: 0,48 ^a	0,09-2,55 ^a k. A.
		Vit. D3 800 IE vs. Placebo	12	75	2	2,6 % ^a	76	4	5,3 % ^a	RR: 0,51 ^a	0,10-2,68 ^a k. A.
ViDA (NZ)	Anzahl der mit Personen mind. 1 Fraktur, außer Wirbelsäule	Vit. D3 100 000 IE/Mo. ^d vs. Placebo	40	612	34	6 %	658	38	6 %	HR: 0,94	0,58-1,52 0,80
Vitamin D + Kalzium vs. Placebo											
Decalys II	Anzahl der Personen mit mind. 1 Hüftfraktur	Vit. D3 800 IE + Kalzium ^c vs. Placebo	24	393	27	6,9 %	190	21	11,1 %	RR: 0,62 ^{a,b}	0,36-1,07 ^{a,b} 0,07
	Anzahl der Personen mit Personen mind.	Vit. D3 800 IE + Kalzium ^c vs. Placebo	24	393	70 ^a	17,8 %	190	34 ^a	17,9 %	RR: 1,00 ^a	0,69-1,44 ^a k. A.

Studie	Definition	Betrachteter Vergleich	Zeitpunkt (Monate)	Intervention			Vergleich			Intervention vs. Vergleich		
Frakturen				N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen		N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen		Effektmaß ^e [95 % KI]	p-Wert	
					n	%		n	%			
	1 Fraktur, außer Wirbelsäule											
Vitamin D + Kalzium vs. Kalzium												
Pfeifer 2000	Anzahl der Personen mit mind. 1 Fraktur, außer Wirbelsäule	Vit. D3 800 IE + Kalzium vs. Kalzium	12	70	3	4 %	67	6	9 %	RR: 0,48 ^a	0,12-1,84 ^a	0,14
	Anzahl der Personen mit mind. 1 Hüftfraktur	Vit. D3 800 IE + Kalzium vs. Kalzium	12	70	0	-	67	1	1,5 %	RR: 0,32 ^a	0,01-7,70 ^a	0,14
Pfeifer 2009	Anzahl der Frakturen	Vit. D3 800 IE + Kalzium vs. Kalzium	20	122	12	n.b.	120	19	n.b.	k. A.	k. A.	0,12
	Anzahl der Personen mit mind. 1 Fraktur	Vit. D3 800 IE + Kalzium vs. Kalzium	20	122	7	5,7 % ^a	120	12	10 % ^a	RR: 0,58 ^a	0,24-1,43 ^a	0,08
a: Werte wurden selbst berechnet. b: Relatives Risiko wurde selbst berechnet, da in der Publikation das relative Risiko für Placebo vs. Vit. D + Kalzium berichtet wurde (RR: 1,68, 95 % KI 0,96-3,0) c: Gruppen Vit. D3 + Kalzium „kombiniert“ und „separat“ wurden zusammengefasst d: 200 000 IE als Bolus, danach 100 000 IE pro Monat e: Kontinuitätskorrektur von 0,5 wurde bei keinen Ereignissen angewendet Abkürzungen: IE: Internationale Einheiten; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; n.b. nicht berechenbar; Mo.: Monat; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RR: Relatives Risiko; Vit.: Vitamin; vs.: versus												

Metaanalyse Frakturen

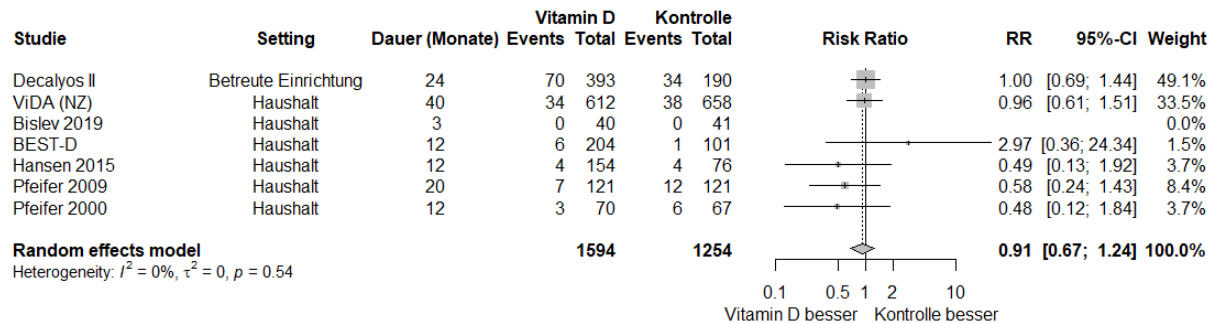


Abbildung 8: Metaanalyse mind. 1 Fraktur

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; RR: Risk Ratio

Subgruppenanalysen Frakturen

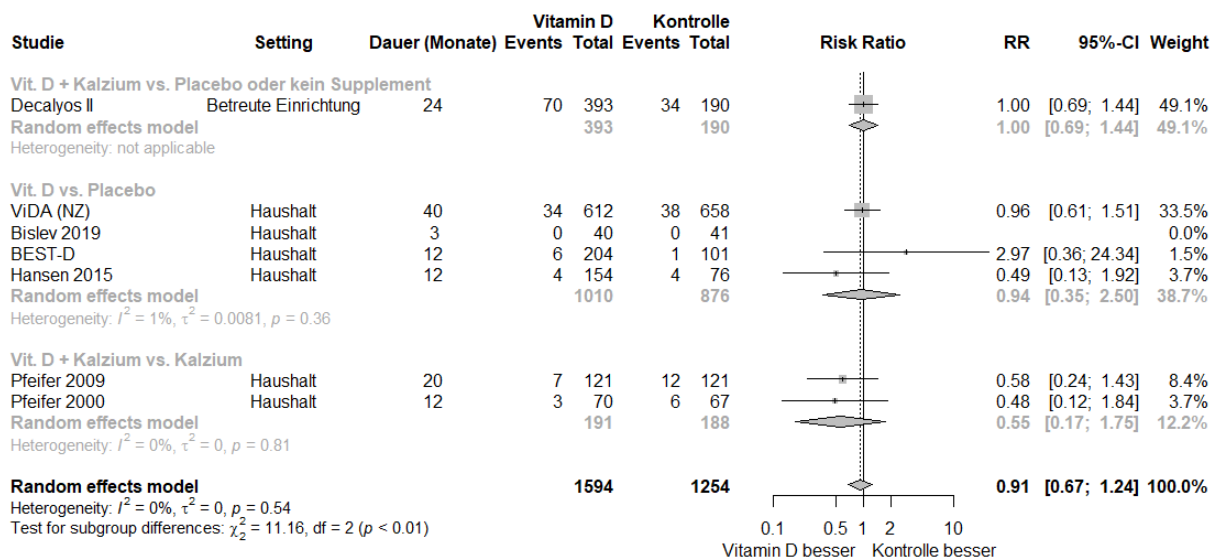


Abbildung 9: Subgruppenanalyse mit mind. 1 Fraktur nach Vergleich

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; RR: Risk Ratio

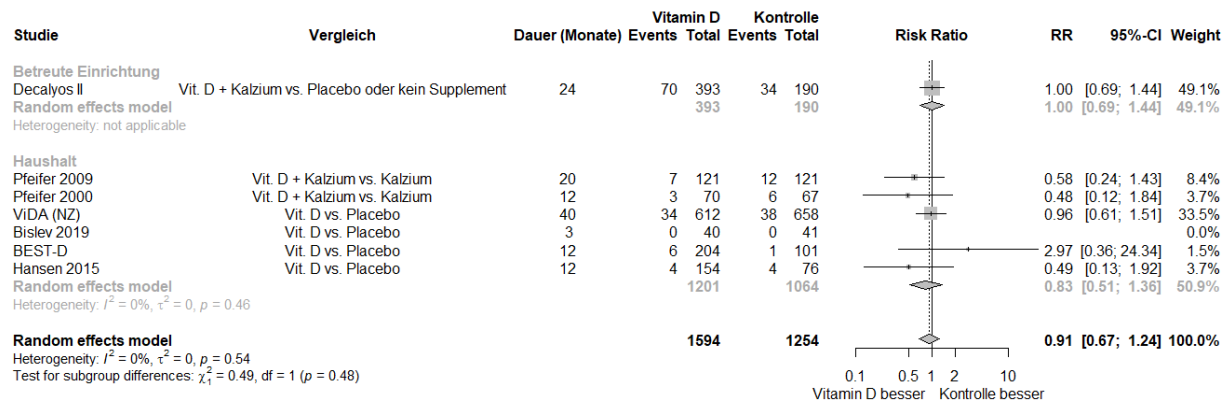


Abbildung 10: Subgruppenanalyse mind. 1 Fraktur nach Setting

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; RR: Risk Ratio

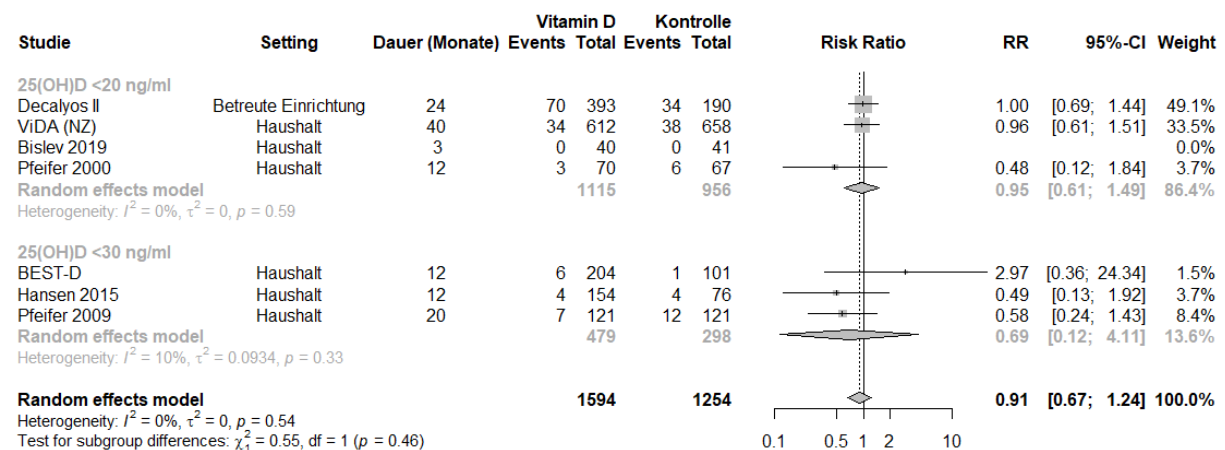


Abbildung 11: Subgruppenanalyse mind. 1 Fraktur nach Baseline 25(OH)D

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; RR: Risk Ratio

A5.3.3 Stürze

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu Stürzen

Tabelle 36: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: Stürze

Studie	Endpunkübergreifendes Verzerrungspotenzial	Verblindung Endpunkt-erheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial
Vitamin D vs. Placebo						
BEST-D	niedrig	ja	ja	unklar ^b	ja	niedrig
Hansen 2015	niedrig	unklar	ja	unklar ^c	ja	niedrig
Shea 2019	hoch	ja	ja	unklar ^b	ja	hoch
ViDA (NZ)	niedrig	ja	ja	nein ^f	ja	hoch
ViCtORy	niedrig	ja	ja	ja	nein ^e	hoch
Vitamin D + Kalzium vs. Placebo oder kein Supplement						
Decalys II	hoch	unklar	nein ^a	unklar ^b	ja	hoch
OSTPRE-FPS	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch
Vitamin D + Kalzium vs. Kalzium						
Bischoff 2003	hoch	ja	ja	unklar	ja	hoch
Pfeifer 2000	hoch	unklar	ja	unklar ^b	ja	hoch
Pfeifer 2009	hoch	unklar	ja	unklar ^b	ja	hoch
ViDOS	niedrig	ja	nein ^d	ja	ja	hoch
a: Die ITT Population war definiert als randomisierte Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Dosis der Therapie erhielten und mindestens eine Follow-up Visite absolvierten. b: kein Protokoll oder Registereintrag verfügbar c: Endpunkt im Registereintrag nicht genannt d: nur PatientInnen ausgewertet, die die Studie beendet hatten e: Diskrepanz zu Wood 2012 [58] (Supplement) bei der Anzahl an Stürzen f: Post-hoc-Analyse Abkürzungen: ITT: Intention to treat						

Ergebnisse zu Stürze

Tabelle 37: Ergebnisse zu Stürzen

Studie	Definition	Betrachteter Vergleich	Zeitpunkt (Monate)	Intervention			Vergleich			Intervention vs. Vergleich		
Stürze				N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen		N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen		Effektmaß	[95 % KI]	p-Wert
					n	%		n	%			
Vitamin D vs. Placebo												
BEST-D	Anzahl der Personen mit mind. 1 Sturz	Vit. D3 4000 IE oder 2000 IE vs. Placebo	12	204	34	17 %	101	14	14 %	RR: 1,20 ^a	0,67–2,14 ^a	0,53
Hansen 2015	Anzahl der Stürze	Vit. D3 100 000 IE/Mo. vs. Placebo	12	79	35	n. b.	76	33	n. b.	IRR: 1,02 ^a	0,63–1,64 ^a	k. A.
		Vit. D3 800 IE vs. Placebo	12	75	36	n. b.	76	33	n. b.	IRR: 1,11 ^a	0,69–1,77 ^a	k. A.
	Anzahl der Personen mit mind. 1 Sturz	Vit. D3 100 000 IE/Mo. vs. Placebo	12	79	22	27,8 %	76	23	30,3 %	RR: 0,92 ^a	0,56–1,51 ^a	k. A.
		Vit. D3 800 IE vs. Placebo	12	75	24	32,0 %	76	23	30,3 %	RR: 1,06 ^a	0,66–1,70 ^a	k. A.
Shea 2019	Anzahl der Personen mit mind. 1 Sturz	Vit. D3 858 IE bis 1658 IE vs. Placebo	12	49	14	28,6 % ^a	51	13	25,5 % ^a	HR: 1,13	0,53–2,41	k. A.
	Anzahl der Personen mit mind. 1 Sturz und Verletzung	Vit. D3 858 IE bis 1658 IE vs. Placebo	12	49	9	18,4 % ^a	51	9	17,6 % ^a	HR: 1,05	0,42–2,64	k. A.
ViDA (NZ)	Anzahl der Personen mit mind. 1 Sturz	Vit. D3 100 000 IE/Mo. ^d vs. Placebo	40	602	307	51 %	645	316	49 %	HR: 1,07	0,91–1,25	0,45
VICTORY	Anzahl der Stürze	Vit. D3 400 IE vs. Placebo	12	97	48	n. b.	100	40	n. b.	IRR: 1,25 ^a	0,82–1,90 ^a	k. A.

Studie	Definition	Betrachteter Vergleich	Zeitpunkt (Monate)	Intervention			Vergleich			Intervention vs. Vergleich		
Stürze				N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen		N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen		Effektmaß	[95 % KI]	p-Wert
					n	%		n	%			
		Vit. D3 1000 IE vs. Placebo	12	96	30	n. b.	100	40	n. b.	IRR: 0,78 ^a	0,49–1,25 ^a	k. A.
	Anzahl der Personen mit mind. 1 Sturz	Vit. D3 400 IE vs. Placebo	12	97	33	34,4 %	100	31	31 %	RR: 1,11 ^a	0,74–1,66 ^a	k. A.
		Vit. D3 1000 IE vs. Placebo	12	96	27	28,1 %	100	31	31 %	RR: 0,91 ^a	0,59–1,40 ^a	k. A.
Vitamin D + Kalzium vs. Placebo oder kein Supplement												
Decalyos II	Anzahl der Personen mit mind. 1 Sturz	Vit D3 800 IE + Kalzium ^b vs. Placebo	24	393	251 ^a	63,9 %	190	118 ^a	62,1 %	RR: 1,02 ^a	0,90–1,18 ^a	k. A.
OSTPRE-FPS	Anzahl der Stürze	Vit. D3 800 IE + Kalzium vs. kein Supplement	36	287	430	n. b.	306	524	n. b.	IRR: 0,87 ^a	0,77–0,99 ^a	k. A.
	Anzahl der Personen mit mind. 1 Sturz	Vit. D3 800 IE + Kalzium vs. kein Supplement	36	287	179	62 %	306	205	67 %	RR: 0,82	0,73–0,92	0,032
Vitamin D + Kalzium vs. Kalzium												
Bischoff 2003	Anzahl der Stürze	Vit. D3 800 IE + Kalzium vs. Kalzium	36	62	25	n. b.	60	55	n. b.	IRR: 0,44 ^a	0,27–0,71 ^a	k. A.
	Durchschnittlich Anzahl an Stürzen pro Person und Woche	Vit. D3 800 IE + Kalzium vs. Kalzium	36	62	0,034	n. b.	60	0,076	n. b.	k. A.	k. A.	0,01 ^c

Studie	Definition	Betrachteter Vergleich	Zeitpunkt (Monate)	Intervention			Vergleich			Intervention vs. Vergleich		
Stürze				N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen		N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen		Effektmaß	[95 % KI]	p-Wert
					n	%		n	%			
	Anzahl der Personen mit mind. 1 Sturz	Vit. D3 800 IE + Kalzium vs. Kalzium	36	62	14	22,6 % ^a	60	18	30,0 % ^a	RR: 0,7	0,3–1,5	k. A.
ViDOS	Anzahl der Personen mit mind. 1 Sturz	Vit. D3 400, 800, 1600, 3800, 4000 oder 4800 IE + Kalzium vs. Kalzium + Placebo	12	127 ^f	60 ^a	53 %	19 ^f	11 ^a	58 %	RR: 0,82 ^a	0,53–1,25 ^a	k. A.
Pfeifer 2000	Anzahl der Stürze	Vit. D3 800 IE + Kalzium vs. Kalzium	12	70	17	n. b.	67	30	n. b.	IRR: 0,54 ^a	0,30–0,98 ^a	0,03
	Anzahl der Personen mit mind. 1 Sturz	Vit. D3 800 IE + Kalzium vs. Kalzium	12	70	11	16 %	67	19	28 %	RR: 0,55 ^a	0,29–1,08 ^a	k. A.
Pfeifer 2009	Anzahl der Stürze	Vit. D3 800 IE + Kalzium vs. Kalzium	20	121	106	n. b.	121	169	n. b.	IRR: 0,63 ^a	0,49–0,80 ^a	< 0,001
	Durchschnittlich Anzahl an Stürzen pro Person	Vit. D3 800 IE + Kalzium vs. Kalzium	20	121	0,63	n. b.	121	1,41	n. b.	k. A.	k. A.	k. A.
	Anzahl der Personen mit mind. 1 Sturz	Vit. D3 800 IE + Kalzium vs. Kalzium	20	121	49	40 %	121	75	63 %	HR: 0,61	0,34–0,76	< 0,001
a: Werte wurde selbst berechnet. b: Die beiden Gruppen Vit. D3 + Kalzium kombiniert und separat wurden zusammengefasst. c: Poisson-Regression adjustiert für Alter, Anzahl an Stürzen vor Behandlungsbeginn, Baseline-Serum 25(OH)D, Serum 1,25(OH)D und Beobachtungszeitraum d: 200 000 IE als Bolus, danach 100 000 IE pro Monat Abkürzungen: IE: Internationale Einheiten; HR: Hazard Ratio; IRR: Inzidenz Rate Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; n. b. nicht berechenbar; Mo.: Monat; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RR: Relatives Risiko; Vit.: Vitamin; vs.: versus												

Metaanalyse Stürze

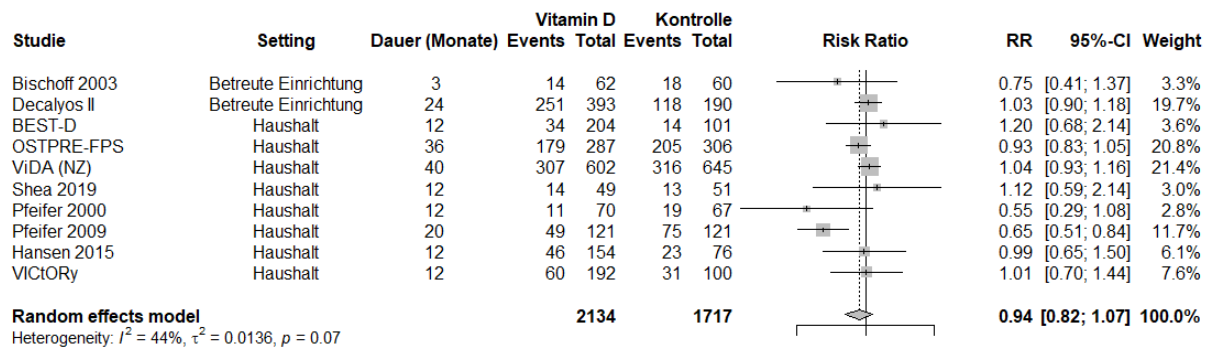


Abbildung 12: Metaanalyse mind. 1 Sturz

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; RR: Risk Ratio

Subgruppenanalyse Stürze

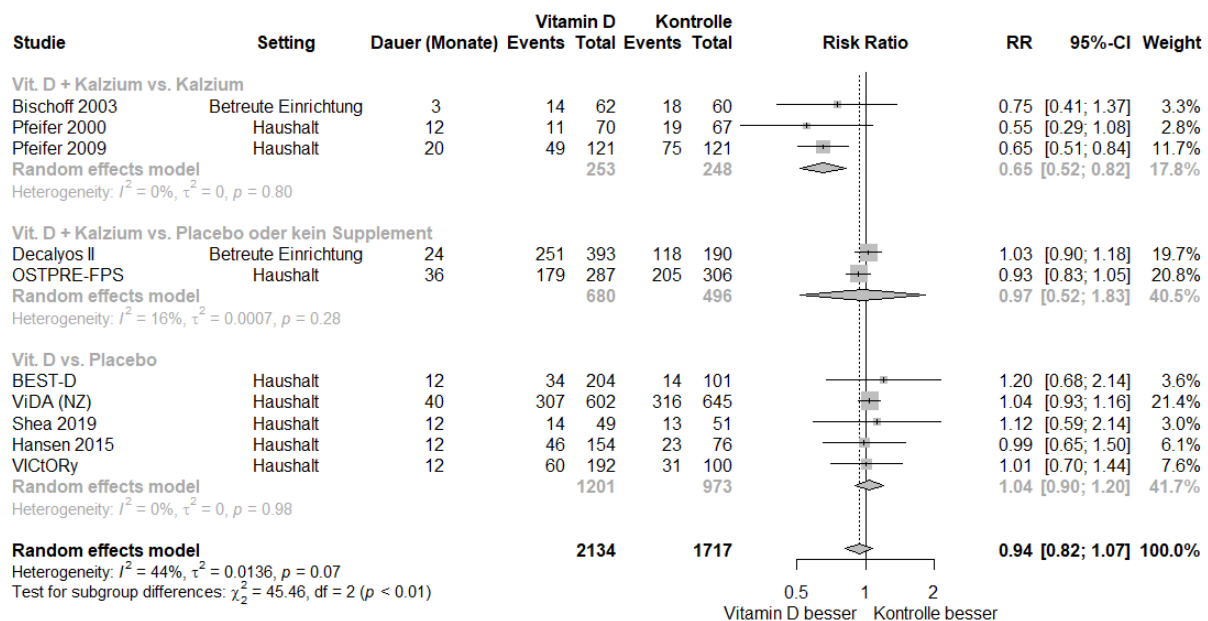


Abbildung 13: Subgruppenanalyse mind. 1 Sturz nach Vergleich

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; RR: Risk Ratio

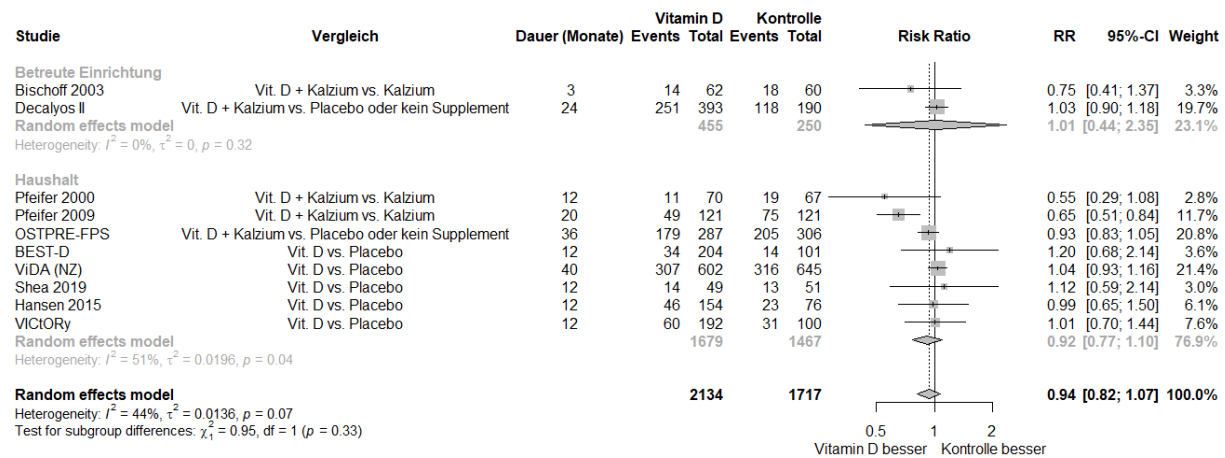


Abbildung 14: Subgruppenanalyse mind. 1 Sturz nach Setting

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; RR: Risk Ratio

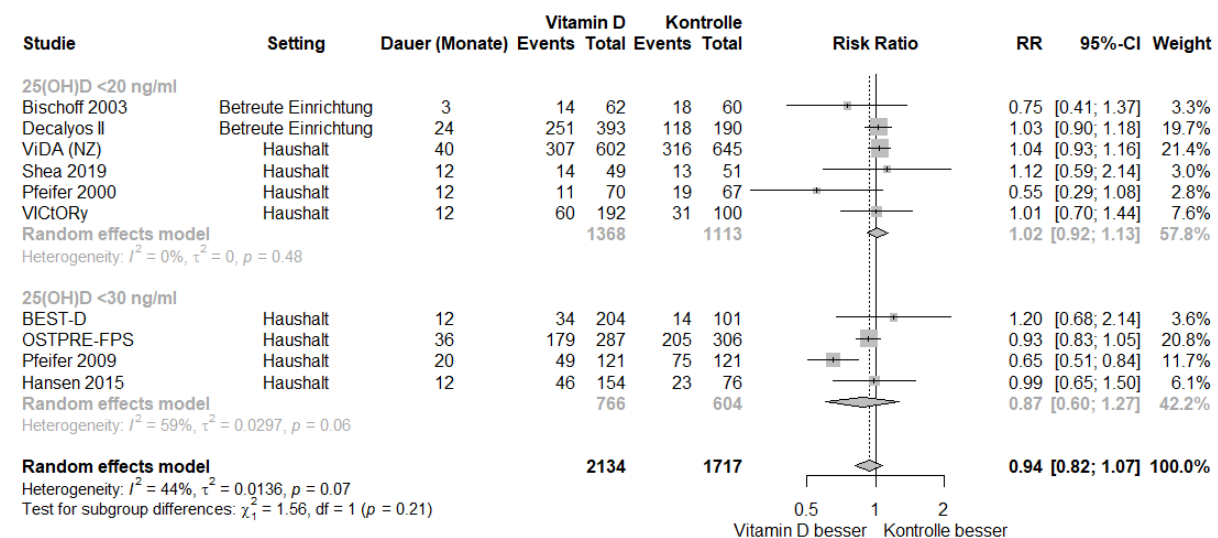


Abbildung 15: Subgruppenanalyse mind. 1 Sturz nach Baseline 25(OH)D

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; RR: Risk Ratio

A5.3.4 Diabetes mellitus

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu Diabetes mellitus

Tabelle 38: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: Diabetes mellitus

Studie	Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial	Verblindung Endpunkt-erheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial
Vitamin D vs. Placebo						
Davidson 2013	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
D2d Study	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Jorde 2016	hoch	ja	ja	ja	ja	hoch
VICtORy	niedrig	unklar	ja	unklar	nein ^a	hoch
a: Diabetes mellitus Typ 2 wurde unter den Gründen für Studienabbruch angeführt und nicht als primärer oder sekundärer Endpunkt definiert.						
Abkürzungen: ITT: Intention to treat						

Ergebnisse zu Diabetes mellitus

Tabelle 39: Ergebnisse zu Diabetes mellitus

Studie	Definition	Betrachteter Vergleich	Zeitpunkt (Monate)	Intervention			Vergleich			Intervention vs. Vergleich		
Diabetes mellitus				N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen		N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen		Effektmaß ^f	[95 % KI]	p-Wert
					n	%		n	%			
Vitamin D vs. Placebo												
Davidson 2013	Entwicklung von Prädiabetes zu Diabetes mellitus Typ 2	Vit. D3 88 865 IE ^d / Wo. vs. Placebo	12	56	7	12 %	53	5	9 %	RR: 1,33 ^a	0,45–3,92 ^a	0,79
D2d Study	Entwicklung von Prädiabetes zu Diabetes mellitus Typ 2	Vit. D3 4000 IE vs. Placebo	30 ^c	276 ^b	73	26,4 % ^a	249 ^b	66	26,5 % ^a	HR: 0,87	0,61–1,22	k. A.
Jorde 2016	Entwicklung von Prädiabetes zu Diabetes mellitus Typ 2	Vit. D3 20 000 IE/Wo. vs. Placebo	60	63 ^b	30	47,6 %	49 ^b	26	53,1 %	HR: 0,79	0,45–1,37	0,40
	Entwicklung von Prädiabetes zu Diabetes mellitus Typ 2	Vit. D3 20 000 IE/Wo. vs. Placebo	60	256	103	40,2 %	255	112	43,9 %	HR: 0,90	0,69–1,18	0,45
VICTORY	Auftreten von Diabetes mellitus Typ 2 ^e	Vit. D3 400 oder 1000 IE vs. Placebo	12	203	1	0,5 %	102	0	-	RR: 1,51 ^a	0,06–36,86 ^a	k. A.

a: Werte wurden selbst berechnet.

b: N von Subgruppe mit Serum 25(OH)D < 20 ng/ml

c: Median

d: Durchschnittliche Dosis pro Woche

e: Diabetes mellitus Typ 2 wurde unter den Gründen für Studienabbruch angeführt und nicht als primärer oder sekundärer Endpunkt definiert.

f: Kontinuitätskorrektur von 0,5 wurde bei keinen Ereignissen angewendet

Abkürzungen: IE: Internationale Einheiten; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RR: Relatives Risiko; Vit.: Vitamin; vs.: versus

A5.3.5 Herz-Kreislauf-Erkrankungen

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu Herz-Kreislauf-Erkrankungen

Tabelle 40: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: Herz-Kreislauf-Erkrankungen

Studie	Endpunkübergreifendes Verzerrungspotenzial	Verblindung Endpunkt-erheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial
Vitamin D vs. Placebo						
VITAL	hoch	ja	ja	ja	ja	hoch
ViDA (NZ)	niedrig	unklar	ja	ja	ja	niedrig
Abkürzungen: ITT: Intention to treat						

Ergebnisse zu Herz-Kreislauf-Erkrankungen

Tabelle 41: Ergebnisse zu Herz-Kreislauf-Erkrankungen

Studie	Definition	Betrachteter Vergleich	Zeitpunkt (Monate)	Intervention		Vergleich		Intervention vs. Vergleich		
Herz-Kreislauf-Erkrankungen				N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen	Effekt- maß	[95 % KI]	p-Wert
				n	%	n	%			
Vitamin D vs. Placebo										
VITAL	schwere kardiovaskuläre Erkrankungen	Vit. D3 2000 IE (mit / ohne Omega-3-Fettsäuren) vs. Placebo (mit / ohne Omega-3-Fettsäuren)	64	k. A. ^e 34	k. A.	k. A. 34	k. A.	HR: 1,09	0,68–1,76	k. A.
ViDA (NZ)	kardiovaskuläre Erkrankungen (ICD-10 Code I10 – I82)	Vit. D3 100 000 IE ^d vs. Placebo	40 ^c	612 ^b 80	13,1 %	658 ^b 88	13,4 %	HR: 1,00	0,74–1,35	0,99
a: Die Prozentangaben in dieser Tabelle wurden selbst berechnet. b: Subgruppe mit Serum 25(OH) D < 20 ng/ml (deseasonalized) c: Mediane Beobachtungszeit d: 200 000 IE als Bolus, danach 100 000 IE pro Monat e: Subgruppe mit Serum 25(OH) D < 20 ng/ml (N = 2001). Anzahl an Personen in der jeweiligen Gruppe nicht angegeben. Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; ICD: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problem; IE: Internationale Einheiten; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten										

A5.3.6 Malignome

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu Malignomen

Tabelle 42: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: Malignome

Studie	Endpunkübergreifendes Verzerrungspotenzial	Verblindung Endpunkt-erheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial
Vitamin D vs. Placebo						
VITAL	hoch	ja	ja	ja	ja	hoch
ViDA (NZ)	niedrig	unklar	ja	ja	nein ^a	hoch
a: Post-hoc-Analyse von Daten der ViDA-Studie						
Abkürzungen: ITT: Intention to treat						

Ergebnisse zu Malignomen

Tabelle 43: Ergebnisse zu Malignomen

Studie	Definition	Betrachteter Vergleich	Zeitpunkt (Monate)	Intervention			Vergleich		Intervention vs. Vergleich			
Malignome				N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen		N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen		Effektmaß	[95 % KI]	p-Wert
					n	%		n	%			
Vitamin D vs. Placebo												
VITAL	invasiver Krebs	Vit. D3 2000 IE (mit / ohne Omega-3-Fettsäuren) vs. Placebo (mit / ohne Omega-3-Fettsäuren)	64	k. A. ^f	58	k. A.	k. A. ^f	63	k. A.	HR: 0,97	0,68–1,39	k. A.
ViDA (NZ)	invasive und In-situ-Malignome (ausgenommen nicht-melanotische Hautmalignome) ^d	Vit. D3 100 000 IE ^e vs. Placebo	40 ^c	612 ^b	37	6,0 %	658	42 ^b	6,4 %	HR: 1,01	0,65–1,58	0,96
a: Werte wurden selbst berechnet. b: Subgruppe mit Serum 25(OH) D < 20 ng/ml (deseasonalised) (N = 1270) c: Median d: Post-hoc-Analyse e: 200 000 IE als Bolus, danach 100 000 IE pro Monat f: Subgruppe mit Serum 25(OH) D < 20 ng/ml (N = 2001). Anzahl von Personen in der jeweiligen Gruppe nicht angegeben. Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; IE: Internationale Einheiten; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten												

A5.3.7 Infektionen**Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu Infektionen**

Tabelle 44: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: Infektionen

Studie	Endpunkübergreifendes Verzerrungspotenzial	Verblindung Endpunkt-erheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial
Vitamin D vs. Placebo						
Jorde 2016	hoch	ja	ja	ja	ja	hoch
DO-HEALTH	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Abkürzungen: ITT: Intention to treat						

Ergebnisse zu Infektionen

Tabelle 45: Ergebnisse zu Infektionen

Studie	Definition	Betrachteter Vergleich	Zeitpunkt (Monate)	Intervention			Vergleich			Intervention vs. Vergleich		
Infektionen				N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen		N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen		Effektmaß	[95 % KI]	p-Wert
					n	%		n	%			
Vitamin D vs. Placebo												
Jorde 2016	Personen mit erstmaligem Harnwegsinfekt	Vit. D3 20 000 IE/Wo. vs. Placebo	60	88 ^c	k. A.	k. A.	85 ^c	k. A.	k. A.	HR: 0,53	0,17–1,64	0,27
	Personen mit erstmaligem Harnwegsinfekt	Vit. D3 20 000 IE/Wo. vs. Placebo	60	256	k. A.	k. A.	255	k. A.	k. A.	HR: 0,51 ^d	0,29–0,90 ^d	0,021
	Anzahl Harnwegsinfekte	Vit. D3 20 000 IE/Wo. vs. Placebo	60	256	44	n. b.	255	97	n. b.	k. A.	k. A.	0,025
	Personen mit Erkältung	Vit. D3 20 000 IE/Wo. vs. Placebo	60	256	185	72,3 % ^a	255	182	71,4 % ^a	k. A.	k. A.	n. s.
	Personen mit Bronchitis	Vit. D3 20 000 IE/Wo. vs. Placebo	60	256	33	12,9 % ^a	255	31	12,2 % ^a	k. A.	k. A.	n. s.
	Personen mit grippalem Infekt	Vit. D3 20 000 IE/Wo. vs. Placebo	60	256	119	46,5 % ^a	255	97	38,0 % ^a	k. A.	k. A.	n. s.
DO-HEALTH	Anzahl Infektionen jeglicher Art	Vit. D3 2000 IE vs. Placebo	36	272	786	k. A.	270	825	k. A.	IRR: 0,95	0,84–1,08 ^b	0,33

Studie	Definition	Betrachteter Vergleich	Zeitpunkt (Monate)	Intervention			Vergleich		Intervention vs. Vergleich			
Infektionen				N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen		N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen		Effektmaß	[95 % KI]	p-Wert
				n	%	n	%					
				Anzahl gastrointestinaler Infektionen	Vit. D3 2000 IE vs. Placebo	36	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Anzahl Harnwegsinfekte	Vit. D3 2000 IE vs. Placebo	36	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	IRR: 0,64	0,42–0,96 ^b	0,004	
a: Werte wurden selbst berechnet. b: 99 % Konfidenzintervall c: Subgruppe mit Baseline-Serum 25(OH)D < 20 mg/dl (N = 173) d: adjustiert für Alter und Geschlecht Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; IE: Internationale Einheiten; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar												

A5.3.8 Depression

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu Depression

Tabelle 46: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: Depression

Studie	Endpunkübergreifendes Verzerrungspotenzial	Verblindung Endpunkt-erheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial
Vitamin D vs. Placebo						
Jorde 2018	hoch	ja	unklar ^b	ja	ja	hoch
Kjaergaard 2012	niedrig	ja	ja	unklar ^a	ja	niedrig
VITAL-DEP	hoch	ja	ja	ja	ja	hoch
a: Im NCT-Eintrag werden neben Depression auch Blutdruck, Serumlipide und Häufigkeit von Infektionen als Endpunkte angeführt. Dazu wurde in dieser Publikation nichts berichtet. b: Patientenfluss ist unzureichend beschrieben. Es wurden nur Personen ausgewertet, die die Studie beendet haben. Abkürzungen: ITT: Intention to treat						

Ergebnisse zu Depression

Tabelle 47: Ergebnisse zu Depression – Veränderung depressiver Symptome

Studie	Depression	Mess- instru- ment / Skala	Werte Studienbeginn			Werte Studienende			Änderung im Vergleich zu Studienbegin n		Intervention vs. Vergleich			
			MW	SD	n	M W	SD	n	MW	SD	Differenz	[95 % KI]	p-Wert	
Vitamin D vs. Placebo														
Kjaergaard 2012 ^e														
	Vit. D3 40 000 IE/Wo.	BDI	4,0 ^a	k. A.	120	3,0 ^a	k. A.	120	-0,84	5,66	0,06 ^b	-1,28– 1,40 ^b	0,93	
	Placebo	BDI	4,0 ^a	k. A.	110	2,0 ^a	k. A.	110	-0,90	4,90				
	Vit. D3 40 000 IE/Wo.	HADS	5,0 ^a	k. A.	120	4,0 ^a	k. A.	120	-0,65	3,84	-0,63 ^b	-1,60– 0,34 ^b	0,21	
	Placebo	HADS	4,0 ^a	k. A.	110	3,0 ^a	k. A.	110	-0,02	3,68				
	Vit. D3 40 000 IE/Wo.	MADRS	2,0 ^a	k. A.	120	2,0 ^a	k. A.	120	-1,35	5,22	0,22 ^b	-1,06– 1,50 ^b	0,34	
	Placebo	MADRS	2,0 ^a	k. A.	110	1,0 ^a	k. A.	110	-1,57	4,66				
Jorde 2018 ^c														
	Vit. D3 20 000 IE/Wo. ^d	BDI-II	4,0 ^a	k. A.	206 ^e	2,0 ^a	k. A.	206 ^e	-1,5	4,3	0,40 ^b	-0,42– 1,22 ^b	n. s.	
	Placebo	BDI-II	4,0 ^a	k. A.	202 ^e	2,0 ^a	k. A.	202 ^e	-1,9	4,1				
a: Median b: Werte wurden selbst berechnet. c: General Linear Model d: Vit. D3 100 000 IE einmalig, danach 20 000 IE 1x/Woche e: Daten der Per-Protokoll-Analyse da ITT Daten nicht berichtet. Autoren fanden in der ITT-Analyse mit LOCF ein ähnliches Ergebnis.														
Abkürzungen: BDI: Beck Depression Inventory (0 bis 63); HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale (0 bis 42); IE: Internationale Einheiten; ITT: Intention to treat; k. A.: keine Angabe(n); KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; MADRS: Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (0 bis 60); n. s.: nicht signifikant; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; SD: Standardabweichung; Vit.: Vitamin; Wo.: Woche														

Tabelle 48: Ergebnisse zu Auftreten von Depression

Studie	Definition	Betrachteter Vergleich	Zeitpunkt (Monate)	Intervention		Vergleich		Intervention vs. Vergleich				
Depression				N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen		N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen		Effektmaß	[95 % KI]	p-Wert
					n	%		n	%			
Vitamin D vs. Placebo												
VITAL-DEP	Inzidenz von Depression, Wiederauftreten einer Depression	Vit. D3 2000 IE (mit / ohne Omega-3-Fettsäuren) vs. Placebo (mit / ohne Omega-3-Fettsäuren)	60	630	49	7,8 % ^a	698	44	6,3 % ^a	HR: 1,25	0,84–1,89	k. A.
a: Werte wurden selbst berechnet. b: geplante Subgruppenanalyse 25(OH) D < 20 ng/ml Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; IE: Internationale Einheiten; k. A.: keine Angabe(n); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; Vit.: Vitamin												

A5.3.9 Körperlicher Funktionsstatus

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu körperlichem Funktionsstatus

Tabelle 49: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: Körperlicher Funktionsstatus

Studie	Endpunkübergreifendes Verzerrungspotenzial	Verblindung Endpunkt-erheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial
Vitamin D vs. Placebo						
Arvold 2009	hoch	unklar	nein ^a	unklar ^b	ja	hoch
Hansen 2015	niedrig	unklar	ja	unklar ^c	ja	niedrig
A: Unterschied des Anteils an ausgeschlossenen Personen zwischen den Gruppen mehr als 5 % b: kein Protokoll oder Registereintrag verfügbar c: Endpunkt im Registereintrag nicht genannt Abkürzungen: ITT: Intention to treat						

Ergebnisse zu körperlichem Funktionsstatus

Tabelle 50: Ergebnisse zu körperlichem Funktionsstatus

Studie	Körperlicher Funktionsstatus	Mess-instrument / Skala	Werte Studienbeginn			Werte Studienende			Änderung im Vergleich zu Studienbeginn		Intervention vs. Vergleich		
			MW	SD	n	MW	SD	n	MW	SD	Differenz	[95 % KI]	p-Wert
Vitamin D vs. Placebo													
Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ)													
Arvold 2009													
Vit. D3 50 000 IE/Wo.	FIQ	33,6	18,4	48	29,9	9,7	48	-3,71	k. A.	-5,62 ^a	k. A.	0,03	
Placebo	FIQ	27,8	17,5	42	29,7	15,8	42	1,91	k. A.				
Physical Activity Scale for the Elderly (PASE)													
Hansen 2015 ^b													
Vit. D3 100 000 IE/Mo.	PASE	177	83	74	173	74	74	-0,04	k. A.	13,2	-17,8–44,3	0,57	
Placebo	PASE	169	96	73	153	86	73	- 17,25	k. A.				
Vit. D3 800 IE	PASE	167	85	74	146	69	74	-0,04	k. A.	-4,4	-35,5–26,8	0,94	
Placebo	PASE	169	96	73	153	86	73	- 17,25	k. A.				
Health Assessment Questionnaire (HAQ)													
Hansen 2015 ^b													
Vit. D3 100 000 IE/Mo.	HAQ	0,05	0,14	74	0,06	0,21	74	0,02	k. A.	0,01	-0,08–0,09	0,99	
Placebo	HAQ	0,13	0,25	73	0,14	0,33	73	0,01	k. A.				
Vit. D3 800 IE	HAQ	0,14	0,33	73	0,12	0,32	73	-0,02	k. A.	-0,03	-0,11–0,05	0,58	
Placebo	HAQ	0,13	0,25	73	0,14	0,33	73	0,01	k. A.				
a: Werte wurden selbst berechnet													
Abkürzungen: FIQ: Fibromyalgia Impact Questionnaire (0 = keine Beeinträchtigung bis 100 Punkte = starke Beeinträchtigung) ; HAQ: Health Assessment Questionnaire; ITT: Intention to treat; k. A.: keine Angabe(n); KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl analysierter Patientinnen und Patienten; PASE: Physical Activity Scale for the Elderly; SD: Standardabweichung; Wo.: Woche; Mo.: Monat													

A5.3.10 Unerwünschte Ereignisse**Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen**

Tabelle 51: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: unerwünschte Ereignisse

Studie	Endpunkübergreifendes Verzerrungspotenzial	Verbindung Endpunkt-erheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung ^c	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial
Vitamin D vs. Placebo						
Arvold 2009	hoch	unklar ^a	nein ^f	unklar ^b	nein ^e	hoch
BEST-D	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Bislev 2019	niedrig	unklar ^a	ja	ja	nein ^e	niedrig
Grimnes 2011	niedrig	ja	unklar	unklar	ja	niedrig
Hansen 2015	niedrig	unklar ^a	ja	ja	ja	niedrig
Jorde 2016	hoch	ja	ja	ja	ja	hoch
Jorde 2018	hoch	ja	unklar ^d	ja	ja	hoch
Kjaergaard 2012	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Ooms 1995	hoch	unklar ^a	unklar ^a	unklar ^b	nein ^e	hoch
Styrian Vitamin D Hypertension Trial	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
VICtORy	niedrig	ja	ja	ja	ja	hoch
ViDA (US)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Vitamin D + Kalzium vs. Kein Supplement oder Placebo						
Brazier 2005	hoch	unklar ^a	ja	unklar ^b	ja	hoch
Decalys II	hoch	unklar ^a	nein ^a	unklar ^b	ja	hoch
Gagnon 2014	hoch	unklar ^a	ja	ja	ja	hoch
Honkanen 1990	hoch	unklar ^a	nein	unklar ^b	ja	hoch
Krieg 1999	hoch	nein	ja	unklar ^b	nein ^e	hoch
Vitamin D + Kalzium vs. Kalzium						
Aloia 2005	hoch	unklar ^a	ja	unklar ^b	ja	hoch
Bischoff 2003	hoch	ja	ja	unklar	ja	hoch
Lips 2010	hoch	unklar ^a	ja	ja	nein ^e	hoch
PODA	hoch	unklar ^a	ja	unklar ^b	ja	hoch
ViDOS	niedrig	ja	unklar	ja	ja	niedrig
a: nicht oder unzureichend beschrieben						
b: kein Protokoll oder Registereintrag verfügbar						
c: Auch wenn unerwünschte Ereignisse im Registereintrag nicht explizit als Endpunkt genannt wurden, wurde bei Vorhandensein eines Registereintrages von einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung ausgegangen.						

Studie	Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung ^c	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial
d: Patientenfluss ist unzureichend beschrieben. Es wurden nur Personen ausgewertet, die die Studie beendet hatten. e: Details zur Endpunkterhebung fehlen oder unklar. f: Unterschied des Anteils an ausgeschlossenen Personen zwischen den Gruppen mehr als 5 %. Abkürzungen: ITT: Intention to treat						

Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen

Tabelle 52: Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen

Studie	Vergleich	Intervention			Vergleich			Intervention vs. Vergleich		
		N	n	(%)	N	n	(%)	Effektmaß	[95 % KI]	p-Wert
Anzahl der unerwünschten Ereignisse										
	Vitamin D vs. Placebo									
Grimnes 2011	Vit. D3 40 000 IE/Wo. vs. Placebo	51	45	n. b.	53	46	n. b.	k. A.	k. A.	k. A.
Jorde 2016	Vit. D3 20 000 IE/Wo. vs. Placebo	256	1902	n. b.	255	1983	n. b.	k. A.	k. A.	k. A.
Kjaergaard 2012	Vit. D3 40 000 IE/Wo. vs. Placebo	122	177	n. b.	121	158	n. b.	k. A.	k. A.	k. A.
VICtORy	Vit. D3 400 IE vs. Placebo	102	17	n. b.	102	20	n. b.	k. A.	k. A.	k. A.
VICtORy	Vit. D3 1000 IE vs. Placebo	101	15	n. b.	102	20	n. b.	k. A.	k. A.	k. A.
	Vitamin D + Kalzium vs. Placebo									
Brazier 2005	Vit. D3 800 IE + Kalzium vs. Placebo	95	187	n. b.	96	170	n. b.	k. A.	k. A.	k. A.
Personen mit mind. 1 Therapie-assoziierten unerwünschten Ereignis										
	Vitamin D + Kalzium vs. Placebo									
Brazier 2005	Vit. D3 800 IE + Kalzium vs. Placebo	95	21	22,1%	96	23	24 %	RR: 0,92 ^a	0,55–1,55 ^a	0,86
	Vitamin D + Kalzium vs. Kalzium									
Lips 2010	Vit. D3 8400 IE + Kalzium vs. Kalzium + Placebo	114	1	0,9%	112	4	3,6 %	RR 0,25 ^a	0,03–2,16 ^a	k. A.
Personen mit mind. 1 unerwünschtem Ereignis										
	Vitamin D vs. Placebo									
Arvold 2009	Vit. D3 50 000 IE/Wo. vs. Placebo	50	0	0	50	0	-	n. b.	n. b.	k. A.

Studie	Vergleich	Intervention			Vergleich			Intervention vs. Vergleich		
		N	n	(%)	N	n	(%)	Effektmaß	[95 % KI]	p-Wert
Ooms 1995	Vit. D3 400 IE vs. Placebo	177	1	0,6 % ^a	171	0	-	RR: 2,90 ^a	0,12–70,67 ^a	k. A.
	Vitamin D + Kalzium vs. Kalzium									
Bischoff 2003	Vit. D3 800 IE + Kalzium vs. Kalzium	62	2	3,2 %	60	0	-	RR: 4,82 ^a	0,24–98,80 ^a	k. A.
Brazier 2005	Vit. D3 800 IE + Kalzium vs. Placebo	95	69	72,6 %	96	70	72,9 %	RR: 1,00 ^a	0,84–1,18 ^a	1,0
Lips 2010	Vit. D3 8400 IE + Kalzium vs. Kalzium + Placebo	114	24	21 %	112	26	23,2 %	RR: 0,91 ^a	0,56–1,48 ^a	k. A.
ViDOS	Vit. D3 400 bis 4800 IE + Kalzium vs. Kalzium + Placebo (kaukasische Frauen)	142	121	85,2 % ^a	21	18	85,7 % ^a	RR: 0,99 ^a	0,82–1,20 ^a	k. A.
Anzahl schwerer unerwünschter Ereignisse										
	Vitamin D vs. Placebo									
Jorde 2016	Vit. D3 20 000 IE/Wo. vs. Placebo	256	115	n. a.	255	134	n. a.	k. A.	k. A.	k. A.
Jorde 2018	Vit. D3 20 000 IE/Wo. ^b vs. Placebo	206	0	n. a.	202	0	n. a.	k. A.	k. A.	k. A.
ViCtORy	Vit. D3 400 IE vs. Placebo	102	7	n. a.	102	4	n. a.	k. A.	k. A.	k. A.
ViCtORy	Vit. D3 1000 IE vs. Placebo	101	8	n. a.	102	4	n. a.	k. A.	k. A.	k. A.
Personen mit mind. 1 schweren unerwünschten Ereignis										
	Vitamin D vs. Placebo									
Bislev 2019	Vit. D3 vs. Placebo	41	0	-	40	0	-	n. b.	n. b.	k. A.
BEST-D	Vit. D3 4000 IE vs. Placebo	102	29	28,4 % ^a	101	25	24,8 % ^a	RR: 1,15 ^a	0,73–1,82 ^a	k. A.

Studie	Vergleich	Intervention			Vergleich			Intervention vs. Vergleich		
		N	n	(%)	N	n	(%)	Effektmaß	[95 % KI]	p-Wert
ViDA (US)	Vit. D3 2000 IE vs. Placebo	102	30	29,4 % ^a	101	25	24,8 % ^a	RR: 1,19 ^a	0,76–1,87 ^a	k. A.
	Vit. D3 2000 IE vs. Placebo	109	0	-	109	0	-	n. b.	n. b.	k. A.
Vitamin D + Kalzium vs. Placebo										
Brazier 2005	Vit. D3 800 IE + Kalzium vs. Placebo	95	14	14,7 %	96	12	12,5 %	RR: 1,18 ^a	0,58–2,42 ^a	0,68
Vitamin D + Kalzium vs. Kalzium										
Aloia 2005	Vit. D3 800 IE + Kalzium vs. Placebo + Kalzium	104	8	7,7 % ^a	104	7	6,7 % ^a	RR: 0,81 ^a	0,18–3,55 ^a	k. A.
Lips 2010	Vit. D3 8400 IE + Kalzium vs. Kalzium + Placebo	114	3	2,6 %	112	3	2,7 %	RR: 0,98 ^a	0,20–4,77 ^a	k. A.
PODA	Vit. D3 Dosis je nach 25(OH)D + Kalzium vs. Kalzium + Placebo	128	0	-	130	0	-	n. b.	n. b.	k. A.
ViDOS	Vit. D3 400 bis 4800 IE + Kalzium vs. Kalzium + Placebo	235	10	4,3 % ^a	38	2	5,3 % ^a	RR: 0,81 ^a	0,18–3,55 ^a	k. A.
Muskuloskelettale Beschwerden										
Vitamin D + Kalzium vs. Placebo										
Gagnon 2014	Vit. D3 2000 IE ^f + Kalzium vs. Placebo	35	2	5,7 % ^a	45	2	4,4 % ^a	RR: 1,29 ^a	0,19–8,68 ^a	
Nierensteine										
Vitamin D vs. Placebo										
Grimnes 2011	Vit. D3 40 000 IE/Wo. vs. Placebo	51	0	-	53	0	-	n. b.	n. b.	k. A.
Hansen 2015	Vit. D3 100 000 IE/Mo. vs. Placebo	154	1	0,6 % ^a	76	0	-	RR: 1,49 ^a	0,06–36,16 ^a	k. A.
Vitamin D + Kalzium vs. Kein Supplement oder Placebo										

Studie	Vergleich	Intervention			Vergleich			Intervention vs. Vergleich		
		N	n	(%)	N	n	(%)	Effektmaß	[95 % KI]	p-Wert
Gagnon 2014	Vit. D3 2000 IE ^f + Kalzium vs. Placebo	35	0	-	45	0	-	n. b.	n. b.	k. A.
Honkanen 1990 ^d	Vit. D3 1800 IE + Kalzium vs. kein Supplement	30	0	-	30	0	-	n. b.	n. b.	k. A.
Honkanen 1990 ^e	Vit. D3 1800 IE + Kalzium vs. kein Supplement	33	0	-	33	0	-	n. b.	n. b.	k. A.
Vitamin D + Kalzium vs. Kalzium										
Aloia 2005	Vit. D3 800 IE + Kalzium vs. Placebo + Kalzium	104	0	-	104	0	-	n. b.	n. b.	k. A.
Gastrointestinale Störungen										
Vitamin D vs. Placebo										
Jorde 2016	Vit. D3 20 000 IE/Wo. vs. Placebo	256	0	-	255	0	-	n. b.	n. b.	n.a.
Vitamin D + Kalzium vs. kein Supplement oder Placebo										
Brazier 2005	Vit D3 800 IE + Kalzium vs. Placebo	95	22	23,2 %	96	21	21,9 %	RR:1,06 ^a	0,63–1,79 ^a	0,86
Decalys II	Vit. D3 800 IE + Kalzium vs. Placebo	393	24	6,1 % ^a	194	16	8,2 % ^a	RR: 0,74 ^a	0,40–1,36 ^a	k. A.
Gagnon 2014	Vit. D3 2000 IE ^g + Kalzium vs. Placebo	35	11	31,4 % ^a	45	17	37,8 % ^a	RR:0,83 ^a	0,45–1,54 ^a	k. A.
Krieg 1999 ^c	Vit. D3 880 IE + Kalzium vs. kein Supplement	124	6	4,8 % ^a	124	0	-	RR: 13,0 ^a	0,74–228,31 ^a	k. A.
Vitamin D + Kalzium vs. Kalzium										
PODA	Vit. D3 Dosis je nach 25(OH)D + Kalzium vs. Kalzium +Placebo	128	20	15,6 % ^a	130	21	16,2% ^a	RR: 0,97 ^a	0,55–1,70 ^a	k. A.

Studie	Vergleich			Intervention			Vergleich			Intervention vs. Vergleich		
				N	n	(%)	N	n	(%)	Effektmaß	[95 % KI]	p-Wert
a: Werte wurden selbst berechnet. Kontinuitätskorrektur von 0,5 wurde bei keinen Ereignissen in einer Gruppe angewendet. b: Vit. D3 100 000 IE einmalig, danach 20 000 IE pro Woche c: Nebenwirkungen des oberen Gastrointestinaltrakts unter Drop-outs berichtet d: im eigenen Haushalt lebend e: in betreuter Einrichtung lebend f: Dosiserhöhung alle 2 Monate um 2000 IE je nach 25(OH)D-Serumspiegel g: Dosissteigerung je nach 25(OH)D-Serumspiegel Abkürzungen: k. A.: keine Angabe(n); KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. s.: nicht signifikant; RR: relatives Risiko; UE: unerwünschtes Ereignis; Wo.: Woche; Mo.: Monat												

A6 Details der Ergebnisse: Gesundheitsökonomische Bewertung

A6.1 Bestimmung der Interventionskosten

In Tabelle 53 werden die Kosten der Prüfintervention und der Vergleichsintervention(en) pro Anwendung dargestellt.

Tabelle 53: Kosten der Prüfintervention und der Vergleichsintervention(en)

Bezeichnung der Patientengruppe	Frauen und Männer in Deutschland ab 50 Jahre				
Bezeichnung der Intervention	Bezeichnung und Kennzeichnung im relevanten Vergütungskatalog	Kosten pro Anwendung in €	Anzahl der Anwendungen pro Jahr	Begründung (Quelle) Bezugsjahr	Erstattungs-fähigkeit
25-Hydroxy-Cholecalciferol(Vitamin D)-Serumkonzentration-Bestimmung	EBM 32413	18,40	nicht bekannt, wie viele Bestimmungen pro Jahr in einem Screening-programm optimal wären	Quelle: https://www.kbv.de 2021[76]	Nein(derzeit nur bei begründetem Verdacht auf Vitamin-D-Mangel)
25-Hydroxy-Cholecalciferol Vitamin D)-Serumkonzentration-Bestimmung	GOÄ 4138	27,98	nicht bekannt	Quelle: https://www.pvs-se.de 2020[75]	---
Vitamin-B12-Serumkonzentration-Bestimmung	EBM 32373	4,20	nicht bekannt, wie viele Bestimmungen pro Jahr in einem Screening-programm optimal wären	Quelle: https://www.kbv.de 2021[76]	Nein (derzeit nur bei begründetem Verdacht auf Vitamin-B12-Mangel)
Vitamin-B12-Serumkonzentration-Bestimmung	GOÄ 4140	14,57	nicht bekannt, wie viele Bestimmungen pro Jahr in einem Screening-programm optimal wären	Quelle: https://www.pvs-se.de 2020[75]	---
Methylmalonsäure-Bestimmung im Serum	EBM 32314	51,90	nicht bekannt, wie viele Bestimmungen pro Jahr in einem	Quelle: https://www.kbv.de 2021[76]	Siehe oben

Bezeichnung der Patientengruppe	Frauen und Männer in Deutschland ab 50 Jahre				
Bezeichnung der Intervention	Bezeichnung und Kennzeichnung im relevanten Vergütungskatalog	Kosten pro Anwendung in €	Anzahl der Anwendungen pro Jahr	Begründung (Quelle) Bezugsjahr	Erstattungs-fähigkeit
			Screening-programm optimal wären		
Methylmalonsäure-Bestimmung im Serum	GOÄ 4210	52,46	nicht bekannt, wie viele Bestimmungen pro Jahr in einem Screening-programm optimal wären	Quelle: https://www.pvs-se.de 2020 [75]	---
Holo-Transcobalamin-Bestimmung im Serum	GOÄ 4140	14,57	nicht bekannt, wie viele Bestimmungen pro Jahr in einem Screening-programm optimal wären	Quelle: https://www.pvs-se.de 2020 [75]	---
Vitamin-D-Supplementation	N3, 1000 IE pro Tabletten, 100 Tabletten	AVP.: 8,98 = 0,09 pro 1000 IE FB/EB: 7,87 = 0,09 pro 1000 IE	in Abhängigkeit vom Serumspiegel, täglich 1 Kapsel mit 1000 IE Bei einer Supplementierung über ein Jahr mit dieser Dosierung ergeben sich somit Arzneimittelkosten von insgesamt 32,78 €.	Quelle: https://www.rote-liste.de Stand Februar 2021 [77]	Nein (derzeit nur bei diagnostiziertem Vitamin-D-Mangel und z. B. manifester Osteoporose bzw. wenn Ernährungsumstellung nicht hilft)
Vitamin-B12-Supplementation mit Cyanocobalamin	N3, 1000 µg/Tablette, 100 Tabletten	AVP.: 42,48 = 0,42 pro 1000 µg	in Abhängigkeit vom Serumspiegel, täglich 1 Tablette mit 1000 µg	Quelle: https://www.rote-liste.de Stand Februar 2021 [78]	Nein (derzeit nur bei diagnostiziertem Vitamin-B12-Mangel und bestimmten Indikationen,

Bezeichnung der Patientengruppe	Frauen und Männer in Deutschland ab 50 Jahre				
Bezeichnung der Intervention	Bezeichnung und Kennzeichnung im relevanten Vergütungskatalog	Kosten pro Anwendung in €	Anzahl der Anwendungen pro Jahr	Begründung (Quelle) Bezugsjahr	Erstattungsfähigkeit
			Bei einer Supplementierung über ein Jahr mit gleicher Dosierung ergeben sich somit Arzneimittelkosten von insgesamt 155,05 €.		z. B. Schwangerschaft)

In Tabelle 54 werden nicht erstattungsfähige Leistungen dargestellt, die bei Anwendung der Prüfintervention und der Vergleichsintervention(en) zusätzlich erforderlich sind.

Tabelle 54: Art und Anzahl der nicht erstattungsfähigen zusätzlichen Leistungen bei Anwendung der Prüfintervention und der Vergleichsintervention(en)

Bezeichnung der Patientengruppe	Frauen und Männer in Deutschland ab 50 Jahre					
	Leistung	Bezeichnung und Kennzeichnung im relevanten Vergütungskatalog	Einheit	Preis pro Einheit in €	Anzahl der zusätzlichen Leistungen pro Jahr	Begründung (Quelle) Bezugsjahr
25-Hydroxy-Cholecalciferol (Vitamin D)-Serumkonzentration-Bestimmung ODER/UND Vitamin-B12-Serumkonzentration-Bestimmung	Arzt-konsultation	eingehende, das gewöhnliche Maß übersteigende Beratung, GOÄ Nr. 3, 150 Punkte, 2,3-facher Gebührensatz	Leistung	20,11	einmalig bei Bestimmung, ggfs. weitere Konsultationen in Abhängigkeit mit Therapie	Quelle: https://www.pvs-se.de 2021 [75]
25-Hydroxy-Cholecalciferol (Vitamin D)-Serumkonzentration-Bestimmung ODER/UND Vitamin-B12-Serumkonzentration-Bestimmung	Arzt-konsultation	eingehende, das gewöhnliche Maß übersteigende Beratung, GOÄ Nr. 3, 150 Punkte, 3,5-facher Gebührensatz	Leistung	30,60	einmalig bei Bestimmung, ggfs. weitere Konsultationen in Abhängigkeit mit Therapie	Quelle: https://www.pvs-se.de 2021 [75]

A6.2 Systematische Übersicht gesundheitsökonomischer Evaluationen

A6.2.1 Fokussierte Informationsbeschaffung

A6.2.1.1 Primäre Informationsquellen

Abbildung 16 zeigt das Ergebnis der fokussierten Literaturrecherche in den bibliografischen Datenbanken und der Studienselektion gemäß den Kriterien zum Studieneinschluss. Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Abschnitt A12.2. Die letzte Suche fand am 03.12.2020 statt.

Die Referenzen der als Volltexte geprüften, aber ausgeschlossenen Treffer finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Abschnitt A10.

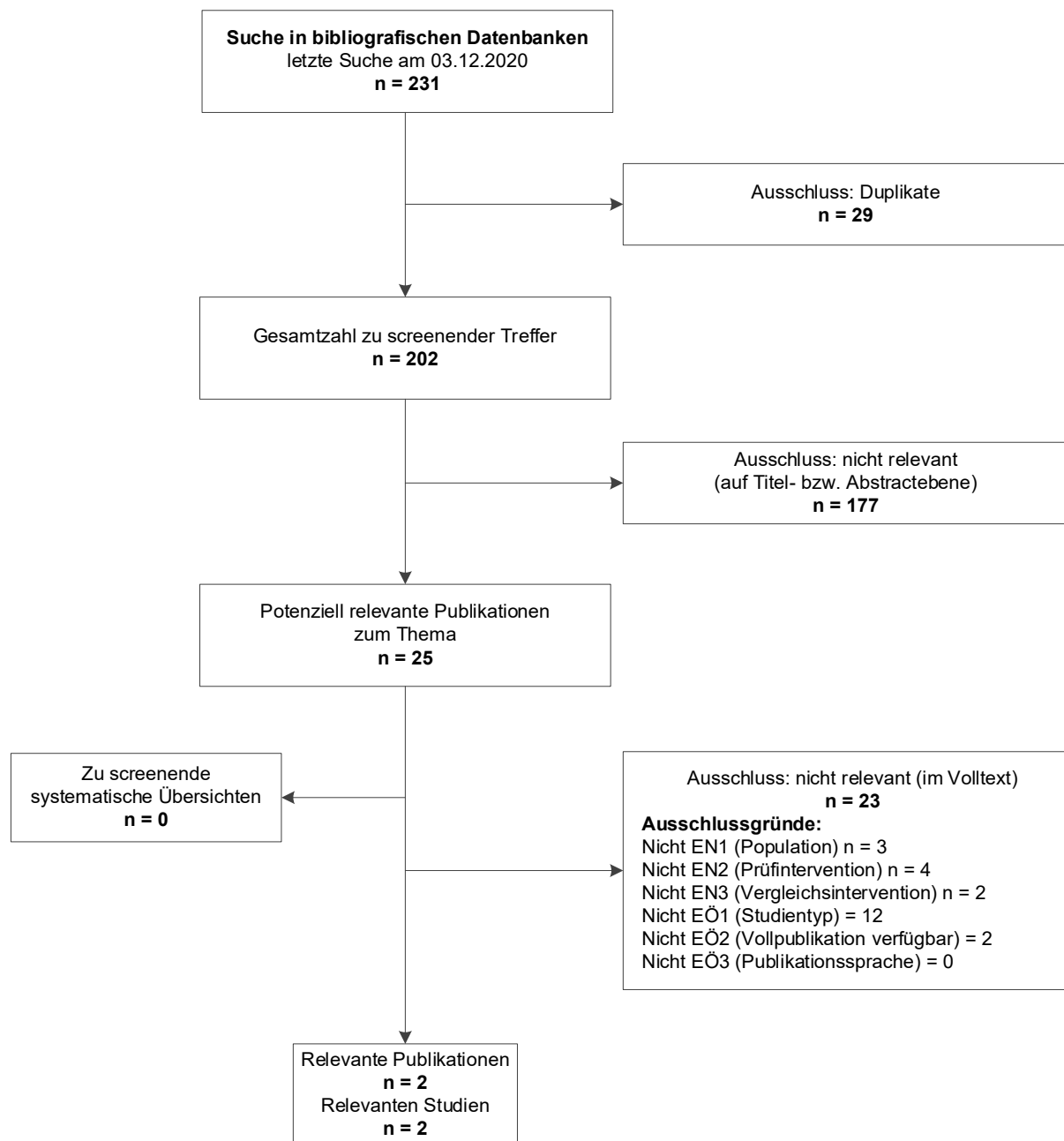


Abbildung 16: Ergebnis der bibliografischen Recherche und der Studienselektion

A6.2.1.2 Weitere Informationsquellen und Suchtechniken

Über weitere Informationsquellen und Suchtechniken identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente werden nachfolgend nur dargestellt, wenn sie nicht bereits über die primären Informationsquellen gefunden wurden.

Anwendung weiterer Suchtechniken

Im Rahmen der Informationsbeschaffung wurden systematische Übersichten identifiziert – die entsprechenden Referenzen finden sich in Abschnitt A10. Die Referenzlisten dieser systematischen Übersichten wurden gesichtet.

Es fanden sich keine relevanten Studien bzw. Dokumente, die nicht über andere Rechenschritte identifiziert werden konnten.

A6.2.1.3 Resultierender Studienpool

Durch die verschiedenen Rechenschritte konnten insgesamt 2 relevante Studien zum Vitamin-D-Screening identifiziert werden (siehe auch Tabelle 55). Es konnten keine relevanten Studien zum Vitamin-B12-Screening identifiziert werden.

Tabelle 55: Studienpool der gesundheitsökonomischen Bewertung

Studie	Verfügbare Dokumente
1. Lee et al. 2013	J Am Geriatr Soc 2013; 61(5): 707-714 [80]
2. Zarca et al. 2014	Osteoporos Int 2014; 25: 1797-1806 [79]

A6.2.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

A6.2.2.1 Studiendesign

In Tabelle 56 werden Studiencharakteristika der eingeschlossenen gesundheitsökonomischen Studien dargestellt.

Tabelle 56: Studiencharakteristika

Studie	Studiendesign und Vorgehensweise	Studienpopulation relevante Charakteristika	Strategien		Land und Versorgungskontext	Endpunkt Kosteneffektivität	Studienfinanzierung
			Prüf-Intervention	Vergleichs-intervention			
Lee et al. 2013 [80]	Kosten-Nutzwert-Analyse / entscheidungsanalytische Modellierung	Personen kaukasischer Abstammung in den USA im Alter von 65 bis 80 Jahren ohne eine Historie von Stürzen	Screening und nachfolgende Vitamin-D-Supplementation bei diagnostizierter a) Unterversorgung (15–25 ng/ml im Serum) mit 1000 IE täglich und b) Mangel (< 15 ng/ml im Serum) mit 2000–4000 IE täglich zur Prävention von Stürzen	1) kein Screening und keine Vitamin-D-Supplementation 2) universelle Vitamin-D-Supplementation mit 1000 I. E. täglich ohne vorheriges Vitamin-D-Screening zur Prävention von Stürzen.	USA, ambulant und stationär	Net Monetary Benefit (NMB)	Drittmittel (NIH Grant)
Zarca et al. 2014 [79]	Kosten-Nutzwert-Analyse / entscheidungsanalytische Modellierung	Personen im Alter von 65 Jahren und älter in Frankreich ohne eine Historie von Hüftfrakturen	Screening und nachfolgende Vitamin-D-Supplementation mit a) 2–3-mal 100 000 IE in einem Abstand von 2 Wochen bei einer	1) kein Screening und keine Vitamin-D-Supplementation; 2) universelle Vitamin-D-Supplementation ohne vorheriges Vitamin-D-Screening und ohne Vitamin-	Frankreich, ambulant und stationär	inkrementelles Kosten-Effektivitäts-Verhältnis (Kosten pro qualitäts-adjustierte Lebensjahre)	Merck Sharp Dohme Laboratories France

Studie	Studiendesign und Vorgehensweise	Studienpopulation relevante Charakteristika	Strategien		Land und Versorgungskontext	Endpunkt Kosteneffektivität	Studienfinanzierung
			Prüf-Intervention	Vergleichs-intervention			
			Vitamin-D-Unterversorgung b) 4-mal 100 000 IE in einem Abstand von 2 Wochen bei einem Vitamin-D-Mangel	D-Kontrolle im Follow-up; 3) universelle Vitamin-D-Supplementation ohne vorheriges Vitamin-D-Screening aber mit Vitamin-D-Kontrolle im Follow-up (alle 3 Monate) und Anpassung der Behandlung			
Abkürzungen: IE: Internationale Einheiten; NIH: National Institutes of Health; NMB: Net Monetary Benefit							

In Tabelle 57 werden die Parameter der zugrunde liegenden Modellierung dargestellt.

Tabelle 57: Modell

Studie	Modellierungstechnik	Anzahl und Art der Gesundheitszustände / Ereignisse	Zykluslänge (bei Markov-Modellen) / Zeithorizont	Annahmen	Umgang mit Unsicherheit/ Aussagen zur Modellvalidierung
Lee et al. 2013 [80]	Markov-Modell / Kohortensimulation	4 Gesundheitszustände: 1. keine Stürze 2. Historie von Stürzen und Angst zu stürzen 3. Historie von Stürzen ohne Angst zu stürzen 4. Tod	1 Monat / 36 Monate	- „Vitamin-D-Unterversorgung“: Serum-25-Hydroxyvitamin-D-Spiegel von weniger als 25ng/ml - „Vitamin-D-Mangel“: Serum-25-Hydroxyvitamin-	deterministische Einweg- und probabilistische Sensitivitätsanalysen / keine Angabe

Studie	Modellierungstechnik	Anzahl und Art der Gesundheitszustände / Ereignisse	Zykluslänge (bei Markov-Modellen) / Zeithorizont	Annahmen	Umgang mit Unsicherheit/ Aussagen zur Modellvalidierung
				D-Spiegel von weniger als 15ng/ml - Bevölkerungs-Screening-Strategie: bei allen Probanden wird der Serum-25-Hydroxyvitamin-D-Spiegel gemessen, Vitamin-D-Dosis wurde auf der Grundlage des Ausgangs-Vitamin-D-Spiegels variiert - universelle Supplementierungsstrategie: allen hypothetischen Probanden wird eine Therapie mit Cholecalciferol 1000 IE täglich zugewiesen, unabhängig vom zugrunde liegenden 25-Hydroxyvitamin-D-Status. - keine Vorgeschichte von Stürzen zu Beginn des Zeithorizonts - keine unerwünschten Ereignisse durch Vitamin-D-Supplementierung - dieselbe Wirksamkeit der Vitamin-D-Supplementierung für alle Alters- und Geschlechtsgruppen	

Studie	Modellierungstechnik	Anzahl und Art der Gesundheitszustände / Ereignisse	Zykluslänge (bei Markov-Modellen) / Zeithorizont	Annahmen	Umgang mit Unsicherheit/ Aussagen zur Modellvalidierung
Zarca et al. 2014 [79]	Markov-Modell / Mikrosimulation	4 Gesundheitszustände: 1. keine Hüftfraktur 2. akute Hüftfraktur 3. Post-Hüftfraktur 4. Tod	3 Monate / lebenslang	- ausschließlich Nutzen von Vitamin-D-Supplementierung auf die Reduktion von Hüftfrakturen berücksichtigt - Adhärenz von 50 % - Jede Verschreibung (Rezept) erfordert eine eigene Beratung. - Adhärenz von 80 % für die Supplementierung mit Vitamin D und eine Adhärenz von 100 % für das Screening.	deterministische Einweg-Sensitivitätsanalysen / validiert für Face-Validity, intern und extern

A6.2.2.2 Inputparameter

In Tabelle 58 werden die in die Analyse eingehenden Daten zum Nutzen dargestellt.

Tabelle 58: Daten zum Nutzen

Studie	Primärer klinische Endpunkte	Nutzenparameter im Modell	Quellen
Lee et al. 2013 [80]	Risikoreduktion für Sturz (absolutes Risiko für Stürze sinkt nach 6 Monaten Therapie auf das Basisrisiko bei gleichaltrigen Personen ohne Vitamin-Mangelscheinungen)	gewonnenes QALY (Verbesserung der Lebensqualität durch Reduktion von Stürzen)	Risikoreduktion aus randomisierter Studie [82]; Berechnungen im Modell durch Multiplikation der jeweiligen Restlebenserwartung mit dem Nutzwert in jedem Zyklus und Bildung der Summe über den Analyse-Zeithorizont.
Zarca et al. 2014 [79]	Risikoreduktion für Hüftfrakturen (absolutes Risiko für Hüftfraktur basierend auf dem 25(OH)-Vitamin-D-Serum-Level)	gewonnenes QALY (Verbesserung der Lebensqualität und Lebenserwartung durch Reduktion von Hüftfrakturen)	Risiko basierend auf Serumlevel aus Metaanalyse [84]; Berechnungen im Modell durch Multiplikation der jeweiligen Restlebenserwartung mit dem Nutzwert in jedem Zyklus und Bildung der Summe über den Analyse-Zeithorizont

In Tabelle 59 werden die in den Studien verwendeten Daten zu Nutzwerten dargestellt.

Tabelle 59: Daten zu Nutzwerten

Studie	Erhebungsinstrument (gegebenenfalls Tarif)	Quellen
Lee et al. 2013 [80]	keine Angabe	Sekundärliteratur [179-181]
Zarca et al. 2014 [79]	EQ-5D	Sekundärliteratur [182-184]

In Tabelle 60 werden die in den Studien verwendeten Daten zu Kosten dargestellt.

Tabelle 60: Daten zu Kosten

Studie	Währung (Indexjahr)	Diskontrate	Perspektive	Kostenarten	Kostenparameter (für Mengen und Preise)
Lee et al. 2013 [80]	US-Dollar (2011)	3 % pro Jahr für Kosten und Effekte	Gesamtgesellschaft	direkt medizinisch	direkte Behandlungskosten assoziiert mit Stürzen basierend auf Sekundärliteratur (systematischer Review), und MarketScan Medicare Supplement Database Analyse [185,186]; Vitamin- D-Supplementationskosten basierend auf durchschnittlichem Cholecalciferol in einer Kapsel mit 1000 IE (Durchschnitt von 5 Apothekenpreisen) und Vitamin-D-Testkosten basierend auf Medicare and Medicaid Services [187].
Zarca et al. 2014 [79]	Euro (2012)	3 % pro Jahr für Kosten und Effekte	Nationales Gesundheitssystem	direkt medizinisch	Arztbesuch und Vitamin-D- Test (Vergütung der gesetzlichen Krankenversicherung), Behandlung Hüftfraktur (stationäre Kosten basierend auf DRG Tarif) [188,189]

A6.2.3 Ergebnisse gesundheitsökonomischer Evaluationen

Die Ergebnisse der eingeschlossenen Studien werden in Tabelle 61 dargestellt. Die ermittelten Kosten pro Patientin bzw. Patient und / oder die inkrementellen Kosten-Nutzen-Verhältnisse werden jeweils entsprechend der in der Studie dargestellten Währung und dem entsprechenden Indexjahr angegeben. Um die Ergebnisse der eingeschlossenen Studien vergleichen zu können, wurden die Kostenangaben zusätzlich (sofern notwendig) inflationiert und in € konvertiert. Hierzu wurden die Angaben zum Consumer Price Index (CPI) [37] und zur Umrechnungsrate (Exchange rate) [38] der Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD) herangezogen.

Tabelle 61: Ergebnisse Kosten- und / oder Kosteneffektivität

Studie	Absolute Kosten der Interventionen pro Patientin / Patient (Maß der Unsicherheit, sofern angegeben)	Absoluter Nutzen pro Patientin / Patient (Maß der Unsicherheit, sofern angegeben)	inkrementelles Kosten-Nutzen-Verhältnis pro Patientin / Patient	Schwellenwert	Ergebnisse aus Sensitivitätsanalysen	Schlussfolgerungen der Autoren
Lee et al. 2013 [80]	<u>für Frauen im Alter von 65–80 Jahren:</u> Vitamin-D-Screening mit nachfolgender Vitamin-D-Supplementation vs. keine Vitamin-D-Supplementation: 112,82 US\$ (113,71 €) universelle Vitamin-D-Supplementation vs. keine Vitamin-D-Supplementation: 51,44 US\$ (51,85 €) <u>Männer im Alter von 65–80 Jahren:</u> Vitamin-D-Screening mit nachfolgender	<u>für Frauen im Alter von 65–80 Jahren:</u> Vitamin-D-Screening mit nachfolgender Vitamin-D-Supplementation vs. keine Vitamin-D-Supplementation: 0,007 QALY universelle Vitamin-D-Supplementation vs. keine Vitamin-D-Supplementation: 0,005 QALY <u>Männer im Alter von 65–80 Jahren:</u> Vitamin-D-Screening mit nachfolgender Vitamin-D-Supplementation vs. keine Vitamin-D-Supplementation: 0,008 QALY	<u>für Frauen im Alter von 65–80 Jahren:</u> Vitamin-D-Screening mit nachfolgender Vitamin-D-Supplementation vs. universelle Vitamin-D-Supplementation: NMB von 224 US\$ (225,77 €) IKEV vs. universelle Supplementation¹: 30 690 US\$ (30 933 €) pro gewonnenes QALY universelle Vitamin-D-Supplementation vs. keine Vitamin-D-Supplementation¹: NMB von 189 US\$ (190,5 €)	50 000 US\$ pro gewonnenes QALY	Sensitive Parameter: Wahrscheinlichkeiten, Kosten und Nutzen - Reduktion des Sturzrisikos durch die Vitamin-D-Supplementierung und Kosten des Serum-25-Hydroxyvitamin-D-Tests hatten den größten Einfluss auf die NMB-Schätzung - Kosten: Beide Strategien kosteneffektiv über den gesamten Bereich der Testkosten, Bevölkerungsscreening kosteneffektiver für Testkosten von weniger als 51 US\$ (Frauen) oder 53 US\$ (Männer) - Sturzrisiko (Frauen): Bevölkerungsscreening und universelle Supplementierung	Bevölkerungsbezogenes Screening mit nachfolgender Vitamin-D-Supplementation bei Mangelerscheinungen ist bei älteren Frauen und Männern (Alter 65 bis 80 Jahre) kaukasischer Abstammung in den USA am effektivsten (hinsichtlich der Reduktion von Stürzen) und kann unter der Annahme eines Schwellenwerts von 50 000 US\$ pro gewonnenes QALY auch kosteneffektiv sein.

Studie	Absolute Kosten der Interventionen pro Patientin / Patient (Maß der Unsicherheit, sofern angegeben)	Absoluter Nutzen pro Patientin / Patient (Maß der Unsicherheit, sofern angegeben)	inkrementelles Kosten-Nutzen-Verhältnis pro Patientin / Patient	Schwellenwert	Ergebnisse aus Sensitivitätsanalysen	Schlussfolgerungen der Autoren
	Vitamin-D-Supplementation vs. keine Vitamin-D-Supplementation: 105,46 US\$ (106,29 €)	universelle Vitamin-D-Supplementation vs. keine Vitamin-D-Supplementation: 0,006 QALY	IKEV vs. keine Supplementation: 10 288 US\$ (10 369 €) pro gewonnenes QALY		kosteneffektiv für Werte der Sturzrisikoreduktion von mehr als 11 %; Bevölkerungsscreening kosteneffektiver für eine Risikoreduktion von mehr als 27 %	
	universelle Vitamin-D-Supplementation vs. keine Vitamin-D-Supplementation: 52,55 US\$ (52,97 €)		<u>Männer im Alter von 65–80 Jahren:</u> Vitamin-D-Screening mit nachfolgender Vitamin-D-Supplementation vs. universelle Vitamin-D-Supplementation: NMB von 298 US\$ (300,35 €) IKEV vs. universelle Supplementation ¹ : 26 455 US\$ (26 664 €) pro gewonnenes QALY		- Sturzrisiko (Männer): Bevölkerungsscreening und universelle Supplementierung waren über den gesamten Bereich der Sturzrisikoreduktion kosteneffektiv, Bevölkerungsscreening bei einer Risikoreduktion von mehr als 25 % weiterhin kosteneffektiver	
			Universelle Vitamin-D-Supplementation vs. keine Supplementation: NMB von 260 US\$ (262,05 €)			

Studie	Absolute Kosten der Interventionen pro Patientin / Patient (Maß der Unsicherheit, sofern angegeben)	Absoluter Nutzen pro Patientin / Patient (Maß der Unsicherheit, sofern angegeben)	inkrementelles Kosten-Nutzen-Verhältnis pro Patientin / Patient	Schwellenwert	Ergebnisse aus Sensitivitätsanalysen	Schlussfolgerungen der Autoren
Zarca et al. 2014 [79]	<u>für Frauen und Männer, Alter 65 Jahre und älter:</u> keine Vitamin-D-Supplementation: 606,89 € universelle Vitamin-Supplementation mit einer Kontrolle im Follow-up: 684,63 € Screening mit nachfolgender Vitamin-Supplementation: 709,21 €	<u>für Frauen und Männer, Alter 65 Jahre und älter:</u> keine Vitamin-D-Supplementation: 11,128 QALY universelle Vitamin-Supplementation mit einer Kontrolle im Follow-up: 11,143 QALY Screening mit nachfolgender Vitamin-Supplementation: 11,148 QALY	IKEV vs. keine Supplementation ¹ : IKEV 8758 US\$ (8827 €) pro gewonnenes QALY <u>für Frauen und Männer, Alter 65 Jahre und älter:</u> berichtete IKEVs: universelle Vitamin-Supplementation mit einer Kontrolle im Follow-up vs. keine Vitamin-D-Supplementation ¹ : 5219 € pro gewonnenes QALY Screening mit nachfolgender Vitamin-Supplementation vs. universelle Vitamin-D-Supplementation mit einer Kontrolle im Follow-up:	keine Angabe	Sensitive Parameter: Relative Risiken, Kosten und Wahrscheinlichkeiten - Die Ergebnisse waren am stärksten von den Kosten abhängig mit einer Variation von 2500 € pro gewonnenes QALY bei einer vierteljährlichen Erhöhung der Behandlungskosten um 1 €	Bevölkerungsbezogenes Screening mit nachfolgender Vitamin-D-Supplementation bei diagnostizierten Mangelerkrankungen bei älteren Frauen und Männern ab einem Alter von 65 Jahren in Frankreich ist zur Prävention von Hüftfrakturen am effektivsten und könnte kosteneffektiv sein.

Studie	Absolute Kosten der Interventionen pro Patientin / Patient (Maß der Unsicherheit, sofern angegeben)	Absoluter Nutzen pro Patientin / Patient (Maß der Unsicherheit, sofern angegeben)	inkrementelles Kosten-Nutzen-Verhältnis pro Patientin / Patient	Schwellenwert	Ergebnisse aus Sensitivitätsanalysen	Schlussfolgerungen der Autoren
			9104 € pro gewonnenes QALY berechnete IKEVs aus den in der Publikation in Tabelle 2 berichteten absoluten Werten: Screening mit nachfolgender Vitamin-Supplementation vs. keine Vitamin-D-Supplementation: 5116 € pro gewonnenes QALY. Universelle Vitamin-D-Supplementation mit einer Kontrolle im Follow-up wird erweitert dominiert.			
Abkürzungen: QALY: Quality-Adjusted Life Year/Qualitätskorrigiertes Lebensjahr; IKEV: Inkrementelles Kosten-Effektivitäts-Verhältnis ¹ Eigene Berechnungen						

A6.2.4 Bewertung der Berichtsqualität und Übertragbarkeit**A6.2.4.1 Bewertung der Berichtsqualität**

In Tabelle 62 werden die Ergebnisse der Bewertung der Berichtsqualität der eingeschlossenen Studien dargestellt.

Tabelle 62: Bewertung der Berichtsqualität

Kriterium		Studie 1 (Lee et al. 2013) [80] (ja, nein, teilweise, unklar, nicht zutreffend)		Studie 2 (Zarca et al. 2014) [79] (ja, nein, teilweise, unklar, nicht zutreffend)		Kommentare
		Berichtet	Begründet ^a	Berichtet	Begründet ^a	
Hintergrund						
1	Hintergrund der Studie und Präzisierung der Studienfrage	ja	ja	ja	ja	
Methoden						
2	Charakterisierung der Studienpopulation und der Subgruppen	ja	ja	nein	nein	In Zarca et al. wird die Studienpopulation nicht in den Methoden genau beschrieben, sondern lässt sich nur aus der Einleitung vermuten.
3	Interventionsalternativen	ja	ja	ja	ja	
4	Entscheidungs- / Versorgungskontext	ja	ja	ja	nein	
5	Wahl der Perspektive	ja	nein	nein	nein	
6	Zeithorizont	ja	ja	ja	nein	Zeithorizont wird genannt, aber nicht begründet.
7	Schwellenwert	ja	ja	ja	ja	
8	Nutzenparameter / klinische Parameter					
8a	Auswahl der in die Analyse eingehenden Nutzenparameter	nein	nein	nein	nein	

Kriterium		Studie 1 (Lee et al. 2013) [80] (ja, nein, teilweise, unklar, nicht zutreffend)		Studie 2 (Zarca et al. 2014) [79] (ja, nein, teilweise, unklar, nicht zutreffend)		Kommentare
		Berichtet	Begründet ^a	Berichtet	Begründet ^a	
8b	Quellen der in die Analyse eingehenden Nutzenparameter	ja	ja	ja	nein	
8c	Qualität der in die Analyse eingehenden Nutzenparameter	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nicht zutreffend	Keine formale Qualitätsbewertung der eingehenden Nutzenparameter vorliegend.
9	Nutzwerte					
9a	Quellen der in die Analyse eingehenden Nutzwerte	ja	ja	ja	ja	
9b	Erhebungsmethode und Referenzkollektiv der Nutzwerte	ja	ja	nein	nein	Zarca et al. geben die Nutzwerte und die Quelle der Nutzwerte lediglich in Tabellenform an.
10	Ressourcenverbrauch und Kosten					
10a	Eingehende Ressourcen und Kostenparameter	ja	ja	ja	ja	
10b	Quellen des in die Analyse eingehenden Ressourcenverbrauch und der Preise	ja	ja	ja	ja	
10c	Erhebungsmethode der Ressourcen und Kostenparameter	ja	ja	teilweise	nein	
10d	Währung (inkl. Umrechnung) und Indexjahr (inkl. Inflation)	ja	ja	teilweise	nein	Zarca et al. geben lediglich die Kosten in Euro an, aber keine Information zu Umrechnung und Indexjahr (inkl. Inflation). Bei den DRG-basierten Kosten wird das Indexjahr 2012 angegeben.
11	Modelle (sofern zutreffend)					
11a	Wahl der Modellierungstechnik	ja	nein	ja	nein	In beiden Studien wird die Wahl des Modells explizit genannt, aber nicht begründet.

Kriterium		Studie 1 (Lee et al. 2013) [80] (ja, nein, teilweise, unklar, nicht zutreffend)		Studie 2 (Zarca et al. 2014) [79] (ja, nein, teilweise, unklar, nicht zutreffend)		Kommentare
		Berichtet	Begründet ^a	Berichtet	Begründet ^a	
11b	Darstellung der Modellstruktur	ja	nein	ja	nein	In beiden Studien wird das Modell anhand einer Abbildung dargestellt, aber nicht begründet.
11c	Zykluslänge	ja	nein	ja	ja	
11d	In das Modell einfließende Daten (z. B. Übergangswahrscheinlichkeiten, Verteilungen)	ja	ja	ja	ja	
11e	Annahmen	ja	ja	ja	ja	
11f	Modellvalidierung	nein	nicht zutreffend	teilweise	unklar	Zarca et al. führen die Methoden der Modellvalidierung auf, aber berichten die Ergebnisse der Modellvalidierung nur lückenhaft.
12	Diskontierung Kosten und Nutzen	ja	nein	ja	nein	
13	Statistische Verfahren					
13a	Methoden zur Analyse der Unsicherheit (z. B. Sensitivitätsanalysen)	ja	ja	ja	nein	
13b	Weitere analytische Methoden (z. B. Datensynthese, Umgang mit unterschiedlichen Datenverteilungen, fehlenden / zensierten Daten, Extrapolationen)	teilweise	nein	nein	nein	Lee et al. geben an, die in das Modell einfließenden Übergangswahrscheinlichkeiten, Unterschiede in Alter, Geschlecht und Vitamin-D-Status berücksichtigt zu haben.
14	Ergebnisse					
14a	Ergebnisse der Analyse / Modellierung für jede Intervention absolut und inkrementell	teilweise	nicht zutreffend	ja	nicht zutreffend	Lee et al. berichten nur inkrementelle Nutzen und Kosten der Subgruppen (Männer und Frauen), aber machen keine absoluten

Kriterium		Studie 1 (Lee et al. 2013) [80] (ja, nein, teilweise, unklar, nicht zutreffend)		Studie 2 (Zarca et al. 2014) [79] (ja, nein, teilweise, unklar, nicht zutreffend)		Kommentare
		Berichtet	Begründet ^a	Berichtet	Begründet ^a	
						Angaben zu Gesamtnettokosten und -Effekten.
14b	Ergebnisse von Sensitivitätsanalysen (uni- / multivariat, probabilistisch)	ja	nicht zutreffend	ja	nicht zutreffend	
14c	Heterogenität / Subgruppen mit unterschiedlichen Ergebnissen bzgl. Kosten, Nutzenparameter oder Kosteneffektivität	ja	nicht zutreffend	teilweise	nicht zutreffend	Zarca et al. führen nur eine Sensitivitätsanalyse der Subgruppen für Geschlecht durch und keine Kosten-Effektivitäts-Analyse der Subgruppen.
15	Diskussion					
15a	Diskussion der Ergebnisse und Limitationen	ja	ja	ja	ja	
15b	Diskussion der Übertragbarkeit	ja	ja	ja	ja	
15c	Schlussfolgerungen	ja	ja	ja	ja	
16	Weiteres					
16a	Interessenkonflikte und Studienfinanzierung	teilweise	teilweise	ja	ja	In Lee et al. werden Interessenkonflikte, aber keine Studienfinanzierung angegeben.
a: Die Studie enthält zum jeweiligen Kriterium eine kurze Erläuterung oder eine Quellenangabe.						

A6.2.4.2 Übertragbarkeit

In Tabelle 63 werden die Ergebnisse der Bewertung der Übertragbarkeit der eingeschlossenen Studien dargestellt.

Tabelle 63: Bewertung der Übertragbarkeit

Übertragbarkeit auf die zu untersuchende Fragestellung und den Kontext	Lee et al. 2013 [80]	Zarca et al. 2014 [79]	Kommentare
	Ja Nein Teilweise Unklar	Ja Nein Teilweise Unklar	
Bildet die Fragestellung der Studie exakt die Fragestellung des HTA-Berichts ab?	teilweise	teilweise	Die Intervention zielt lediglich auf die Reduktion von Stürzen und Hüftfrakturen ab. Keine weiteren Erkrankungen, die mit Vitamin-D-Mangel oder Unterversorgung assoziiert sind, wurden untersucht.
Entspricht die Studienpopulation in der Publikation der Population der Fragestellung des HTA-Berichts? (Bezugspunkte: Patientenselektion, Baseline-Charakteristika)	ja	ja	
Werden die für die Fragestellung des HTA-Berichts relevanten Endpunkte in der Studienpublikation berichtet?	ja	ja	
Sind die in der Studienpublikation herangezogenen Daten für die Effekte übertragbar auf die Fragestellung des HTA-Berichts?	teilweise	teilweise	
Sind die in der Studienpublikation herangezogenen Kosten übertragbar auf das deutsche Gesundheitssystem (Perspektive, Versorgungskontext, Empfehlungen in Leitlinien, zusätzlich erforderliche Leistungen etc.)?	nein	teilweise	Die direkten medizinischen Kosten, die im US-amerikanischen Gesundheitssystem vergütet werden, sind nicht übertragbar auf den gesamtdeutschen Versorgungskontext. Die direkten medizinischen Kosten, die in Frankreich von den gesetzlichen Krankenkassen vergütet werden, können von den Vergütungen im gesamtdeutschen Versorgungskontext und den Leistungsvergütungen der deutschen gesetzlichen Krankenversicherung ggfs. abweichen.
Sind epidemiologische, demographische und sozioökonomische Parameter (Prävalenz und Inzidenz, genetische Varianten, Lebenserwartung, Patientenpräferenzen) übertragbar auf die Studienpopulation im HTA-Bericht?	nein	teilweise	Inzidenz von Stürzen sowie die Prävalenz von Vitamin-D-Serum-Level in der älteren Bevölkerung, die alters- und geschlechterspezifische Lebenserwartung sowie die Lebensqualitätsdaten in der Gesamtbevölkerung und weitere demografische Parameter wie Alters- und Geschlechtsverteilung in den USA weichen von denen in Deutschland ab.

Übertragbarkeit auf die zu untersuchende Fragestellung und den Kontext	Lee et al. 2013 [80]	Zarca et al. 2014 [79]	Kommentare
	Ja Nein Teilweise Unklar	Ja Nein Teilweise Unklar	
			Obgleich diese Parameter in Frankreich und Deutschland ähnlicher ausfallen, können auch hier insbesondere demografische und epidemiologische Parameter abweichen.
Ist die Modellstruktur übertragbar auf die zu untersuchende Fragestellung des HTA-Berichts?	ja	ja	
Gibt es weitere relevante Aspekte, die einen Einfluss auf die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf die Fragestellung des HTA-Berichts haben?	nein	nein	

A7 Details der Ergebnisse: ethische, soziale, rechtliche und organisatorische Aspekte

A7.1 Ethische Aspekte

A7.1.1 Recherche zu ethischen Aspekten der zu bewertenden Technologie

Es erfolgte eine orientierte Literaturrecherche in den bibliografischen Datenbanken: Datenbanken PubMed/MEDLINE, Social Science Citation Index (SSCI) via Web of Science, EthxWeb via BELIT, ETHMED via Livivo. Die letzte Suche in Datenbanken fand am 14.03.2021 statt. Die orientierte Suche in den oben genannten Datenbanken ergab 377 Treffer. Nach Ausschluss von Duplikaten und dem Ausschluss von Artikeln mit den Begriffen [child, fetal, HIV, infant, pregnancy] blieben 101 Artikel. Diese wurden auf der Titel- bzw. Abstractebene und mit Hilfe von Endnote „any field“ nach den Begriffen gescannt, um ethisch relevante Argumente bzw. Textstellen zu identifizieren: ethic, moral, adverse effect, adverse event, side effect, invasive, argument, harm, justify*ication, stigma, morbid, screen, reflect, participate u. a. Daraus ergaben sich 24 potentiell relevante Publikationen, die sich für die Volltextsuche qualifizierten. Nach den Einschlusskriterien wurden diese evaluiert und 19 ausgeschlossen. Die übrigen 5 Studien flossen [91,190-193] in die ethische Bewertung ein. 4 davon betreffen Vitamin-D-Mangel und 1 auch Screening an symptomfreien älteren Personen. Doch muss erwähnt werden, dass aufgrund des weiteren Interessensausschnittes der Ethik die Studien nicht nach den engsten Kriterien, denen die Nutzenbewertung unterliegt, ausgewählt wurden. Trotzdem ergeben sich weder zu den Ergebnissen der Nutzenbewertung und Gesundheitsökonomie noch zu denen der sozialen Aspekte Widersprüche. Um die Literatur möglichst umfassend nach ethischen Aspekten zu untersuchen, wurden mit Hilfe von Google Scholar in der Folge auch 7 durch vorwärts gerichtete Suche identifizierte Artikel [39,85-90] bei der Bewertung berücksichtigt. Insgesamt beruht die ethische Bewertung auf 12 Artikeln [39,85-91,190-193]. Zusätzlich wurden Aspekte und Argumente, die auf das ethische Expertinnenwissen der für diesen Teil verantwortlich zeichnenden Berichtsautorin beruhen, miteinbezogen.

Darüber hinaus wurden die in die Nutzenbewertung und gesundheitsökonomische Bewertung eingeschlossenen Studien und das Protokoll zur Dokumentation der Diskussion mit den befragten Bürgerinnen und Bürgern auf ethische Argumente geprüft. In den dort eingeschlossenen Artikeln wurden jedoch keine weiteren ethischen Aspekte gefunden und somit die Ergebnisse der Nutzenbewertung und der Gesundheitsökonomie sowie die Ergebnisse der befragten Bürgerinnen und Bürger soweit möglich unter ethischen Aspekten integriert.

A7.1.2 Identifizierte ethische Aspekte

Die Zitate der relevanten Publikationen finden sich in Abschnitt A10.4.1.

Der von Hofmann et al. [39] erstellte Fragenkatalog diente bei der zur überprüfenden Gesundheitstechnologie, in diesem Fall der Anwendung eines Screenings auf einen Vitamin-D- oder Vitamin-B12-Mangel bei Personen ab 50 Jahren, als Leitfaden um ethisch relevante Aspekte zu identifizieren. Darüber hinaus werden die ethisch relevanten Aspekte für die Gesundheitstechnologie (Screening) und die strukturellen Veränderungen im Zusammenhang mit ihrer Umsetzung analysiert. All diese Aspekte fließen in die aktuelle Bewertung ein.

In Tabelle 64 sind die identifizierten ethischen Aspekte dargestellt.

Tabelle 64: Informationsaufbereitung zu den identifizierten ethischen Aspekten

Übergeordnete Fragestellungen	Konkreter ethischer Aspekt Hofmann 2014	Erläuterung	Zitat / Referenz
1. Was sind die moralisch relevanten Aspekte bezogen auf die Erkrankung und die Patientengruppe?	Die Größe der Krankheitslast, die bei dieser Bewertung von Relevanz ist.	Die Zielpopulation (symptomfreie +50-Jährige) ohne Vorerkrankungen hat keine subjektive Krankheitslast. Die präventive Screeninguntersuchung zum Feststellen eines Mangels muss ethisch durch Benefizienz / Wohltun gerechtfertigt sein. Vor allem dann, wenn zusätzliche Invasivität entstände.	Wilson, et al. 1986 [85]
	Anfälligkeit (Vulnerabilität) von Patienten, die das Ziel der Intervention sind. Spielen Unterdiagnose, Unterbehandlung eine Rolle?	Es ist keine generelle Vulnerabilität (bezüglich sozial-ökonomischem Status, Vorurteile) der symptomfreien Zielpopulation zu erkennen. (siehe A7.2.2) Um möglichem „ageism“ vorzubeugen, soll für die Bewertung ob Screening sinnvoll ist oder nicht, nicht das chronologische Lebensalter, sondern weitere kontextvariable Faktoren miteinbezogen werden. Sowohl soziale-ökonomische sowie medizinische Faktoren, z.B. belegbares höheres Risiko (z.B. ab 65 Jahren, siehe soziale Aspekte A7.2.2), Gesundheitsökonomie (siehe Abschnitt A6). können zusätzlich berücksichtigt werden.	Ayalon et al. 2021 [87]
	Auswirkung von präventivem Screening auf die Patientenrolle?	Das frühzeitige Anzeigen eines möglichen Vitamin-D-/Vitamin-B12 Mangels (durch Screening) versetzt Personen in die Lage, für den eigenen Gesundheitszustand Fürsorge und Verantwortung zu zeigen. Bestehende soziale Ungleichheiten, die sich auf gesundheitliche Ungleichheit auswirken, bestehen schon beim Zugang zum Gesundheitssystem. Kostenpflichtige Gesundheitsleistungen würden ungleichheitsverstärkend wirken.	Blümel et al. 2018 [88]

Übergeordnete Fragestellungen	Konkreter ethischer Aspekt Hofmann 2014	Erläuterung	Zitat / Referenz
	Die Rolle des Screenings bei symptomfreien Personen in Bezug auf Erkrankungsvorhersage – und möglicher Falschbehandlung.	Die untersuchte Literatur macht zu diesen Fragen keine direkten Aussagen. Die Erkrankungsvorhersage bei Personen ohne Symptome hängt von vielfältigen Unsicherheitsfaktoren ab: z. B. nicht standardisierte Testverfahren oder von der Wahrscheinlichkeit, ob sich aus einem Risiko überhaupt Folgeerkrankungen entwickeln.	Zu unbedenklicher Dosierung von Vitamin-D aber auch Vitamin B12 Supplementierung siehe 1.2 und WHIST 1998 [193] Zu weiteren Unsicherheiten (Dosierung, Testverlässlichkeit, Probabilität) siehe 1.2
	Die Rolle des Screenings bei der Vorbeugung und Begrenzung von Vitamin-D/B12 Mangel und der Herausforderung durch falsch positive Ergebnissen, bzw. Überdiagnose.	Bei symptomfreien Personen besteht zunächst keine ethische Notwendigkeit einer Behandlung zur Schadensvermeidung, sondern dient durch die Früherkennung der frühzeitigen Vermeidung von möglichen Folgeerkrankungen eines Mangels. Die subjektive Unterschiedlichkeit von Personen erklärt, warum manche Personen mit diagnostizierten Mangel Symptome entwickeln, andere, mit vergleichbaren Daten, jedoch nicht. Umso mehr kann aus ethischer Sicht weniger für generelles Screening einer großen Population argumentiert werden, sondern ein personalisierter Zugang, der den Mangel früh in Beziehung zum individuellen Gesundheitszustand setzen kann, ist zu bevorzugen.	Blümel et al. 2018 [88]
2. Was sind die ethischen, sozialen, kulturellen, rechtlichen und religiösen Herausforderungen in Bezug auf die Technologie?	Fragen hinsichtlich der Verteilungsgerechtigkeit, insbesondere die Frage der Gerechtigkeit beim Zugang zur Behandlung.	Bei vom Gesundheitssystem erstatteten Leistungen ist die Frage der fairen Ressourcenverteilung auch eine der Gerechtigkeit, die auch nach gesundheitsökonomischen Kriterien bewertet werden muss. Bei Selbstzahlenden verstärken sich zudem bestehende sozio-ökonomische Ungleichheiten.	Blümel et al. 2018 [88]

Übergeordnete Fragestellungen	Konkreter ethischer Aspekt Hofmann 2014	Erläuterung	Zitat / Referenz
		Siehe auch gesundheitsökonomische (A6) und soziale Aspekte (A7.2).	
	Unerwünschte Ereignisse von Supplementierung (adverse events) wirken sich sowohl auf die Körperfunktionen der Patienten als auch auf die Lebensqualität aus.	In der eingeschlossenen untersuchten Literatur konnte bezüglich unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit Vitamin-D aber auch Vitamin-B Supplementierung keine eindeutigen Aussagen gemacht werden. In einer Metastudie legt Malihi nahe, dass Vitamin-D-Supplementierung allein nicht das Risiko auf z. B. gastrointestinale oder dermatologische Symptome erhöht. Hier wird auf die Ergebnisse der Nutzenbewertung verwiesen (siehe A4 und A5).	Malihi et al. 2017 „Overall, these findings suggest that vitamin D, by itself, does not increase the risk of noncalcemic adverse effects.”[192]
3. Was sind die moralischen Herausforderungen der strukturellen Änderungen, die mit der Gesundheitstechnologie zusammenhängen?	Herausforderungen für die Beziehung zwischen dem Fachpersonal der Gesundheitsberufe durch Screening.	Herausforderungen für die Beziehung zwischen dem Fachpersonal der Gesundheitsberufe durch präventives Screening ist nicht zu erwarten, vor allem dann nicht, wenn dadurch kein zusätzlicher invasiver Eingriff, Kosten oder Zeit in Anspruch genommen werden, d. h. die Prävention freiwillig und Teil der Routineblutuntersuchung ist. Ein übergeordneter ethischer Aspekt betrifft jedoch mögliche Konsequenzen aufgrund von Verknüpfung von Screening- und Versicherungsdaten trotz gegebener Einverständniserklärung (siehe rechtliche Aspekte). So ist es denkbar, dass Screeningdaten mit einem erhöhten Risiko, z. B. an Demenz zu erkranken (aufgrund von Vitamin-B12 Mangel), bei den Gesundheitsversicherungen zu einer höheren Versicherungsleistung für die Betroffenen führen. Dabei ist das Risiko, möglicherweise an Demenz zu erkranken, ohne Symptome und Diagnose nicht ausreichend, um	

Übergeordnete Fragestellungen	Konkreter ethischer Aspekt Hofmann 2014	Erläuterung	Zitat / Referenz
		negative Konsequenzen bzw. finanziellen Schaden für die Betroffenen ethisch zu rechtfertigen.	
	Moralisch relevante Aspekte hinsichtlich des Grads der Generalisierbarkeit?	Sowohl in der Nutzenbewertung als auch in der für die ethischen Aspekte eingeschlossenen Literatur, die sich auf generellere Aspekte aus dem Diskussionsteil von Studien bezieht, kann kein hoher Grad an Generalisierbarkeit zur Evidenz von Nutzen / Schaden von Vitamin D oder B12 festgestellt werden.	Zur ausführlichen Nutzenbewertung siehe Abschnitte 4 und 5 dieses HTA-Berichts.
4. Was sind die moralischen Fragen in Bezug auf die Merkmale der Technologie?	Benefizienz als Zweck der Intervention von Screening auf Vitamin-D-/Vitamin-B12-Mangel.	Siehe Frage zu moralisch relevanten Aspekten hinsichtlich des Grads der Generalisierbarkeit sowie Frage 6 zur Bewertung der Technologie aus forschungsethischer Sicht. Aus den vielfältig genannten Unsicherheiten bezüglich der Dosierung, nicht standardisierter Testverfahren, subjektiver Divergenzen, wie sich Mangel (mit und ohne Symptome) bei Personen manifestiert, der probabilistischen Unsicherheit, ob sich aus einem erhöhten Risiko auch tatsächlich Folgeerkrankungen entwickeln, unabhängig davon, ob supplementiert wird oder nicht, sowie aus der geringen Generalisierbarkeit der Ergebnisse aus Studien und Meta-Studien besteht auch aus ethischer Sicht keine Begründung für Benefizienz von generellem präventivem Screening auf Vitaminmangel.	Krull et al. 2019 [191] „Although implementation of a standardized, routine screening and supplementation protocol for VDD and VDI may lead to additional patients being screened and treated for VDD and VDI, the ultimate quality indicator would be the determination of the impact of vitamin D supplementation on rates of falls, fractures, depression, and other functional and health outcomes subsequent to the patient's acute inpatient rehabilitation hospitalization" [191].
5. Was sind die moralischen Fragen im Zusammenhang mit den Stakeholdern?	Was ist der Nutzen für die Population, die präventives Screening in Anspruch nimmt und sind diese in den Studien repräsentativ vertreten?	Eindeutiger Nutzen ist aus der unter ethischen Aspekten begutachteten Datenlage der Literatur nicht feststellbar. In der Literatur dominiert Screening auf Vitamin-D-Mangel im Zusammenhang mit bekannten Vorerkrankungen	„Falls in care facilities and hospitals are common events that cause considerable morbidity and mortality for older people. SELECTION CRITERIA: Randomised controlled trials of interventions for

Übergeordnete Fragestellungen	Konkreter ethischer Aspekt Hofmann 2014	Erläuterung	Zitat / Referenz
		(z. B. Diabetes und Vitamin B12, Osteoporose und Vitamin D).	preventing falls in older people in residential or nursing care facilities, or hospitals. AUTHORS' CONCLUSIONS: In care facilities: we are uncertain of the effect of exercise on rate of falls and it may make little or no difference to the risk of falling. General medication review may make little or no difference to the rate of falls or risk of falling. Vitamin D supplementation probably reduces the rate of falls but not risk of falling. " Cameron et al., 2018 [190]
6. Was sind die moralischen Fragen im Zusammenhang mit der Bewertung der Technologie?	Die ethische Bewertung der Technologie (präventives Screening) sowie die Supplementierung aus forschungsethischer Perspektive	Wegen zu schwacher Studien oder widersprüchlichen Ergebnissen vergleichbarer Studien, die auch in Meta-Studien und Reviews belegt sind, bildet die derzeitige Datenlage keine eindeutige Grundlage für eine Empfehlung von generellem präventivem Screening auf Vitamin-D- / Vitamin-B12-Mangel.	Cameron et al. 2018 [190]; Krull et al. 2019 [191]; Mateussi et al. 2017 [91]; WHIST, 1998 [193]

A7.2 Soziale Aspekte

A7.2.1 Recherche zu sozialen Aspekten der zu bewertenden Technologie

Für die Aufarbeitung sozialer Aspekte wurden orientierende Recherchen in MEDLINE, der Leitliniendatenbank der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) via Google-Suche und auf Websites relevanter Institutionen durchgeführt (RKI, G-BA, Gesundheitsinformation.de). Zusätzlich wurden die Studien, die für die Nutzenbewertung und die gesundheitsökonomische Analyse inkludiert wurden, nach sozialen Aspekten durchsucht. Ergänzend kam die Methode „reflective thoughts“ gemäß INTEGRA-HTA-Anleitung zur Anwendung [40]. Nach Durchführung der Betroffenen-Gespräche werden auch Erkenntnisse aus diesen noch berücksichtigt.

1 Person sichtet die Informationen aus allen Informationsquellen der orientierenden Recherchen auf Aussagen zu sozialen Argumenten und Aspekten der zu untersuchenden Intervention. Das Ergebnis wurde durch eine 2. Person qualitätsgesichert.

Insgesamt wurden 24 Publikationen zur Aufarbeitung sozialer Aspekte herangezogen. Die Zitate der relevanten Publikationen finden sich in Abschnitt A10.4.2.

A7.2.2 Identifizierte soziale Aspekte

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

Die Informationsaufbereitung zu sozialen Aspekten orientierte sich an dem von Mozygemba 2016 [41] vorgeschlagenen umfassenden konzeptionellen Rahmen, der auf das soziale Konstrukt / Verständnis der Erkrankung, das soziale Bild / Verständnis der Interventionen und auf soziokulturelle Aspekte der Anwendung der Interventionen fokussiert. Die Aufarbeitung dieser Aspekte ist in Tabelle 65 zusammengefasst.

Tabelle 65: Informationsaufbereitung zu den identifizierten soziokulturellen Aspekten

Soziokulturelle Aspekte		Erläuterung und Quellenangaben
Soziales Konstrukt / Verständnis von Vitaminmangel bei älteren Personen		Risiko für Vitamin-D- und Vitamin-B12-Mangel Ältere Personen (≥ 65 Jahre) haben sowohl ein erhöhtes Risiko für Vitamin-D- als auch für Vitamin-B12-Mangel [4,19,92]. Dieses erhöhte Risiko für Vitaminmangel wird auch von vielen älteren Personen selbst so wahrgenommen [93]. Da eine Vielzahl an Krankheiten mit diesen Mangelzuständen assoziiert wird, könnte ein langfristig unentdeckter Vitamin-D- bzw. Vitamin-B12-Mangel zu negativen Gesundheitsfolgen führen [5,29].
Soziales Bild / Verständnis der Intervention	Wahrgenommener Nutzen	Nutzen von Screening auf Vitamin-D- und Vitamin-B12-Mangel Durch frühzeitiges Erkennen eines Vitamin-D- bzw. Vitamin-B12-Mangels erhofft man sich, Mangelzustände rechtzeitig beheben und so Folgeerkrankungen vorbeugen zu können. Eine Herausforderung des Screenings bei asymptomatischen Personen ist allerdings die Unschärfe in der Diagnostik [2]. So gibt es sowohl für Vitamin-D- als auch für Vitamin-B12-Mangel keine international einheitlichen Grenzwerte. Bei Vitamin B12 kommt hinzu, dass es auch keinen einheitlichen Laborparameter zur Bestimmung eines Mangels gibt [17,18,30]. Zuverlässiges Screening erfordert allerdings zuverlässige Tests. Nutzen von Vitamin-D- und Vitamin-B12-Supplementierung Personen, die Vitaminsupplementierung einnehmen, erhoffen sich dadurch einen Nutzen für ihre Gesundheit und ihre Lebensqualität [94]. Die Nutzenbewertung dieses HTA-Berichts konnte dies für asymptomatische Personen mit Vitamin-D-Mangel für keine Endpunkte zeigen, für viele relevante Folgeerkrankungen fehlt jedoch die Evidenz, ebenso wie für die Wirksamkeit einer Supplementierung von Vitamin-B12-Mangel.
	Wissen und Verständnis der Intervention	Screening auf Vitamin-D- und Vitamin-B12-Mangel Eine Studie aus Österreich zeigte, dass Medizinerinnen und Mediziner die Bedeutung von Vitamin-D-Screening weniger wichtig einschätzen als die Bevölkerung. Vertreterinnen und Vertreter der Bevölkerung schätzen Vitamin-D-Mangel als eine größere Gesundheitsgefahr ein als Gesundheitsfachleute, was auf ein Wissensungleichgewicht hinweisen kann [101]. Zu Screening nach Vitamin-B12-Mangel konnte keine derartige Studie gefunden werden. Vitamin-D- und Vitamin-B12-Supplementierung Nahrungsergänzungsmittel mit Vitamin D und Vitamin B12 sind in Deutschland bereits seit vielen Jahrzehnten etabliert und leicht über Apotheken, Drogerien und Lebensmittelgeschäfte zu kaufen. Die Wirksamkeit von Nahrungsergänzungsmitteln generell wird jedoch von der Bevölkerung durchaus kritisch gesehen. Rund zwei Drittel (65 %) sind der Meinung, die Wirkung von Nahrungsergänzungsmitteln sei überbewertet [98].

Soziokulturelle Aspekte	Erläuterung und Quellenangaben
Einstellungen und Akzeptanz gegenüber der Intervention	Screening auf Vitamin-D- und Vitamin-B12-Mangel Als Proxy für die Akzeptanz von Screening kann die Beteiligung an der Gesundheitsuntersuchung herangezogen werden. Diese ist eine etablierte Screening-Untersuchung, die in Deutschland von rund einem Drittel der Anspruchsberechtigten genutzt wird [95]. Die Inanspruchnahme steigt jedoch mit dem Alter. Bei den über 50-Jährigen liegt die Inanspruchnahme bei ca. 50 Prozent. Frauen nehmen die Untersuchung etwas häufiger in Anspruch als Männer [96]. Diese moderate Inanspruchnahme könnte ein Hinweis darauf sein, dass Screening-Maßnahmen in der breiten Bevölkerung nicht in großem Umfang angenommen werden. Eine Versichertenumfrage aus dem Jahr 2018 zeigt, dass nur wenige Personen auf eigene Kosten als individuelle Gesundheitsleistung (IGeL) Vitamin-D- und Vitamin-B12-Mangel bestimmen lassen. Von 2087 in Anspruch genommenen Leistungen waren es in 1 % der Fälle eine Vitamin-D-Messung und in 0,5 % der Fälle eine Vitamin-B12-Messung [97]. Wie häufig „graues Screening“ in der Praxis stattfindet – also eine vorsorglich von einer Ärztin oder einem Arzt verordnete Vitaminmangel-Untersuchung –, bleibt unklar. Vitamin-D- und Vitamin-B12-Supplementierung Obwohl der Großteil der Bevölkerung in Deutschland bereits Nahrungsergänzungsmittel eingenommen hat, zeigt eine Umfrage bei Erwachsenen, dass noch große Bedenken diesbezüglich vorherrschen. 42 % der Befragten sind Nahrungsergänzungsmitteln gegenüber skeptisch eingestellt, weil sie bezüglich Zusammensetzung unsicher sind [98]. Auch eine qualitative Studie zeichnet ein heterogenes Bild. Während einige Personen Screening und Supplementierung sinnvoll und wichtig fanden, wollten andere nur in Bezug auf einen Vitaminmangel untersucht werden, wenn Anzeichen einer Erkrankung vorlagen [99]. Betrachtet man jedoch die tatsächliche Inanspruchnahme von Vitamin-D- und Vitamin-B12-Präparaten, so weist dies dennoch auf eine große Akzeptanz innerhalb der Bevölkerung in Deutschland hin [100].
Wahrgenommenes Risiko der Intervention	Screening auf Vitamin-D- und Vitamin-B12-Mangel Während in der Bevölkerung wenig Bewusstsein für Risiken eines Screenings nach Vitaminmangel vorliegt, sind Medizinerinnen und Medizinerinnen potenzielle negative Effekte wie beispielsweise Überdiagnostik bewusst [101]. Risiko Vitamin-D-Supplementierung: Vitamin-D, das durch körpereigene Synthese oder die natürliche Nahrung aufgenommen wird, kann keine Schäden verursachen. Bei Vitamin-D-Supplementierung (Nahrungsergänzungsmittel, angereicherte Lebensmittel) kann eine Überdosierung in seltenen Fällen Gesundheitsprobleme verursachen. Das Robert-Koch-Institut warnt, dass eine Überdosierung den Kalziumspiegel

Soziokulturelle Aspekte		Erläuterung und Quellenangaben
		erhöhen kann, was zu Übelkeit, Brauchkrämpfen, Erbrechen bis hin zu Nierenschädigungen, Herzrhythmusstörungen, Bewusstlosigkeit und Tod führen kann. Da Vitamin D im Körper gespeichert wird, ist auch eine schleichende Überdosierung möglich [194]. Risiko Vitamin-B12-Supplementierung Überflüssiges Vitamin B12 wird vom Körper ausgeschieden. Allerdings vermuten neuere Studien einen Verdacht zwischen erhöhter Vitamin-B12-Dosierung und Lungenkrebsrisiko, vor allem bei Raucherinnen und Rauchern. Daher schlägt das Bundesinstitut für Risikobewertung einen Höchstgehalt von 25µg pro Tag vor [195,196]. Übliche Dosierungen zum Aufrechterhalten eines normalen Vitamin-B12-Spiegels im Sinne eines Nahrungsergänzungsmittels sind allerdings wesentlich niedriger. Die hohe Inanspruchnahme von Vitamin-D- und Vitamin-B12-Präparaten lässt allerdings vermuten, dass in der Bevölkerung wenig Sorge vor Risiken einer Überdosierung durch Supplementierung vorherrscht [100].
Soziokulturelle Aspekte der Anwendung der Intervention	Soziokulturelle Aspekte der Zielgruppe	Ein Screening bei über 50-Jährigen nach Vitamin-D-Mangel und Vitamin-B12-Mangel dürfte unabhängig von soziokulturellen Aspekten der Zielgruppe umzusetzen sein, wenn es beispielsweise in die deutschlandweite Gesundheitsuntersuchung integriert wird. Eine Erhebung aus Österreich zeigte, dass sozioökonomische Faktoren wie Ausbildung, Einkommen und Migrationshintergrund einen Einfluss auf die Inanspruchnahme von Gesundheitsuntersuchungen haben [102]. Bei der Einnahme von Vitaminsupplementierung ist nicht auszuschließen, dass einige Personen Abneigungen gegen die Einnahme haben.
	Soziale Ungleichheit	Screening auf Vitamin-D- und Vitamin-B12-Mangel Wenn ein regelmäßiges Screening auf Vitamin-D-Mangel oder Vitamin-B12-Mangel bei über 50-Jährigen im Rahmen der Gesundheitsuntersuchung stattfinden könnte, so wäre das Screening für alle in Deutschland Krankenversicherten wahrscheinlich kostenlos in Anspruch zu nehmen [95]. Wären die Kosten selbst zu übernehmen, könnte dies zu unterschiedlicher Inanspruchnahme je nach sozioökonomischem Hintergrund führen. Aus Gesundheitssystem Sicht ist abzuwägen, ob das flächendeckende Screening von über-50-Jährigen Ressourcen aufbraucht, die dann an anderer Stelle fehlen. In Deutschland sind rund 37 Millionen Personen über 50 Jahre alt [104]. Somit würden sich auch die individuell geringen Kosten der Vitaminmangel-Tests zu einem großen Kostenpunkt summieren.

Soziokulturelle Aspekte		Erläuterung und Quellenangaben
		Vitamin-D- und Vitamin-B12-Supplementierung Nahrungsergänzungsmittel zählen als Lebensmittel und werden in der Regel nicht von den gesetzlichen Krankenkassen übernommen. Liegt jedoch ein diagnostizierter Mangel an Vitamin D bzw. Vitamin B12 vor und wird Vitaminsupplementierung als Arzneimittel von einer Ärztin oder einem Arzt verordnet, um diesen Mangel zu beheben, werden die Kosten von den Krankenkassen übernommen. Somit ist keine große soziale Ungleichheit durch die Behandlung zu erwarten [103].
	Beziehung und Entscheidungsfindung zwischen Patientin / Patient und Health-Professionals	Informierte, gemeinsame Entscheidungsfindung erfordert umfassendes Wissen über Erkrankung und Behandlungsmöglichkeiten auf Patientinnen- und Patientenseite sowie auf ärztlicher Seite. Wissensnachteile der Patientinnen und Patienten sollten durch Aufklärung über die Vor- und Nachteile und die Möglichkeiten und Grenzen eines Screenings und einer Supplementierung ausgeglichen werden.
	Beziehung zwischen Health-Professionals, die die Intervention anbieten	Kooperation zwischen Gesundheitsberufen ist notwendig, wenn in externen Labors Blutuntersuchungen auf Vitamin-D-Mangel oder Vitamin-B12-Mangel durchgeführt werden. Die Einnahme von Vitaminpräparaten erfolgt in der Regel durch die Betroffenen zu Hause. Hochdosierte Vitamine, die mittels Spritzen verabreicht werden, können von der Allgemeinmedizinerin oder dem Allgemeinmediziner verabreicht werden, die bzw. der auch die Diagnose gestellt hat.

A7.3 Rechtliche Aspekte

A7.3.1 Recherche zu rechtlichen Aspekten der zu bewertenden Technologie

Im Rahmen der nachfolgenden Einschätzung der rechtlichen Situation wurden die einschlägigen rechtlichen Bestimmungen, bisherige Rechtsprechung und Fachliteratur analysiert und unter Einbezug des von Brönneke et al. 2016 [43] entwickelten Leitfadens ausgewertet. Der Leitfaden fokussiert auf die rechtliche Analyse der Patientenautonomie, Marktzulassung, der klinischen Prüfung, des geistigen Eigentums, der Kostenrückerstattung und des speziellen medizinischen Fachgebiets in Zusammenhang mit Vitaminscreening. In der vorliegenden Analyse wurden die Aspekte „geistiges Eigentum“ und „Marktzulassung“ nicht näher beleuchtet, da es sich gegenständlich weder um eine neue Erfindung handelt noch für ein vorsorgliches Vitaminscreening eine Marktzulassung erforderlich ist. Zur Literaturfindung wurden die Datenbank des Bundesgerichtshofes, das Rechtsinformationssystem des Bundes, die Manz Rechtsdatenbank, die Rechtsdatenbank von LexisNexis Orac sowie die EUR-Lex-Rechtsdatenbank der Europäischen Union durchsucht. Zudem wurde in der Bibliothek der Donau-Universität Krems, im Internet (Google) sowie auf den Webseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses gesucht sowie einschlägige Kommentare und Handbücher herangezogen. Die rechtlichen Normen sowie weiterführende Stellungnahmen sind zudem im Internet abrufbar. Kommentare zu den einschlägigen Gesetzen, zum Beispiel Bundesgesetzbuch, und Rechtsgebieten, zum Beispiel Medizinrecht, wurden durch Recherche in einschlägigen Datenbanken, wie der Bibliotheksdatenbank der Donau-Universität Krems, ausfindig gemacht. Die Auswahl der Kommentare erfolgte nach Aktualität und Relevanz. Die Recherche in Rechtsdatenbanken, wie der Datenbank des Bundesgerichtshofes, geschah durch entsprechende Suchkriterien. Diese Recherche ergänzte eine Google-Suche mit verschiedenen Schlagwörtern, wobei hier eine Einschränkung auf Suchergebnisse in deutscher Sprache und auf die als relevant erachteten Ergebnisse vorgenommen wurde.

Die Zitate der relevanten Publikationen finden sich in Abschnitt A10.4.3.

A7.3.2 Identifizierte rechtliche Aspekte

Die rechtlichen Aspekte sind in Tabelle 66 zusammengefasst.

Tabelle 66: Tabellarische Zusammenfassung rechtlicher Aspekte

Rechtlicher Aspekt	Besonderheit	Norm(en)	Literatur
Patientenautonomie – informierte Zustimmung (informed consent)	Aufklärung (Hinweispflicht auch hinsichtlich IGeL-Leistung) und Einwilligung	Zivilrechtlich: §§ 630a BGB, 630d Abs. 1 S. 1 BGB, 630d Abs. 2 BGB, 630e, 630c BGB Strafrechtlich: § 223 StGB	BGH 15.03.2005, VI ZR 313/03 [106]; <i>Spickhoff A. in Spickhoff, Medizinrecht</i> ³ §§ 630a Rz 46, 630d BGB Rz 1ff, 630e BGB Rz 1ff; § 630c Rz 36. [107] <i>Knauer C., Brose J. in Spickhoff, Medizinrecht</i> ³ § 223 StGB Rz 1ff. [108]
Patientenautonomie II – Einwilligung und Aufklärung Einwilligungs-unfähiger	Eine wirksame Einwilligung setzt neben der Aufklärung (siehe oben: „informed consent“) stets die Einwilligungsfähigkeit der Patientin / des Patienten voraus. Das bedeutet, dass die Patientin / der Patient nach ihrer / seiner geistigen und sittlichen Reife die Bedeutung und Tragweite des Eingriffs und seiner Gestattung zu erassen vermag. Diese ist möglicherweise auch bei Volljährigen nicht immer gegeben. Sofern die Patientin / der Patient nicht einwilligungsfähig ist, muss die Einwilligung von einem hierzu Berechtigten eingeholt werden. Ein solcher Berechtigter kann etwa ein Betreuer oder Vorsorgebevollmächtigter sein. Der Betreuer ist gemäß § 1902 BGB der gesetzliche Vertreter des Betreuten. Der einwilligungsunfähige Betreute kann diese Entscheidung jedoch beeinflussen, denn sofern dieser zumindest äußerungsfähig ist, sind dessen Wünsche nach einer medizinisch indizierten Behandlung nachzukommen. Anderes gilt jedoch dann, wenn es sich um	§ 630d BGB § 630d BGB § 1902 BGB § 1904 BGB	<i>Spickhoff A. in Spickhoff, Medizinrecht</i> ³ § 630d Rz 3, Rz 8 mit weiteren Nachweisen. [107] BGH, 05.12.1958 - VI ZR 266/57, in BGHZ 29, 33; NJW 1959, 811. [197] <i>Spickhoff A. in Spickhoff, Medizinrecht</i> ³ [107] § 630d BGB Rz 6. [107] <i>Spickhoff A. in Spickhoff, Medizinrecht</i> ³ § 1902 BGB Rz 1. [107] <i>Spickhoff A. in Spickhoff, Medizinrecht</i> ³ § 1904 BGB Rz 2f [107]

Rechtlicher Aspekt	Besonderheit	Norm(en)	Literatur
	medizinisch nicht indizierte Behandlungen handelt, die für den Betreuten eine erhebliche Gesundheits- oder Lebensgefahr bringen. Handelt es sich um eine Untersuchung des Gesundheitszustands, eine Heilbehandlung oder einen ärztlichen Eingriff, bei dem die begründete Gefahr besteht, dass der Betreute auf Grund der Maßnahme stirbt oder einen schweren und länger dauernden gesundheitlichen Schaden erleidet, bedarf die Einwilligung des Betreuers der Genehmigung des Betreuungsgerichts. Gleiches gilt umgekehrt bei der Nichteinwilligung oder dem Widerruf des Betreuers einer medizinisch indizierten Maßnahme, ohne deren Durchführung die begründete Gefahr besteht, dass der Betreute stirbt oder einen länger dauernden gesundheitlichen Schaden erleidet. Damit verbunden ist auch die Frage, wem gegenüber die Aufklärung zu erfolgen hat. Auch der einwilligungsunfähigen Patientin / dem einwilligungsunfähigen Patienten sind gemäß § 630e Abs. 5 BGB die wesentlichen Umstände entsprechend seinem / ihrem Verständnis zu erläutern, soweit diese / dieser aufgrund seines / ihres Entwicklungsstandes und Verständnismöglichkeiten in der Lage ist, die Erläuterungen aufzunehmen und dies ihrem/seinem Wohl nicht zuwiderläuft. Damit sollte erreicht werden, dass auch diese	§ 630e BGB	<i>Spickhoff A. in Spickhoff, Medizinrecht³ § 630e BGB Rz 14. [107]</i>

Rechtlicher Aspekt	Besonderheit	Norm(en)	Literatur
	Patientinnen und Patienten mehr in das Behandlungsgeschehen miteinbezogen werden. Von der Einwilligungsfähigkeit ist die Geschäftsfähigkeit zu differenzieren, die Voraussetzung zum Abschluss des Behandlungsvertrags ist. Unter Geschäftsfähigkeit ist die Fähigkeit zu verstehen, Rechtsgeschäfte durch Abgabe oder Entgegennahme von Willenserklärungen in eigener Person vorzunehmen.	§§ 104ff BGB § 630a BGB	<i>Spickhoff A. in Spickhoff, Medizinrecht³ §§ 104 Rz 1ff. [107]</i> <i>Spickhoff A. in Spickhoff, Medizinrecht³ §§ 630a Rz 33[107]</i>
Verschwiegenheit und Datenschutz	Gesundheitsdaten sind stets sensibel.	Verschwiegenheit: Nebenpflicht aus dem Behandlungsvertrag – §§ 630a ff BGB (Zivilrecht) § 9 MBO (Berufsrecht) Auch strafrechtlich sanktioniert: § 203 StGB Datenschutz: Artt 6, 9, 15 ff, 24, 28, 30, 32f, 35, 37.39 DSGVO Dokumentations- und Aufbewahrungspflicht nach § 10 MBO (Berufsrecht)	<i>Spickhoff in Spickhoff, Medizinrecht³, § 630a ff BGB. [107]</i> <i>Scholz in Spickhoff, Medizinrecht³ § 9 MBO Rz 1ff. [198]</i> <i>Knauer C., Brose J. in Spickhoff, Medizinrecht³ §§ 203-205 StGB Rz 1ff. [108]</i> <i>Artikel 6, 9, 15 fortfolgende, 24, 28, 30, 32 folgender, 35, 37.39 Datenschutzgrundverordnung (DSGVO), Verordnung (EU) 2016/679 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 27. April 2016 [199]</i>

Rechtlicher Aspekt	Besonderheit	Norm(en)	Literatur
			<i>Wybitul</i> , EU-Datenschutz-Grundverordnung [200] <i>Pachinger/Beham</i> , Datenschutz-Audit, 3. [201]
Zulassung	Je nachdem, ob Arzneimittel (§ 2 Abs. 1 AMG) oder NEM (§ 1 Abs. 1 NemV: abhängig von Dosierung und Zweckbestimmung)	§§ 2, 13, 21, 38, 77 AMG, § 1 NemV, Verordnung (EG) Nr 178/2002; Verordnung (EG) NR. 1924/2006 des Europäischen Parlaments und Rates vom 20. Dezember 2006 über nährwert- und gesundheitsbezogene Angaben über Lebensmittel	BVL/BfArM, Gemeinsame Expertenkommission zur Einstufung von Stoffen, Stellungnahme zu Vitamin-D-haltigen Produkten [202] Deutsch/Spickhoff in Spickhoff, Medizinrecht ³ [203], Einl Rz 70. <i>Heßhaus</i> in Spickhoff, Medizinrecht ³ § 25 AMG Rz 1ff). [204]
Kostenerstattung im öffentlichen Gesundheitswesen	Versicherte haben gemäß § 11 Abs. 1 Z. 3 SGB V Anspruch auf Leistungen zur Erfassung von gesundheitlichen Risiken und Früherkennung von Krankheiten. Gemäß § 12 müssen die Leistungen ausreichend, zweckmäßig und wirtschaftlich sein; sie dürfen zudem nicht das Maß des Notwendigen überschreiten. Damit neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden von der Leistungspflicht der GKV erfasst werden, bedarf es einer entsprechenden Entscheidung des G-BA über den diagnostischen und therapeutischen Nutzen der Methode u. a. m. § 25 SGB V normiert, dass Versicherte, die das 18. Lebensjahr vollendet haben, Anspruch auf alters-, geschlechter- und zielgruppengerechte ärztliche Gesundheitsuntersuchungen zur Erfassung	§ 11 SGB V § 12 SGB V	<i>Hinterberger</i> in <i>Spickhoff</i> , Medizinrecht ³ § 12 SGB V Rz 7 [109]

Rechtlicher Aspekt	Besonderheit	Norm(en)	Literatur
	und Bewertung gesundheitlicher Risiken und Belastungen, zur Früherkennung von bevölkerungsmedizinisch bedeutsamen Krankheiten („Zivilisationskrankheiten“) und eine darauf abgestimmte präventionsorientierte Beratung [...] haben. Dadurch sollen häufig verbreitete Krankheiten frühzeitig erkannt und behandelt werden, um einerseits die Heilungschancen zu erhöhen und andererseits die Krankheitskosten zu minimieren. Die Kriterien, die zur Bewertung von Früherkennungsuntersuchungen heranzuziehen sind, werden in § 25 Abs. 3 SGB V normiert. Auf Grundlage des § 92 Absatz 1 Satz 2 Nummer 3 und Absatz 4 in Verbindung mit § 25 Absatz 4 Satz 2 SGB V wurde vom G-BA Näheres hinsichtlich der gesetzlichen Erfordernisse der § 25 Absatz 1 und 3 SGB V entsprechenden ärztlichen Gesundheitsuntersuchungen bestimmt. Darin wird hinsichtlich der Anspruchsberechtigung normiert, dass Versicherte ab Vollendung des 18. Lebensjahres bis zum Ende des 35. Lebensjahres einmalig Anspruch auf eine allgemeine Gesundheitsuntersuchung haben. Versicherte ab Vollendung des 35. Lebensjahres haben alle 3 Jahre Anspruch auf eine allgemeine Gesundheitsuntersuchung. Wird eine allgemeine Gesundheitsuntersuchung durchgeführt, ist in den auf das Untersuchungsjahr folgenden	§ 25 SGB V Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Gesundheitsuntersuchungen zur Früherkennung von Krankheiten (Gesundheitsuntersuchungs-Richtlinie) in der Fassung vom 19. Dezember 2019; veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 06.03.2020 B2; in Kraft getreten am 7. März 2020; zuletzt geändert am 20. November 2020; veröffentlicht im Bundesanzeiger	<i>Nebendahl in Spickhoff, Medizinrecht</i>³ § 25 SGB V Rz 1ff. [205] abrufbar unter https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2383/GU-RL_2020-11-20_iK-2021-02-12.pdf [abgerufen am 31.03.2021] [110]

Rechtlicher Aspekt	Besonderheit	Norm(en)	Literatur
	2 Kalenderjahren keine allgemeine Gesundheitsuntersuchung durchzuführen. Umfasst von dieser Gesundheitsuntersuchung sind grundsätzlich auch Untersuchungen aus dem Blut (einschließlich Blutentnahme). Diese Untersuchungen wiederum werden in der Anlage I näher konkretisiert wie folgt: Lipidprofil (Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin, HDL-Cholesterin, Triglyceride); Nüchternplasmaglukose. Kapitel II sieht des Weiteren einen einmaligen Anspruch männlicher Versicherter ab Vollendung des 65. Lebensjahres auf Teilnahme am Screening auf Bauchaortenaneurysmen vor; zudem ist in Kapitel III normiert, dass Versicherte, die das 35. Lebensjahr vollendet haben, im Rahmen der Inanspruchnahme einer allgemeinen Gesundheitsuntersuchung einmalig Anspruch auf ein Screening auf Hepatitis-B-Virusinfektion und einmalig Anspruch auf ein Screening auf Hepatitis-C-Virusinfektion haben. Die (regelmäßige) Blutuntersuchung auf einen Vitamin-D- oder Vitamin-B12-Mangel ist nicht enthalten und stellt daher eine individuelle Gesundheitsleistung (IGel) Leistung dar. Diese Diagnose- und Behandlungsmethoden gehören nicht zum Leistungskatalog der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Nachdem die Kosten daher auch nicht von der GKV übernommen werden, hat zuvor	(BAnz AT 11.02.2021 B1); in Kraft getreten am 12. Februar 2021	Zok K, Private Zusatzleistungen in der Arztpraxis. Ergebnisse einer bundesweiten Repräsentativ-Umfrage unter gesetzlich Versicherten. Wissenschaftliches Institut der AOK. Wido; 2019. (Wido-Monitor). [111]

Rechtlicher Aspekt	Besonderheit	Norm(en)	Literatur
	eine entsprechende Aufklärung und schriftliche Vereinbarung zu erfolgen.		
Abkürzungen: §: Paragraph; Abs.: Absatz; Art.: Artikel (Singular); Artt.: Artikel (Plural); BGB: Bürgerliches Gesetzbuch; BGBl. I, II, III: Bundesgesetzblatt Teil I, II, III; BGH: Bundesgerichtshof; DSGVO: Datenschutzgrund-Verordnung; f: folgende; ff: fortfolgende; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; idR: in der Regel; lit: littera (Buchstabe); RL: Richtlinie; Rz: Randziffer; SGB: Sozialgesetzbuch; StGB: Strafgesetzbuch; StPO: Strafprozessordnung; ZPO: Zivilprozessordnung			

A7.4 Organisatorische Aspekte

A7.4.1 Recherche zu organisatorischen Aspekten der zu bewertenden Technologie

Für die Aufarbeitung organisatorischer Aspekte wurden orientierende Recherchen in MEDLINE, der Leitliniendatenbank der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) und im Internet (Google-Suche) durchgeführt. Zusätzlich wurden die Studien, die für die Nutzenbewertung und die gesundheitsökonomische Analyse inkludiert wurden, nach sozialen Aspekten durchsucht. Ergänzend kam die Methode „reflective thoughts“ gemäß INTEGRA-HTA-Anleitung zur Anwendung [40]. Außerdem wurden die Erkenntnisse aus den Interviews mit Bürgerinnen und Bürgern berücksichtigt.

1 Person sichtete die Informationen aus allen Informationsquellen der orientierenden Recherchen auf Aussagen zu organisatorischen Argumenten und Aspekten der zu untersuchenden Intervention. Das Ergebnis wurde durch eine 2. Person qualitätsgesichert.

Insgesamt wurden 6 Publikationen zur Aufarbeitung organisatorischer Aspekte herangezogen. Die Zitate der relevanten Publikationen finden sich in Abschnitt A10.4.4.

A7.4.2 Identifizierte organisatorische Aspekte

In Tabelle 67 sind die identifizierten organisatorischen Implikationen der Technologie entsprechend der Strukturierung nach Perleth 2014 [42] dargestellt.

Tabelle 67: Informationsaufbereitung zu den identifizierten organisatorischen Aspekten

	Leitfrage	Erläuterungen mit Quellenangabe
Einfluss auf Voraussetzungen der Leistungserbringung	Änderung des Ortes der medizinischen Versorgung	<i>Implikationen in Bezug auf Änderungen des Ortes der medizinischen Versorgung sind nicht zu erwarten.</i> Ein regelmäßiges Screening nach Vitamin-D-Mangel und Vitamin-B12-Mangel könnte in die bereits vorhandene Gesundheitsuntersuchung integriert werden und für über 50-Jährige im Rahmen dieser angeboten werden. Es wäre lediglich eine zusätzliche Blutanalyse im Partnerlabor notwendig. Etwaige Supplementierung bei einem diagnostizierten Mangel könnte von der Ärztin/dem Arzt, bei dem die Gesundheitsuntersuchung durchgeführt wurde, verschrieben werden.
	Änderungen bei den Qualifikationsanforderungen für die Leistungserbringer / zusätzliches oder reduziertes Personal	<i>Implikationen in Bezug auf Änderung bei Qualifikationsanforderungen für Leistungserbringer sind nicht zu erwarten.</i> Ärztinnen und Ärzte, die Gesundheitsuntersuchungen durchführen, könnten mit der gleichen Qualifikation auch ein Screening nach Vitamin-D-Mangel oder Vitamin-B12-Mangel durchführen. Labore in Deutschland haben bereits jetzt die notwendige Qualifikation und Ausrüstung, um diese Analysen durchführen zu können.
	Änderungen bei den Anforderungen an Personal, Material und Organisation der Leistungserbringung (Strukturqualität)	<i>Die Umsetzung eines Screenings mit anschließender Supplementierung stellt keine zusätzlichen Anforderungen an das Personal, Material und Organisation der Leistungserbringung.</i> Im Rahmen der Gesundheitsuntersuchung wird bereits Blut entnommen und an ein Labor geschickt. Durch das zusätzliche Screening nach Vitamin-D-Mangel und Vitamin-B12-Mangel ist kein zusätzliches Personal oder zusätzliche Organisation der Leistungserbringung notwendig.
Einfluss auf Prozesse	Alternative Technologien für dieselbe Fragestellung	<i>Alternative zu „Screening nach Vitamin-D- und Vitamin-B12-Mangel + Supplementierung“ ist „generelle Supplementierung von Risikogruppen ohne Screening“.</i> Generelle Supplementierung aller Risikogruppen spart die direkten Kosten für die Bluttests, führt aber zu höheren Kosten bei der Supplementierung. Zusätzlich zum fehlenden Anhaltspunkt für einen Nutzen bleibt das Risiko einer Überdosierung bei hohen Dosen sowie das Risiko, dass Personen mit starken Mangelzuständen nicht ausreichend substituiert werden..
	Nutzung von Gesundheitsleistungen / Ressourcen	<i>Durch die Einführung von Screening auf Vitamin-D- und Vitamin-B12-Mangel würden zusätzliche Kosten anfallen.</i> Zusätzliche Kosten für die Laboruntersuchung würden anfallen. Wie im gesundheitsökonomischen Teil

	Leitfrage	Erläuterungen mit Quellenangabe
		beschrieben (siehe A6.1), kostet die Blutuntersuchung auf Vitamin-D-Mangel 18,4–27,98 €, auf Vitamin-B12-Mangel 4,2–14,57 € [75,76]. Die Kosten einer Vitamin-D-Supplementierung belaufen sich auf rund 40 € pro Person im Jahr, für Vitamin B12 auf 182 € pro Person pro Jahr [77,78].
	Kommunikations- und Kooperationsformen	<i>Die Einführung eines Screenings mit anschließender Supplementierung im Falle eines Vitaminmangels erfordert kaum Abstimmung mit anderen Leistungserbringern und Personengruppen.</i> Wenn Bluttests in einem Partnerlabor durchgeführt werden, ist hier Kooperation und Kommunikation zwischen der Allgemeinmedizinerin / dem Allgemeinmediziner und dem Labor notwendig. Stellt sich heraus, dass eine Supplementierung notwendig ist, muss dies der Patientin / dem Patienten und, wenn erforderlich, der zuständigen Betreuungsperson (beispielsweise im Falle einer dementiellen Erkrankung) mitgeteilt werden.
Weitere Aspekte	Interessengruppen	- Allgemeinmedizinerinnen und Allgemeinmediziner - Patientinnen und Patienten - Hersteller und Händler von Vitamin-D-Präparaten und Vitamin-B12-Präparaten - Apotheken - Drogerien - Labore - medizinische Fachdisziplinen, die mit älteren Patientinnen und Patienten arbeiten (z. B. Geriatrie, innere Medizin)
	Akzeptanz	Wie bereits im Abschnitt „Soziales“ (A7.2) beschrieben, dürfte die Akzeptanz von Screening und Vitaminsupplementierung in der deutschen Bevölkerung gemischt sein [98,100].
	Planung von Kapazitäten, Investitionen	Regelmäßiges Screening und Supplementierung bei Vorliegen eines Vitaminmangels erfordert keine zusätzlichen Kapazitäten im Gesundheitswesen. Es könnte in bestehende Strukturen (Gesundheitsuntersuchung) integriert werden.

A8 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): 1276.
2. Jungert A, Lötscher KQ, Rohrmann S. Vitamin Substitution Beyond Childhood: Requirements and Risks. *Deutsches Ärzteblatt International* 2020; 117(1-2): 14.
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 C. 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, Hintzpeter B, Leschik-Bonnet E, Reichrath J et al. Vitamin D und Prävention ausgewählter chronischer Krankheiten - Stellungnahme. Bonn: Deutschen Gesellschaft für Ernährung e. V. (DGE); 2011. URL: www.dge.de.
10. Farrell CJ, Herrmann M. Determination of vitamin D and its metabolites. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2013; 27(5): 675-688.
11. Makris K, Bhattoa HP, Cavalier E, Phinney K, Sempos CT, Ulmer CZ et al. Recommendations on the measurement and the clinical use of vitamin D metabolites and vitamin D binding protein - A position paper from the IFCC Committee on bone metabolism. *Clin Chim Acta* 2021; 517: 171-197.
12. 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.

13. Binkley N, Krueger D, Cowgill CS, Plum L, Lake E, Hansen KE et al. Assay variation confounds the diagnosis of hypovitaminosis D: a call for standardization. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(7): 3152-3157.
14. Binkley N, Sempos CT. Standardizing vitamin D assays: the way forward. *J Bone Miner Res* 2014; 29(8): 1709-1714.
15. Tsiaras WG, Weinstock MA. Factors influencing vitamin D status. *Acta Derm Venereol* 2011; 91(2): 115-124.
16. German Nutrition Society. New reference values for vitamin D. *Ann Nutr Metab* 2012; 60(4): 241-246.
17. Dawson-Hughes B, Mithal A, Bonjour J-P, Boonen S, Burckhardt P, Fuleihan G-H et al. IOF position statement: vitamin D recommendations for older adults. *Osteoporosis international* 2010; 21(7): 1151-1154.
18. Adults AGSWoVDSfO. Recommendations abstracted from the American geriatrics society consensus statement on vitamin D for prevention of falls and their consequences. *Journal of the American Geriatrics Society* 2014; 62(1): 147-152.
19. MacLaughlin J, Holick MF. Aging decreases the capacity of human skin to produce vitamin D3. *The Journal of clinical investigation* 1985; 76(4): 1536-1538.
20. 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.
21. Nationale Verzehrsstudie II. Ernährung - Wissenschaft und Praxis 2008; 2(2): 77-81.
22. 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.
23. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesundheits-Check up [online]. [Zugriff: 02.11.2020]. URL: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/checkup.html>.
24. US Preventive Services Task Force. Screening for Vitamin D Deficiency in Adults: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA* 2021; 325(14): 1436-1442.
25. Leischker AH, Kolb GF. Vitamin-B12-Mangel im Alter. *Zeitschrift für Gerontologie und Geriatrie* 2015; 48(1): 73-90.
26. Herrmann W, Obeid R. Ursachen und frühzeitige Diagnostik von Vitamin-B12-Mangel. *Dtsch Arztebl International* 2008; 105(40): 680-685.

27. 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.
28. Hunt A, Harrington D, Robinson S. Vitamin B12 deficiency. *Bmj* 2014; 349: g5226.
29. Salinas M, Flores E, López-Garrigós M, Leiva-Salinas C. Vitamin B12 deficiency and clinical laboratory: Lessons revisited and clarified in seven questions. *International journal of laboratory hematology* 2018; 40: 83-88.
30. Ströhle A, Richter M, González-Gross M, Neuhäuser-Berthold M, Wagner KH, Leschik-Bonnet E et al. The Revised D-A-CH-Reference Values for the Intake of Vitamin B12: Prevention of Deficiency and Beyond. *Molecular nutrition & food research* 2019; 63(6): 1801178.
31. Carmel R. Biomarkers of cobalamin (vitamin B-12) status in the epidemiologic setting: a critical overview of context, applications, and performance characteristics of cobalamin, methylmalonic acid, and holotranscobalamin II. *Am J Clin Nutr* 2011; 94(1): 348s-358s.
32. Stabler SP. Clinical practice. Vitamin B12 deficiency. *N Engl J Med* 2013; 368(2): 149-160.
33. Jungelabormedizin. Daten & Fakten Labormedizin [online]. 30.10.2020 [Zugriff: 02.11.2020]. URL: <https://www.jungelabormedizin.de/daten-und-fakten-labormedizin/>.
34. 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>.
35. Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) statement. *Eur J Health Econ* 2013; 14(3): 367-372.
36. European Network for Health Technology Assessment. EUnetHTA HTA adaptation toolkit: work package 5; version 5. 10.2011 [online]. [Zugriff: 29.10.2019]. URL: https://eunetha.eu/wp-content/uploads/2011/01/EUnetHTA_adptation_toolkit_2011_version_5.pdf.
37. OECD. Inflation (CPI) [online]. [Zugriff: 01.04.2021]. URL: https://www.oecd-ilibrary.org/economics/inflation-cpi/indicator/english_eee82e6e-en.
38. OECD. Exchange rates. 2017. URL: <https://www.oecd-ilibrary.org/content/data/037ed317-en>.
39. Hofmann B, Droste S, Oortwijn W, Cleemput I, Sacchini D. Harmonization of ethics in health technology assessment: a revision of the Socratic approach. *International journal of technology assessment in health care* 2014; 30(1): 3.

40. Lysdahl KB, Mozygemba K, Burns J, Chilcott JB, Brönneke JB, B H. Guidance for assessing effectiveness, economic aspects, ethical aspects, socio-cultural aspects and legal aspects in complex technologies [online]. [Zugriff: 29.10.2019]. URL: https://www.integrate-hta.eu/wp-content/uploads/2016/08/IPP_Guidance-INTEGRATE-HTA_Nr.3_FINAL.pdf.
41. Mozygemba K, Hofmann B, Lysdahl KB, Pfadenhauer L, Van der Wilt G, A. G. 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 [online]. [Zugriff: 29.07.2019]. URL: https://www.integrate-hta.eu/wp-content/uploads/2016/08/IPP_Guidance-INTEGRATE-HTA_Nr.3_FINAL.pdf.
42. Perleth M, Gibis B, Velasco Garido 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.
43. Brönneke JB, Hofmann B, Bakke Lysdal K, Van der Wilt G, B. 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 [online]. [Zugriff: 29.07.2019]. URL: https://www.integrate-hta.eu/wp-content/uploads/2016/08/IPP_Guidance-INTEGRATE-HTA_Nr.3_FINAL.pdf.
44. Dangour AD, Allen E, Clarke R, Elbourne D, Fletcher AE, Letley L et al. Effects of vitamin B-12 supplementation on neurologic and cognitive function in older people: a randomized controlled trial. American Journal of Clinical Nutrition 2015; 102(3): 639-647.
45. Eussen SJ, de Groot LC, Joosten LW, Bloo RJ, Clarke R, Ueland PM et al. Effect of oral vitamin B-12 with or without folic acid on cognitive function in older people with mild vitamin B-12 deficiency: a randomized, placebo-controlled trial. American Journal of Clinical Nutrition 2006; 84(2): 361-370.
46. Janssen HC, Samson MM, Verhaar HJ. Muscle strength and mobility in vitamin D-insufficient female geriatric patients: a randomized controlled trial on vitamin D and calcium supplementation. Aging Clin Exp Res 2010; 22(1): 78-84.
47. Bischoff-Ferrari HA, Vellas B, Rizzoli R, Kressig RW, da Silva JAP, Blauth M et al. Effect of Vitamin D Supplementation, Omega-3 Fatty Acid Supplementation, or a Strength-Training Exercise Program on Clinical Outcomes in Older Adults: The DO-HEALTH Randomized Clinical Trial. JAMA 2020; 324(18): 1855-1868.

48. Okereke OI, Reynolds CF, 3rd, Mischoulon D, Chang G, Vyas CM, Cook NR et al. Effect of Long-term Vitamin D3 Supplementation vs Placebo on Risk of Depression or Clinically Relevant Depressive Symptoms and on Change in Mood Scores: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2020; 324(5): 471-480.
49. Manson JE, Cook NR, Lee IM, Christen W, Bassuk SS, Mora S et al. Vitamin D Supplements and Prevention of Cancer and Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2019; 380(1): 33-44.
50. Hansen KE, Johnson RE, Chambers KR, Johnson MG, Lemon CC, Vo TN et al. Treatment of Vitamin D Insufficiency in Postmenopausal Women: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med* 2015; 175(10): 1612-1621.
51. Khaw KT, Stewart AW, Waayer D, Lawes CMM, Toop L, Camargo CA, Jr. et al. Effect of monthly high-dose vitamin D supplementation on falls and non-vertebral fractures: secondary and post-hoc outcomes from the randomised, double-blind, placebo-controlled ViDA trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 5(6): 438-447.
52. Pfeifer M, Begerow B, Minne HW, Abrams C, Nachtigall D, Hansen C. Effects of a short-term vitamin D and calcium supplementation on body sway and secondary hyperparathyroidism in elderly women. *J Bone Miner Res* 2000; 15(6): 1113-1118.
53. Chapuy MC, Pamphile R, Paris E, Kempf C, Schlichting M, Arnaud S et al. Combined calcium and vitamin D3 supplementation in elderly women: confirmation of reversal of secondary hyperparathyroidism and hip fracture risk: the Decalyos II study. *Osteoporos Int* 2002; 13(3): 257-264.
54. Bischoff HA, Stähelin HB, Dick W, Akos R, Knecht M, Salis C et al. Effects of vitamin D and calcium supplementation on falls: a randomized controlled trial. *J Bone Miner Res* 2003; 18(2): 343-351.
55. Kärkkäinen MK, Tuppurainen M, Salovaara K, Sandini L, Rikkonen T, Sirola J et al. Does daily vitamin D 800 IU and calcium 1000 mg supplementation decrease the risk of falling in ambulatory women aged 65-71 years? A 3-year randomized population-based trial (OSTPRE-FPS). *Maturitas* 2010; 65(4): 359-365.
56. Jorde R, Sollid ST, Svartberg J, Schirmer H, Joakimsen RM, Njolstad I et al. Vitamin D 20,000 IU per Week for Five Years Does Not Prevent Progression From Prediabetes to Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101(4): 1647-1655.
57. Davidson MB, Duran P, Lee ML, Friedman TC. High-dose vitamin D supplementation in people with prediabetes and hypovitaminosis D. *Diabetes Care* 2013; 36(2): 260-266.
58. Wood AD, Secombes KR, Thies F, Aucott L, Black AJ, Mavroeidi A et al. Vitamin D3 supplementation has no effect on conventional cardiovascular risk factors: a parallel-group, double-blind, placebo-controlled RCT. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97(10): 3557-3568.

59. Scragg R, Khaw KT, Toop L, Sluyter J, Lawes CMM, Waayer D et al. Monthly High-Dose Vitamin D Supplementation and Cancer Risk: A Post Hoc Analysis of the Vitamin D Assessment Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2018; 4(11): e182178.
60. Jorde R, Sollid ST, Svartberg J, Joakimsen RM, Grimnes G, Hutchinson MY. Prevention of urinary tract infections with vitamin D supplementation 20,000 IU per week for five years. Results from an RCT including 511 subjects. *Infect Dis (Lond)* 2016; 48(11-12): 823-828.
61. Kjærgaard M, Waterloo K, Wang CE, Almås B, Figenschau Y, Hutchinson MS et al. Effect of vitamin D supplement on depression scores in people with low levels of serum 25-hydroxyvitamin D: nested case-control study and randomised clinical trial. *Br J Psychiatry* 2012; 201(5): 360-368.
62. Jorde R, Kubiak J. No improvement in depressive symptoms by vitamin D supplementation: results from a randomised controlled trial. *J Nutr Sci* 2018; 7: e30.
63. Arvold DS, Odean MJ, Dornfeld MP, Regal RR, Arvold JG, Karwoski GC et al. Correlation of symptoms with vitamin D deficiency and symptom response to cholecalciferol treatment: a randomized controlled trial. *Endocr Pract* 2009; 15(3): 203-212.
64. Lips P, Binkley N, Pfeifer M, Recker R, Samanta S, Cohn DA et al. Once-weekly dose of 8400 IU vitamin D(3) compared with placebo: effects on neuromuscular function and tolerability in older adults with vitamin D insufficiency. *Am J Clin Nutr* 2010; 91(4): 985-991.
65. Aloia JF, Talwar SA, Pollack S, Yeh J. A randomized controlled trial of vitamin D3 supplementation in African American women. *Arch Intern Med* 2005; 165(14): 1618-1623.
66. Hin H, Tomson J, Newman C, Kurien R, Lay M, Cox J et al. Optimum dose of vitamin D for disease prevention in older people: BEST-D trial of vitamin D in primary care. *Osteoporos Int* 2017; 28(3): 841-851.
67. Gagnon C, Daly RM, Carpentier A, Lu ZX, Shore-Lorenti C, Sikaris K et al. Effects of combined calcium and vitamin D supplementation on insulin secretion, insulin sensitivity and beta-cell function in multi-ethnic vitamin D-deficient adults at risk for type 2 diabetes: a pilot randomized, placebo-controlled trial. *PLoS One* 2014; 9(10): e109607.
68. Talwar SA, Aloia JF, Pollack S, Yeh JK. Dose response to vitamin D supplementation among postmenopausal African American women. *Am J Clin Nutr* 2007; 86(6): 1657-1662.
69. Grimnes G, Figenschau Y, Almås B, Jorde R. Vitamin D, insulin secretion, sensitivity, and lipids: results from a case-control study and a randomized controlled trial using hyperglycemic clamp technique. *Diabetes* 2011; 60(11): 2748-2757.
70. Honkanen R, Alhava E, Parviainen M, Talasniemi S, Mönkkönen R. The necessity and safety of calcium and vitamin D in the elderly. *J Am Geriatr Soc* 1990; 38(8): 862-866.

71. Brazier M, Grados F, Kamel S, Mathieu M, Morel A, Maamer M et al. Clinical and laboratory safety of one year's use of a combination calcium + vitamin D tablet in ambulatory elderly women with vitamin D insufficiency: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Ther* 2005; 27(12): 1885-1893.
72. Aloia J, Fazzari M, Islam S, Mikhail M, Shieh A, Katumuluwa S et al. Vitamin D Supplementation in Elderly Black Women Does Not Prevent Bone Loss: A Randomized Controlled Trial. *J Bone Miner Res* 2018; 33(11): 1916-1922.
73. Krieg MA, Jacquet AF, Bremgartner M, Cuttelod S, Thiébaud D, Burckhardt P. Effect of supplementation with vitamin D3 and calcium on quantitative ultrasound of bone in elderly institutionalized women: a longitudinal study. *Osteoporos Int* 1999; 9(6): 483-488.
74. Deutsche Apotheker Zeitung. Leistung der gesetzlichen Krankenkasse? [online]. [Zugriff: 02.04.2021]. URL: <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/daz-az/2013/daz-18-2013/leistung-der-gesetzlichen-krankenkasse>.
75. Die PVS. [Zugriff: 02.04.2021]. URL: <https://www.pvs-se.de/>.
76. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). [Zugriff: 02.04.2021]. URL: <https://www.kbv.de/html/13259.php?srt=relevance&stp=fulltext&q=Vitamin+D&s=Suchen>.
77. Rote Liste. Vitamin D3 Tabletten [online]. [Zugriff: 02.04.2021]. URL: <https://www.rote-liste.de/suche/praep/3847/VIGANTOL%C2%AE%20500%20I.E.%2F-1000%20I.E.%20Vitamin%20D3%20Tabletten>.
78. Rote Liste. Vitamin B12 Tabletten [online]. [Zugriff: 02.04.2021]. URL: <https://www.rote-liste.de/suche/praep/1167/B12%20Ankermann%C2%AE%20%C3%BCberzogene%20Tabletten>.
79. Zarca K, Durand-Zaleski I, Roux C, Souberbielle JC, Schott AM, Thomas T et al. Cost-effectiveness analysis of hip fracture prevention with vitamin D supplementation: a Markov micro-simulation model applied to the French population over 65 years old without previous hip fracture. *Osteoporosis International* 2014; 25(6): 1797-1806.
80. Lee RH, Weber T, Colon-Emeric C. Comparison of cost-effectiveness of vitamin D screening with that of universal supplementation in preventing falls in community-dwelling older adults. *Journal of the American Geriatrics Society* 2013; 61(5): 707-714.
81. Murad MH, Elamin KB, Abu Elnour NO, Elamin MB, Alkatib AA, Fatourehchi MM et al. Clinical review: The effect of vitamin D on falls: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(10): 2997-3006.
82. Broe KE, Chen TC, Weinberg J, Bischoff-Ferrari HA, Holick MF, Kiel DP. A higher dose of vitamin d reduces the risk of falls in nursing home residents: a randomized, multiple-dose study. *J Am Geriatr Soc* 2007; 55(2): 234-239.

83. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Orav EJ, Lips P, Meunier PJ, Lyons RA et al. A Pooled Analysis of Vitamin D Dose Requirements for Fracture Prevention. *New England Journal of Medicine* 2012; 367(1): 40-49.
84. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Stuck AE, Staehelin HB, Orav EJ et al. Prevention of nonvertebral fractures with oral vitamin D and dose dependency: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2009; 169(6): 551-561.
85. Wilson JMG, Jungner G. Principles and practice of screening for disease. Geneva: World Health Organization; 1968. (Public Health Papers).
86. Beauchamp TL, Childress JF. Principles of Biomedical Ethics. Oxford: Oxford University Press; 2013.
87. Ayalon L, Chasteen A, Diehl M, Levy BR, Neupert SD, Rothermund K et al. Aging in Times of the COVID-19 Pandemic: Avoiding Ageism and Fostering Intergenerational Solidarity. *The Journals of Gerontology: Series B* 2021; 76(2): e49-e52.
88. Blümel S, Franzkowiak P, Kaba-Schönstein L, Nöcker G, Plaumann M, Trojan AL. Leitbegriffe der Gesundheitsförderung und Prävention, Glossar zu Konzepten, Strategien und Methoden [online]. [Zugriff: 08.10.2021]. URL: https://leitbegriffe.bzga.de/fileadmin/user_upload/leitbegriffe/e-Books/E-Book_Leitbegriffe_2018_08.pdf.
89. Mielck A. Soziale Ungleichheit und Gesundheit. Empirische Belege für die zentrale Rolle der schulischen und beruflichen Bildung In: Brähler E, Kiess J, Schubert C, Kiess W (Ed). *Gesund und gebildet. Voraussetzungen für eine moderne Gesellschaft*. Göttingen: Vandenhoeck & Ruprecht 2012. S. 129-145
90. Kahwati LC, LeBlanc E, Weber RP, Giger K, Clark R, Suvada K et al. Screening for Vitamin D Deficiency in Adults: An Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force. [online]. [Zugriff: 20.10.2020]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK569723/>.
91. Mateussi MV, Latorraca CdOC, Daou JP, Martimbianco ALC, Riera R, Pacheco RL et al. What do Cochrane systematic reviews say about interventions for vitamin D supplementation? *Sao Paulo Medical Journal* 2017; 135: 497-507.
92. Obeid R, Schorr H, Eckert R, Herrmann W. Vitamin B12 status in the elderly as judged by available biochemical markers. *Clinical chemistry* 2004; 50(1): 238-241.
93. Bonevski B, Bryant J, Lambert S, Brozek I, Rock V. The ABC of vitamin D: a qualitative study of the knowledge and attitudes regarding vitamin D deficiency amongst selected population groups. *Nutrients* 2013; 5(3): 915-927.

94. Schweiger F. Beweggründe und Motive zum Konsum von Superfood und Nahrungsergänzungsmitteln Eine Means-End Chain Analyse mit Hilfe der Laddering Methode. [online]. [Zugriff: 31.03.2021]. URL: https://forschung.boku.ac.at/fis/suchen.hochschulschriften_info?sprache_in=de&menue_id_in=206&id_in=&hochschulschrift_id_in=17055.
95. Gemeinsamer Bundesausschuss. Gesundheitsuntersuchungen („Check-up“) [online]. [Zugriff: 31.03.2021]. URL: <https://www.g-ba.de/themen/methodenbewertung/ambulant/frueherkennung-krankheiten/erwachsene/gesundheitsuntersuchungen/>.
96. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Teilnahme am gesetzlichen Gesundheits-Check-up. Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht [online]. [Zugriff: 01.07.2021]. URL: https://www.gbe-bund.de/gbe/pkg_isgbe5.prc_menu_olap?p_uid=gast&p_aid=14903136&p_sprache=D&p_help=2&p_indnr=779&p_indsp=1067&p_ityp=H&p_fid=.
97. Drews M, Schultheiß M. IGeL-Report 2018. Ergebnisse der Versicherungsbefragung. 2018. URL: https://www.igel-monitor.de/fileadmin/Downloads/Presse/2018_05_03_PK_IGEL-MONITOR/18_05_03_IGeL-Report_2018_Ausfuhrlicher_Bericht.pdf.
98. YouGov.de. Noch große Verbraucherbedenken bei Nahrungsergänzungsmitteln [online]. [Zugriff: 31.03.2021]. URL: <https://yougov.de/news/2018/10/25/noch-grosse-verbraucherbedenken-bei-nahrungserganz/>.
99. Kotta S, Gadhvi D, Jakeways N, Saeed M, Sohanpal R, Hull S et al. "Test me and treat me"-attitudes to vitamin D deficiency and supplementation: a qualitative study. BMJ open 2015; 5(7): e007401-e007401.
100. Lebensmittelverband Deutschland. Markt für Nahrungsergänzungsmittel in Deutschland [online]. [Zugriff: 31.03.2021]. URL: <https://www.lebensmittelverband.de/de/verband/organisation/arbeitskreis-nahrungsergaenzungsmittel-ak-nem/20181029-zahlen-nahrungsergaenzungsmittel-markt-2018>.
101. Sommer I, Titscher V, Szelag M, Gartlehner G. What are the Relevant Outcomes of the Periodic Health Examination? A Comparison of Citizens' and Experts' Ratings. Patient Preference Adherence 2021; 15: 57-68.
102. Brunner-Ziegler S, Rieder A, Stein KV, Koppensteiner R, Hoffmann K, Dorner TE. Predictors of participation in preventive health examinations in Austria. BMC Public Health 2013; 13(1): 1138.

103. Verbraucherzentrale.de. Vitamine, Mineralstoffe, Spurenelemente – wann zahlt die Krankenkasse? [online]. [Zugriff: 31.03.2021]. URL: <https://www.verbraucherzentrale.de/wissen/lebensmittel/nahrungsergaenzungsmittel/vitamine-mineralstoffe-spurenelemente-wann-zahlt-die-krankenkasse-51010>.
104. Sozialpolitik aktuell.de. Bevölkerung nach Altersgruppen und Geschlecht [online]. [Zugriff: 16.04.2021]. URL: <http://www.sozialpolitik-aktuell.de/files/sozialpolitik-aktuell/Politikfelder/Bevoelkerung/Datensammlung/PDF-Dateien/abbVIII3.pdf>.
105. Deutscher Bundestag. Gesetzentwurf der Bundesregierung. Entwurf eines Gesetzes zur Verbesserung der Rechte von Patientinnen und Patienten [online]. [Zugriff: 15.11.2020]. URL: <https://dserver.bundestag.de/btd/17/104/1710488.pdf>.
106. Bundesgerichtshof 15.03.2005, VI ZR 313/03.
107. Spickhoff A (Ed). Medizinrecht³. München: C.H.Beck; 2018.
108. Knauer C, Brose J (Ed). Medizinrecht³. München: C.H.Beck; 2018.
109. Trenk-Hinterberger P (Ed). Medizinrecht³. München: C.H.Beck; 2018.
110. Gemeinsamer Bundesausschuss. Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Gesundheitsuntersuchungen zur Früherkennung von Krankheiten (Gesundheitsuntersuchungs-Richtlinie) [online]. [Zugriff: 31.03.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2383/GU-RL_2020-11-20_iK-2021-02-12.pdf.
111. Zok K. Private Zusatzleistungen in der Arztpraxis - Ergebnisse einer bundesweiten Repräsentativ-Umfrage unter gesetzlich Versicherten Wissenschaftliches Institut der AOK (WidO), 2019; 16 (1): 1-12.
112. Bolland MJ, Grey A, Avenell A. Effects of vitamin D supplementation on musculoskeletal health: a systematic review, meta-analysis, and trial sequential analysis. Lancet Diabetes Endocrinol 2018; 6(11): 847-858.
113. Thanapluetiwong S, Chewcharat A, Takkavatakarn K, Praditpornsilpa K, Eiam-Ong S, Susantitaphong P. Vitamin D supplement on prevention of fall and fracture: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. Medicine 2020; 99(34): e21506.
114. Barbarawi M, Zayed Y, Barbarawi O, Bala A, Alabdouh A, Gakhal I et al. Effect of Vitamin D Supplementation on the Incidence of Diabetes Mellitus. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2020; 105(8).
115. Keum N, Lee DH, Greenwood DC, Manson JE, Giovannucci E. Vitamin D supplementation and total cancer incidence and mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials. Annals of Oncology 2019; 30(5): 733-743.

116. Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, Greenberg L, Aloia JF, Bergman P et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *Bmj* 2017; 356: i6583.
117. Barbarawi M, Kheiri B, Zayed Y, Barbarawi O, Dhillon H, Swaid B et al. Vitamin D Supplementation and Cardiovascular Disease Risks in More Than 83000 Individuals in 21 Randomized Clinical Trials: A Meta-analysis. *JAMA Cardiology* 2019; 4(8): 765-776.
118. He S, Yu S, Zhou Z, Wang C, Wu Y, Li W. Effect of vitamin D supplementation on fasting plasma glucose, insulin resistance and prevention of type 2 diabetes mellitus in non-diabetics: A systematic review and meta-analysis. *Biomed Rep* 2018; 8(5): 475-484.
119. Grossman DC, Curry SJ, Owens DK, Barry MJ, Caughey AB, Davidson KW et al. Interventions to Prevent Falls in Community-Dwelling Older Adults: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Jama* 2018; 319(16): 1696-1704.
120. Butler M, Nelson VA, Davila H, Ratner E, Fink HA, Hemmy LS et al. Over-the-Counter Supplement Interventions to Prevent Cognitive Decline, Mild Cognitive Impairment, and Clinical Alzheimer-Type Dementia: A Systematic Review. *Ann Intern Med* 2018; 168(1): 52-62.
121. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden: Version 6.0. Köln: IQWiG; 2020. URL: https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Entwurf-fuer-Version-6-0.pdf.
122. 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. *American journal of preventive medicine* 2001; 20(3): 21-35.
123. United Nations Development Programme. Human Development Report [online]. [Zugriff: 02.11.2020]. URL: <http://hdr.undp.org/en/2019-report/download>.
124. 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.
125. Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N, Group T. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *American journal of public health* 2004; 94(3): 361-366.
126. Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Annals of internal medicine* 2007; 147(8): 573-577.
127. Sutton AJ, Abrams KR, Jones DR, Jones DR, Sheldon TA, Song F. *Methods for meta-analysis in medical research*. Wiley Chichester; 2000.

128. Veroniki A, 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 of systematic reviews* 2015: 25-27.
129. Kuss O. Statistical methods for meta-analyses including information from studies without any events—add nothing to nothing and succeed nevertheless. *Statistics in medicine* 2015; 34(7): 1097-1116.
130. Drummond MF, Sculpher MJ, Claxton K, Stoddart GL, Torrance GW. *Methods for the economic evaluation of health care programmes*. Oxford university press; 2015.
131. ISRCTN registry. Older People and Enhanced Neurocognitive function study [online]. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: <https://www.isrctn.com/ISRCTN54195799?totalResults=738&pageSize=10&page=53&searchType=basic-search&offset=521&q=&filters=conditionCategory%3ANervous+System+Diseases&sort=>.
132. Netherlands Trial Register. Oral vitamin B12 supplementation and cognitive performance in elderly people. [online]. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: <https://www.trialregister.nl/trial/274>.
133. NIH U.S. National Library of Medicine ClinicalTrials.gov. Vitamin D and Osteoporosis Prevention in Elderly African American Women (NIHD) [online]. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01153568>.
134. NIH U.S. National Library of Medicine ClinicalTrials.gov. DO-HEALTH / Vitamin D3 - Omega3 - Home Exercise - Healthy Ageing and Longevity Trial (DO-HEALTH) [online]. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01745263>.
135. NIH U.S. National Library of Medicine ClinicalTrials.gov. Physiologic Interactions Between the Adrenal- and the Parathyroid Glands (AldOst) [online]. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02572960>.
136. NIH U.S. National Library of Medicine ClinicalTrials.gov. Vitamin D in Minorities With Prediabetes [online]. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00876928>.
137. Australian New Zealand Clinical Trials Registry. Can Calcium and Vitamin D reduce diabetes risk in people at high risk? [online]. [Zugriff: 08.04.2020]. URL: <https://www.anzctr.org.au/Trial/Registration/TrialReview.aspx?ACTRN=12609000043235>.
138. NIH U.S. National Library of Medicine ClinicalTrials.gov. Vitamin D Supplementation in Older Women (VIDOS) [online]. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00472823>.

139. NIH U.S. National Library of Medicine ClinicalTrials.gov. Vitamin D AND Glucose Handling Evaluated by Glucose Clamp (D-clamp) [online]. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00809744>.
140. NIH U.S. National Library of Medicine ClinicalTrials.gov. Treatment of Vitamin D Insufficiency [online]. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00933244>.
141. NIH U.S. National Library of Medicine ClinicalTrials.gov. Vitamin D for the Prevention of Diabetes Type 2 [online]. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00685594>.
142. NIH U.S. National Library of Medicine ClinicalTrials.gov. The Effect of Vitamin D Supplementation on Cardiovascular Risk Factors (D-COR) [online]. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02750293>.
143. NIH U.S. National Library of Medicine ClinicalTrials.gov. OSTPRE-Fracture Prevention Study (OSTPRE-FPS) [online]. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00592917>.
144. Australian New Zealand Clinical Trials Registry. Effect of Vitamin D Supplementation on Cardiovascular and Respiratory Disease Event Rates, and the incidence of fractures [online]. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: <https://www.anzctr.org.au/Trial/Registration/TrialReview.aspx?id=336777>.
145. NIH U.S. National Library of Medicine ClinicalTrials.gov. Vitamin D, Blood Pressure, Lipids, Infection and Depression [online]. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00960232>.
146. NIH U.S. National Library of Medicine ClinicalTrials.gov. A Study to Assess the Effectiveness of an Investigational Drug in Elderly Subjects With Low Vitamin D Levels (0822A-009) [online]. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00242476>.
147. NIH U.S. National Library of Medicine ClinicalTrials.gov. Vitamin D and Omega-3 Trial (VITAL) (VITAL) [online]. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01169259>.
148. ClinicalTrials.gov NUSNLoM. VITAL-DEP: Depression Endpoint Prevention in the VITamin D and OmegA-3 TriaL (VITAL-DEP) [online]. [Zugriff: 25.04.2021]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01696435?id=NCT01696435&draw=2&rank=1>.
149. NIH U.S. National Library of Medicine ClinicalTrials.gov. Vitamin D, Diet and Activity Study (ViDA) [online]. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01240213>.

150. NIH U.S. National Library of Medicine ClinicalTrials.gov. Styrian Vitamin D Hypertension Trial [online]. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02136771>.
151. NIH U.S. National Library of Medicine ClinicalTrials.gov. Vitamin D and Type 2 Diabetes Study (D2d) [online]. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01942694>.
152. NIH U.S. National Library of Medicine ClinicalTrials.gov. Impact of Vitamin D on 25-hydroxyvitamin D Levels and Physical Function [online]. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02293187>.
153. ISRCTN registry. Vitamin D effects on Cardiovascular disease Risk [online]. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: <https://www.isrctn.com/ISRCTN20328039?q=&filters=ageRange:Senior,conditionCategory:Nutritional%5C,%20Metabolic%5C,%20Endocrine&sort=&offset=18&totalResults=33&page=2&pageSize=10&searchType=basic-search>.
154. Wood AD, Secombes KR, Thies F, Aucott LS, Black AJ, Reid DM et al. A parallel group double-blind RCT of vitamin D3 assessing physical function: is the biochemical response to treatment affected by overweight and obesity? *Osteoporos Int* 2014; 25(1): 305-315.
155. Clarke R, Newman C, Tomson J, Hin H, Kurien R, Cox J et al. Estimation of the optimum dose of vitamin D for disease prevention in older people: rationale, design and baseline characteristics of the BEST-D trial. *Maturitas* 2015; 80(4): 426-431.
156. Bislev LS, Langagergaard Rodbro L, Rolighed L, Sikjaer T, Rejnmark L. Bone Microstructure in Response to Vitamin D3 Supplementation: A Randomized Placebo-Controlled Trial. *Calcif Tissue Int* 2019; 104(2): 160-170.
157. Pittas AG, Dawson-Hughes B, Sheehan P, Ware JH, Knowler WC, Aroda VR et al. Vitamin D Supplementation and Prevention of Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2019; 381(6): 520-530.
158. Ooms ME, Roos JC, Bezemer PD, van der Vijgh WJ, Bouter LM, Lips P. Prevention of bone loss by vitamin D supplementation in elderly women: a randomized double-blind trial. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80(4): 1052-1058.
159. Shea MK, Fielding RA, Dawson-Hughes B. The effect of vitamin D supplementation on lower-extremity power and function in older adults: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2019; 109(2): 369-379.
160. Pilz S, Gaksch M, Kienreich K, Grubler M, Verheyen N, Fahrleitner-Pammer A et al. Effects of vitamin D on blood pressure and cardiovascular risk factors: a randomized controlled trial. *Hypertension* 2015; 65(6): 1195-1201.
161. Grubler MR, Gaksch M, Kienreich K, Verheyen N, Schmid J, B OH et al. Effects of vitamin D supplementation on glycated haemoglobin and fasting glucose levels in hypertensive patients: a randomized controlled trial. *Diabetes Obes Metab* 2016; 18(10): 1006-1012.

162. Grubler MR, Gaksch M, Kienreich K, Verheyen N, Schmid J, BW OH et al. Effects of Vitamin D Supplementation on Plasma Aldosterone and Renin-A Randomized Placebo-Controlled Trial. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2016; 18(7): 608-613.
163. Grubler MR, Gaksch M, Kienreich K, Verheyen ND, Schmid J, Mullner C et al. Effects of Vitamin D3 on asymmetric- and symmetric dimethylarginine in arterial hypertension. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2018; 175: 157-163.
164. Macdonald HM, Gryka A, Tang JCY, Aucott LS, Fraser WD, Wood AD. Longevity of daily oral vitamin D3 supplementation: differences in 25OHD and 24,25(OH)2D observed 2 years after cessation of a 1-year randomised controlled trial (VICTORY RECALL). *Osteoporos Int* 2017; 28(12): 3361-3372.
165. Scragg R, Stewart AW, Waayer D, Lawes CMM, Toop L, Sluyter J et al. Effect of Monthly High-Dose Vitamin D Supplementation on Cardiovascular Disease in the Vitamin D Assessment Study : A Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol* 2017; 2(6): 608-616.
166. Mason C, Xiao L, Imayama I, Duggan C, Wang CY, Korde L et al. Vitamin D3 supplementation during weight loss: a double-blind randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2014; 99(5): 1015-1025.
167. Manson JE, Cook NR, Lee IM, Christen W, Bassuk SS, Mora S et al. Marine n-3 Fatty Acids and Prevention of Cardiovascular Disease and Cancer. *N Engl J Med* 2019; 380(1): 23-32.
168. Manson JE, Bassuk SS, Lee IM, Cook NR, Albert MA, Gordon D et al. The VITamin D and Omega-3 Trial (VITAL): rationale and design of a large randomized controlled trial of vitamin D and marine omega-3 fatty acid supplements for the primary prevention of cancer and cardiovascular disease. *Contemp Clin Trials* 2012; 33(1): 159-171.
169. Bassuk SS, Manson JE, Lee IM, Cook NR, Christen WG, Bubes VY et al. Baseline characteristics of participants in the VITamin D and Omega-3 Trial (VITAL). *Contemp Clin Trials* 2016; 47: 235-243.
170. Donlon CM, LeBoff MS, Chou SH, Cook NR, Copeland T, Buring JE et al. Baseline characteristics of participants in the VITamin D and Omega-3 Trial (VITAL): Effects on Bone Structure and Architecture. *Contemp Clin Trials* 2018; 67: 56-67.
171. Kärkkäinen M, Tuppurainen M, Salovaara K, Sandini L, Rikkonen T, Sirola J et al. Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone mineral density in women aged 65-71 years: a 3-year randomized population-based trial (OSTPRE-FPS). *Osteoporos Int* 2010; 21(12): 2047-2055.
172. Pfeifer M, Begerow B, Minne HW, Suppan K, Fahrleitner-Pammer A, Dobnig H. Effects of a long-term vitamin D and calcium supplementation on falls and parameters of muscle function in community-dwelling older individuals. *Osteoporos Int* 2009; 20(2): 315-322.

173. Gallagher JC, Sai A, Templin T, 2nd, Smith L. Dose response to vitamin D supplementation in postmenopausal women: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2012; 156(6): 425-437.
174. Gallagher JC, Peacock M, Yalamanchili V, Smith LM. Effects of vitamin D supplementation in older African American women. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98(3): 1137-1146.
175. Smith LM, Gallagher JC, Suiter C. Medium doses of daily vitamin D decrease falls and higher doses of daily vitamin D3 increase falls: A randomized clinical trial. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2017; 173: 317-322.
176. ClinicalTrials.gov NUSNLoM. Trial of Vitamin D to Reduce Risk and Severity of COVID-19 and Other Acute Respiratory Infections (CORONAVIT) [online]. [Zugriff: 25.04.2021]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04579640>.
177. ClinicalTrials.gov NUSNLoM. Vitamin D3 Supplementation to Prevent Respiratory Tract Infections [online]. [Zugriff: 25.04.2021]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04596657>.
178. ClinicalTrials.gov NUSNLoM. Clinical Trial to Optimise Levels of Vitamin D for Rhinovirus Protection [online]. [Zugriff: 25.04.2021]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04368520>.
179. Hanmer J, Lawrence WF, Anderson JP, Kaplan RM, Fryback DG. Report of nationally representative values for the noninstitutionalized US adult population for 7 health-related quality-of-life scores. *Med Decis Making* 2006; 26(4): 391-400.
180. Iglesias CP, Manca A, Torgerson DJ. The health-related quality of life and cost implications of falls in elderly women. *Osteoporos Int* 2009; 20(6): 869-878.
181. Peasgood T, Herrmann K, Kanis JA, Brazier JE. An updated systematic review of Health State Utility Values for osteoporosis related conditions. *Osteoporos Int* 2009; 20(6): 853-868.
182. Burström K, Johannesson M, Diderichsen F. Swedish population health-related quality of life results using the EQ-5D. *Qual Life Res* 2001; 10(7): 621-635.
183. Jönsson B, Christiansen C, Johnell O, Hedbrandt J, Karlsson G. Cost-effectiveness of fracture prevention in established osteoporosis. *Scand J Rheumatol Suppl* 1996; 103: 30-38; discussion 39-40.
184. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Borgstrom F, Zethraeus N, De Laet C et al. The risk and burden of vertebral fractures in Sweden. *Osteoporos Int* 2004; 15(1): 20-26.
185. Heinrich S, Rapp K, Rissmann U, Becker C, König HH. Cost of falls in old age: a systematic review. *Osteoporos Int* 2010; 21(6): 891-902.

186. Roudsari BS, Ebel BE, Corso PS, Molinari NA, Koepsell TD. The acute medical care costs of fall-related injuries among the U.S. older adults. *Injury* 2005; 36(11): 1316-1322.
187. Centers for Medicare and Medicaid Services. URL: <http://www.cms.gov/Medicare/Medicare-Fee-for-Service-Payment/ClinicalLabFeeSched/Index.html>. [online] 2011.
188. UVEDOSE 100000 UI SOL BUV: URL: <https://www.vidal.fr/medicaments/uvedose-100-000-ui-sol-buv-17128.html>. [online].
189. ameli.fr- L'Assurance Maladie en ligne. URL: <https://www.ameli.fr/>.
190. Cameron ID, Dyer SM, Panagoda CE, Murray GR, Hill KD, Cumming RG et al. Interventions for preventing falls in older people in care facilities and hospitals. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 9(9): Cd005465.
191. Krull C, Abramoff BA, Jerome M, Principe J, Cai Q, Tailor Y. Intervention for Increasing Vitamin D Supplementation in a Deficient Rehabilitation Population: Outcomes of a Quality Improvement Initiative. *PM&R* 2019; 11(10): 1093-1100.
192. Malihi Z, Wu Z, Mm Lawes C, Scragg R. Noncalcemic adverse effects and withdrawals in randomized controlled trials of long-term vitamin D2 or D3 supplementation: a systematic review and meta-analysis. *Nutr Rev* 2017; 75(12): 1007-1034.
193. WHIST. Design of the Women's Health Initiative clinical trial and observational study. The Women's Health Initiative Study Group. *Control Clin Trials* 1998; 19(1): 61-109.
194. Robert Koch Institut. Antworten des Robert Koch-Instituts auf häufig gestellte Fragen zu Vitamin D [online]. [Zugriff: 31.03.2021]. URL: https://www.rki.de/SharedDocs/FAQ/Vitamin_D/Vitamin_D_FAQ-Liste.html.
195. Verbraucherzentrale.de. Vitamin B12-Ergänzung für Blutbildung, Nervenfunktion und Immunsystem? [online]. [Zugriff: 31.03.2021]. URL: <https://www.verbraucherzentrale.de/wissen/lebensmittel/nahrungsergaenzungsmittel/vitamin-b12ergaenzung-fuer-blutbildung-nervenfunktion-und-immunsystem-8243>.
196. Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR). Höchstmengen für Vitamin B12 in Lebensmitteln inklusive Nahrungsergänzungsmitteln [online]. [Zugriff: 31.03.2021]. URL: <https://www.bfr.bund.de/cm/343/hoechstmengenvorschlaege-fuer-vitamin-b12-in-lebensmitteln-inklusive-nahrungsergaenzungsmitteln.pdf>.
197. Bundesgerichtshof 05.12.1958, VI ZR 266/57.
198. Scholz K (Ed). *Medizinrecht*³. München: C.H.Beck; 2018.
199. Europäische Union. Amtsblatt der Europäischen Union L 119/1. Verordnung (EU) 2016/679 des Europäischen Parlaments und des Rates [online]. [Zugriff: 22.04.2021]. URL: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/ALL/?uri=celex%3A32016R0679>.

200. Wybitul T. Handbuch EU-Datenschutz-Grundverordnung. Frankfurt am Main: Fachmedien Recht und Wirtschaft; 2017.
201. Pachinger M, Beham G. Datenschutz-Audit. LexisNexis ARD ORAC; 2020.
202. Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL), Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Gemeinsame Expertenkommission zur Einstufung von Stoffen, Stellungnahme zu Vitamin-D-haltigen Produkten [online]. [Zugriff: 25.03.2021]. URL: https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Zulassung/ZulRelThemen/abgrenzung/Expertenkommission/stellungnahmen/2016-01-Rev1_1.pdf?__blob=publicationFile&v=2.
203. Deutsch E, Spickhoff A (Ed). Medizinrecht³. München: C.H.Beck; 2018.
204. Heßhaus M (Ed). Medizinrecht³. München: C.H.Beck; 2018.
205. Nebendahl M (Ed). Medizinrecht³. München: C.H.Beck; 2018.
206. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. BMC Med Res Methodol 2007; 7: 10.
207. LeBlanc ES, Zakher B, Daeges M, Pappas M, Chou R. Screening for vitamin D deficiency: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med 2015; 162(2): 109-122.
208. 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.
209. Wong SSL, 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.
210. Lefebvre C, Manheimer E, Glanville J. Searching for studies [online]. In: Higgings JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions: version 5.1.0. 03.2011 [Zugriff: 05.09.2018]. URL: http://handbook-5-1.cochrane.org/chapter_6/6_searching_for_studies.htm.
211. Waffenschmidt S, Navarro-Ruan T, Hobson N, Hausner E, Sauerland S, Haynes RB. Development and validation of study filters for identifying controlled non-randomized studies in PubMed and Ovid MEDLINE. Res Synth Methods 2020; 11(5): 617-626.

212. Glanville J, Fleetwood K, Yellowlees A, Kaunelis D, Mensinkai S. Development and testing of search filters to identify economic evaluations in MEDLINE and EMBASE. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2009. URL: http://www.cadth.ca/media/pdf/H0490_Search_Filters_for_Economic_Evaluations_mg_e.pdf.

A9 Topics des EUnetHTA Core Models

Das European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA) ist ein Netzwerk europäischer HTA-Agenturen. EUnetHTA fördert den Austausch von HTA-Informationen zwischen den Mitgliedern und hat zu diesem Zweck das Core-Model [36] entwickelt. Auch das IQWiG ist Mitglied des Netzwerks.

Um den Lesern des vorliegenden HTA-Berichts das Auffinden von Informationen zu den übergeordneten Domänen des EUnetHTA Core Model zu erleichtern, wird in der folgenden Übersicht dargestellt in welchen Abschnitten des vorliegenden HTA-Berichts sich entsprechende Informationen finden (Tabelle 68). Für die Darstellung der Topics werden die Originalbezeichnungen der Domänen des Core Models verwendet.

Tabelle 68: Domänen des EUnetHTA Core Models

EUnetHTA-Domäne	Informationen in den Abschnitten
Health Problem and Current Use of the Technology (CUR)	Hintergrund Kapitel 1
Description and technical characteristics of technology (TEC)	
Safety (SAF)	Nutzenbewertung Abschnitt 3.1; Kapitel 4, Kapitel 4; Abschnitt A2.1; Abschnitt A4, Kapitel A5
Clinical Effectiveness (EFF)	
Costs and economic evaluation (ECO)	Gesundheitsökonomische Bewertung Abschnitt 3.2; Kapitel 6; Abschnitt A2.2; Kapitel A6
Ethical analysis (ETH)	Ethische Aspekte Abschnitt 3.3; Abschnitt 7.1; Abschnitt A2.3; Abschnitt A7.1
Patients and Social aspects (SOC)	Soziale Aspekte Abschnitt 3.4; Abschnitt 7.2; Abschnitt A2.4; Abschnitt A7.2
Legal aspects (LEG)	Rechtliche Aspekte Abschnitt 3.5; Abschnitt 7.3; Abschnitt A2.4; Abschnitt A7.3
Organisational aspects (ORG)	Organisatorische Aspekte Abschnitt 3.4; Abschnitt 7.4; Abschnitt A2.4; Abschnitt A7.4

A10 Studienlisten

A10.1 Studienlisten Nutzenbewertung - Vitamin B12

A10.1.1 Liste der gesichteten systematischen Übersichten

Wir haben zu Vitamin B12 keine systematische Übersicht identifiziert.

A10.1.2 Liste der ausgeschlossenen Publikationen mit Ausschlussgründen

Nicht EN1

1. Armitage JM, Bowman L, Clarke RJ, Wallendszus K, Bulbulia R, Rahimi K et al. Effects of homocysteine-lowering with folic acid plus vitamin B12 vs placebo on mortality and major morbidity in myocardial infarction survivors: a randomized trial. JAMA 2010; 303(24): 2486-2494.
2. Bleie O, Refsum H, Ueland PM, Vollset SE, Guttormsen AB, Nexø E et al. Changes in basal and postmethionine load concentrations of total homocysteine and cystathionine after B vitamin intervention. American Journal of Clinical Nutrition 2004; 80(3): 641-648.
3. Clarke R, Harrison G, Richards S, Vital Trial Collaborative G. Effect of vitamins and aspirin on markers of platelet activation, oxidative stress and homocysteine in people at high risk of dementia. Journal of Internal Medicine 2003; 254(1): 67-75.
4. Ebbing M, Bleie O, Ueland PM, Nordrehaug JE, Nilsen DW, Vollset SE et al. Mortality and cardiovascular events in patients treated with homocysteine-lowering B vitamins after coronary angiography: a randomized controlled trial. JAMA 2008; 300(7): 795-804.
5. Favrat B, Vaucher P, Herzig L, Burnand B, Ali G, Boulat O et al. Oral vitamin B12 for patients suspected of subtle cobalamin deficiency: a multicentre pragmatic randomised controlled trial. BMC Family Practice 2011; 12: 2.
6. Flynn MA, Irvin W, Krause G. The effect of folate and cobalamin on osteoarthritic hands. Journal of the American College of Nutrition 1994; 13(4): 351-356.
7. Greibe E, Mahalle N, Bhude V, Fedosov S, Heegaard CW, Naik S et al. Effect of 8-week oral supplementation with 3-microg cyano-B12 or hydroxo-B12 in a vitamin B12-deficient population. European Journal of Nutrition 2019; 58(1): 261-270.
8. Hvas AM, Ellegaard J, Nexø E. Vitamin B12 treatment normalizes metabolic markers but has limited clinical effect: a randomized placebo-controlled study. Clinical Chemistry 2001; 47(8): 1396-1404.
9. Hvas AM, Juul S, Lauritzen L, Nexø E, Ellegaard J. No effect of vitamin B-12 treatment on cognitive function and depression: a randomized placebo controlled study. Journal of Affective Disorders 2004; 81(3): 269-273.

10. Hvas AM, Juul S, Nexø E, Ellegaard J. Vitamin B-12 treatment has limited effect on health-related quality of life among individuals with elevated plasma methylmalonic acid: a randomized placebo-controlled study. *Journal of Internal Medicine* 2003; 253(2): 146-152.
11. Hvas AM, Nexø E. Holotranscobalamin--a first choice assay for diagnosing early vitamin B deficiency? *Journal of Internal Medicine* 2005; 257(3): 289-298.
12. Kwok T, Chook P, Qiao M, Tam L, Poon YK, Ahuja AT et al. Vitamin B-12 supplementation improves arterial function in vegetarians with subnormal vitamin B-12 status. *Journal of Nutrition, Health & Aging* 2012; 16(6): 569-573.
13. Kwok T, Lee J, Ma RC, Wong SY, Kung K, Lam A et al. A randomized placebo controlled trial of vitamin B12 supplementation to prevent cognitive decline in older diabetic people with borderline low serum vitamin B12. *Clinical Nutrition* 2017; 36(6): 1509-1515.
14. Kwok T, Wu Y, Lee J, Lee R, Yung CY, Choi G et al. A randomized placebo-controlled trial of using B vitamins to prevent cognitive decline in older mild cognitive impairment patients. *Clinical Nutrition* 2020; 39(8): 2399-2405.
15. Loland KH, Bleie O, Strand E, Ueland PM, Nordrehaug JE, Garcia-Garcia HM et al. Effect of folic acid supplementation on levels of circulating Monocyte Chemoattractant Protein-1 and the presence of intravascular ultrasound derived virtual histology thin-cap fibroatheromas in patients with stable angina pectoris. *PLoS ONE* 2013; 8(7): e70101.
16. Paulin FV, Zagatto AM, Chiappa GR, Muller PT. Addition of vitamin B12 to exercise training improves cycle ergometer endurance in advanced COPD patients: A randomized and controlled study. *Respiratory Medicine* 2017; 122: 23-29.
17. Shahab-Ferdows S, Anaya-Loyola MA, Vergara-Castaneda H, Rosado JL, Keyes WR, Newman JW et al. Vitamin B-12 supplementation of rural Mexican women changes biochemical vitamin B-12 status indicators but does not affect hematology or a bone turnover marker. *Journal of Nutrition* 2012; 142(10): 1881-1887.
18. Singh C, Kawatra R, Gupta J, Awasthi V, Dungana H. Therapeutic role of Vitamin B12 in patients of chronic tinnitus: A pilot study. *Noise & Health* 2016; 18(81): 93-97.
19. Spence JD, Bang H, Chambless LE, Stampfer MJ. Vitamin Intervention For Stroke Prevention trial: an efficacy analysis. *Stroke* 2005; 36(11): 2404-2409.
20. Swart KM, Ham AC, van Wijngaarden JP, Enneman AW, van Dijk SC, Sohl E et al. A Randomized Controlled Trial to Examine the Effect of 2-Year Vitamin B12 and Folic Acid Supplementation on Physical Performance, Strength, and Falling: Additional Findings from the B-PROOF Study. *Calcified Tissue International* 2016; 98(1): 18-27.
21. van der Zwaluw NL, Dhonukshe-Rutten RA, van Wijngaarden JP, Brouwer-Brolsma EM, van de Rest O, In 't Veld PH et al. Results of 2-year vitamin B treatment on cognitive performance: secondary data from an RCT. *Neurology* 2014; 83(23): 2158-2166.

22. Walker JG, Batterham PJ, Mackinnon AJ, Jorm AF, Hickie I, Fenech M et al. Oral folic acid and vitamin B-12 supplementation to prevent cognitive decline in community-dwelling older adults with depressive symptoms--the Beyond Ageing Project: a randomized controlled trial. *American Journal of Clinical Nutrition* 2012; 95(1): 194-203.

23. Zaqqa MQ, Ismail YA, Khatib AM, Bahou YG, Al-Daoud HM, Al-Saad MM et al. Effect of oral mecobalamin treatment on chest pain in patients with cobalamin deficiency and no evidence of coronary artery disease. A randomized, placebo-controlled trial. *Saudi Medical Journal* 2005; 26(7): 1144-1145.

Nicht EN2

1. Blacher J, Czernichow S, Paillard F, Ducimetiere P, Hercberg S, Galan P. Cardiovascular effects of B-vitamins and/or N-3 fatty acids: The Su.Fol.Om3 trial. *International Journal of Cardiology* 2013; 167(2): 508-513.

2. Gariballa S. Extending the homocysteine-induced neurotransmitter deficiency and depression of mood hypothesis to quality of life in older patients. *International Journal of Geriatric Psychiatry* 2013; 28(8): 878-879.

3. Gommans J, Yi Q, Eikelboom JW, Hankey GJ, Chen C, Rodgers H et al. The effect of homocysteine-lowering with B-vitamins on osteoporotic fractures in patients with cerebrovascular disease: substudy of VITATOPS, a randomised placebo-controlled trial. *BMC Geriatrics* 2013; 13: 88.

4. Hankey GJ, Ford AH, Yi Q, Eikelboom JW, Lees KR, Chen C et al. Effect of B vitamins and lowering homocysteine on cognitive impairment in patients with previous stroke or transient ischemic attack: A prespecified secondary analysis of a randomized, placebo-controlled trial and meta-analysis. *Stroke* 2013; 44(8): 2232-2239.

5. Sawka AM, Ray JG, Yi Q, Josse RG, Lonn E. Randomized clinical trial of homocysteine level lowering therapy and fractures. *Archives of Internal Medicine* 2007; 167(19): 2136-2139.

6. Ting SKS, Earnest A, Li H, Hameed S, Chang HM, Chen CLH et al. B vitamins and cognition in subjects with small vessel disease: A Substudy of VITATOPS, a randomized, placebo-controlled trial. *Journal of the Neurological Sciences* 2017; 379: 124-126.

Nicht EN4

1. Dhonukshe-Rutten RA, van Zutphen M, de Groot LC, Eussen SJ, Blom HJ, van Staveren WA. Effect of supplementation with cobalamin carried either by a milk product or a capsule in mildly cobalamin-deficient elderly Dutch persons. *American Journal of Clinical Nutrition* 2005; 82(3): 568-574.

2. Enneman AW, Swart KM, van Wijngaarden JP, van Dijk SC, Ham AC, Brouwer-Brolsma EM et al. Effect of Vitamin B12 and Folic Acid Supplementation on Bone Mineral Density and Quantitative Ultrasound Parameters in Older People with an Elevated Plasma Homocysteine Level: B-PROOF, a Randomized Controlled Trial. *Calcified Tissue International* 2015; 96(5): 401-409.
3. Eussen SJ, Ueland PM, Hiddink GJ, Schneede J, Blom HJ, Hoefnagels WH et al. Changes in markers of cobalamin status after cessation of oral B-vitamin supplements in elderly people with mild cobalamin deficiency. *European Journal of Clinical Nutrition* 2008; 62(10): 1248-1251.
4. Hill MH, Flatley JE, Barker ME, Garner CM, Manning NJ, Olpin SE et al. A vitamin B-12 supplement of 500 mug/d for eight weeks does not normalize urinary methylmalonic acid or other biomarkers of vitamin B-12 status in elderly people with moderately poor vitamin B-12 status. *Journal of Nutrition* 2013; 143(2): 142-147.
5. Kurt R, Yilmaz Y, Ermis F, Kalayoglu Besisik S, Polat N, Elitok A et al. Folic Acid and vitamin B12 supplementation improves coronary flow reserve in elderly subjects with vitamin B12 deficiency. *Archives of Medical Research* 2010; 41(5): 369-372.
6. Miles LM, Allen E, Clarke R, Mills K, Uauy R, Dangour AD. Impact of baseline vitamin B12 status on the effect of vitamin B12 supplementation on neurologic function in older people: secondary analysis of data from the OPEN randomised controlled trial. *European Journal of Clinical Nutrition* 2017; 71(10): 1166-1172.
7. Oliai Araghi S, Kieft-de Jong JC, van Dijk SC, Swart KMA, Ploegmakers KJ, Zillikens MC et al. Long-term effects of folic acid and vitamin-B12 supplementation on fracture risk and cardiovascular disease: Extended follow-up of the B-PROOF trial. *Clin Nutr* 2021; 40(3): 1199-1206.
8. Oliai Araghi S, Kieft-de Jong JC, van Dijk SC, Swart KMA, van Laarhoven HW, van Schoor NM et al. Folic Acid and Vitamin B12 Supplementation and the Risk of Cancer: Long-term Follow-up of the B-Vitamins for the Prevention of Osteoporotic Fractures (B-PROOF) Trial. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 2019; 28(2): 275-282.
9. van Dijk SC, Enneman AW, Swart KM, van Wijngaarden JP, Ham AC, Brouwer-Brolsma EM et al. Effects of 2-year vitamin B12 and folic acid supplementation in hyperhomocysteinemic elderly on arterial stiffness and cardiovascular outcomes within the B-PROOF trial. *Journal of Hypertension* 2015; 33(9): 1897-1906; discussion 1906.
10. van Wijngaarden JP, Swart KM, Enneman AW, Dhonukshe-Rutten RA, van Dijk SC, Ham AC et al. Effect of daily vitamin B-12 and folic acid supplementation on fracture incidence in elderly individuals with an elevated plasma homocysteine concentration: B-PROOF, a randomized controlled trial. *American Journal of Clinical Nutrition* 2014; 100(6): 1578-1586.

Nicht EN5

1. Effect of daily vitamin B-12 and folic acid supplementation on fracture incidence in elderly individuals with an elevated plasma homocysteine concentration: B-PROOF, a randomized controlled trial. *American Journal of Clinical Nutrition* 2020; 112(1): 239.
2. Anonymous. B vitamins can slow rate of brain atrophy in elderly. *Australian Journal of Pharmacy* 2010; 91(1087): 67.
3. Barney-Stallings RA, Heslop SD. What is the clinical utility of obtaining a folate level in patients with macrocytosis or anemia? *Journal of Family Practice* 2001; 50(6): 544.
4. Dong H, Pi F, Ding Z, Chen W, Pang S, Dong W et al. Efficacy of supplementation with B vitamins for stroke prevention: A network meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS ONE* 2015; 10(9): e0137533.
5. Ebbing M. Western Norway B-vitamin intervention trial (WENBIT). *ACC Cardiosource Review Journal* 2007; 16(10): 65.
6. Ebbing M, Bonna KH, Nygard O, Arnesen E, Ueland PM, Nordrehaug JE et al. Cancer incidence and mortality after treatment with folic acid and vitamin B12. *JAMA* 2009; 302(19): 2119-2126.
7. Ford AH, Almeida OP. Effect of homocysteine lowering treatment on cognitive function: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Alzheimer's Disease* 2012; 29(1): 133-149.
8. Ford AH, Almeida OP. Effect of Vitamin B Supplementation on Cognitive Function in the Elderly: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Drugs and Aging* 2019; 36(5): 419-434.
9. Garcia Lopez M, Baron JA, Omsland TK, Sogaard AJ, Meyer HE. Homocysteine-Lowering Treatment and the Risk of Fracture: Secondary Analysis of a Randomized Controlled Trial and an Updated Meta-Analysis. *Jbmr Plus* 2018; 2(5): 295-303.
10. Hughes D, Elwood PC, Shinton NK, Wrighton RJ. Clinical trial of the effect of vitamin B12 in elderly subjects with low serum B12 levels. *British Medical Journal* 1970; 1(5707): 458-460.
11. Joel BM, Baron JA. Effects of folic acid plus vitamin B12 vs placebo in myocardial infarction survivors. *JAMA - Journal of the American Medical Association* 2010; 304(16): 1783.
12. Kwok T, Tang C, Woo J, Lai WK, Law LK, Pang CP. Randomized trial of the effect of supplementation on the cognitive function of older people with subnormal cobalamin levels. *International Journal of Geriatric Psychiatry* 1998; 13(9): 611-616.

13. McCleery J, Abraham RP, Denton DA, Rutjes AWS, Chong LY, Al-Assaf AS et al. Vitamin and mineral supplementation for preventing dementia or delaying cognitive decline in people with mild cognitive impairment. Cochrane Database of Systematic Reviews 2018; 2018(11): CD011905.
14. Rajan S, Wallace JI, Brodtkin KI, Beresford SA, Allen RH, Stabler SP. Response of elevated methylmalonic acid to three dose levels of oral cobalamin in older adults. Journal of the American Geriatrics Society 2002; 50(11): 1789-1795.
15. Rutjes AWS, Denton DA, Di Nisio M, Chong LY, Abraham RP, Al-Assaf AS et al. Vitamin and mineral supplementation for maintaining cognitive function in cognitively healthy people in mid and late life. Cochrane Database of Systematic Reviews 2018; 2018(12): CD011906.
16. Spence JD, Stampfer MJ. Understanding the complexity of homocysteine lowering with vitamins: the potential role of subgroup analyses. JAMA 2011; 306(23): 2610-2611.
17. Sugiyama T, Tanaka H, Taguchi T, Sato Y, Honda Y, Iwamoto J et al. Folate and Vitamin B12 for Hip Fracture Prevention After Stroke. Journal of the american medical association 2005; 294(7): 792.
18. Suh SW, Kim HS, Han JH, Bae JB, Oh DJ, Han JW et al. Efficacy of vitamins on cognitive function of non-demented people: A systematic review and meta-analysis. Nutrients 2020; 12(4): 1168.
19. Wang X, Demirtas H, Xu X. Homocysteine, B vitamins, and cardiovascular disease [8]. New England Journal of Medicine 2006; 355(2): 207-209.

Nicht EN6

1. Seal EC, Metz J, Flicker L, Melny J. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of oral vitamin B12 supplementation in older patients with subnormal or borderline serum vitamin B12 concentrations. Journal of the American Geriatrics Society 2002; 50(1): 146-151.

Nicht EN8

1. Anonymous. Vitamin B-12, folate, and vitamin B-6 supplements in the elderly. Journal of the American Dietetic Association 1996; 96(1): 85-86.
2. Anonymous. Folate and vitamin B12 lowers fracture risk after stroke. South African Family Practice 2005; 47(4): 20.
3. Christen WG, Glynn RJ, Chew EY, Manson JE. Folic Acid Plus B-Vitamins and Age-Related Macular Degeneration in a Randomized Trial in Women. Iovs 2007; 48: ARVO E-Abstract 1152.

Nicht EN9

1. Shu XJ, Li ZF, Chang YW, Liu SY, Wang WH. Effects of folic acid combined with vitamin B12 on DVT in patients with homocysteine cerebral infarction. European Review for Medical & Pharmacological Sciences 2017; 21(10): 2538-2544.

A10.2 Studienlisten Nutzenbewertung – Vitamin D

A10.2.1 Liste der gesichteten systematischen Übersichten

1. Autier P, Mullie P, Macacu A, Dragomir M, Boniol M, Coppens K et al. Effect of vitamin D supplementation on non-skeletal disorders: a systematic review of meta-analyses and randomised trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 5(12): 986-1004.
2. Barbarawi M, Kheiri B, Zayed Y, Barbarawi O, Dhillon H, Swaid B et al. Vitamin D Supplementation and Cardiovascular Disease Risks in More Than 83000 Individuals in 21 Randomized Clinical Trials: A Meta-analysis. *JAMA Cardiology* 2019; 4(8): 765-776.
3. Barbarawi M, Zayed Y, Barbarawi O, Bala A, Alabdouh A, Gakhal I et al. Effect of Vitamin D Supplementation on the Incidence of Diabetes Mellitus. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2020; 105(8).
4. Behrens A, Graessel E, Pendergrass A, Donath C. Vitamin B-Can it prevent cognitive decline? A systematic review and meta-analysis. *Syst Rev* 2020; 9(1): 111.
5. Bolland MJ, Grey A, Avenell A. Effects of vitamin D supplementation on musculoskeletal health: a systematic review, meta-analysis, and trial sequential analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018; 6(11): 847-858.
6. Butler M, Nelson VA, Davila H, Ratner E, Fink HA, Hemmy LS et al. Over-the-Counter Supplement Interventions to Prevent Cognitive Decline, Mild Cognitive Impairment, and Clinical Alzheimer-Type Dementia: A Systematic Review. *Ann Intern Med* 2018; 168(1): 52-62.
7. Eleni A, Panagiotis P. A systematic review and meta-analysis of vitamin D and calcium in preventing osteoporotic fractures. *Clin Rheumatol* 2020; 39(12): 3571-3579.
8. Goulao B, Stewart F, Ford JA, MacLennan G, Avenell A. Cancer and vitamin D supplementation: a systematic review and meta-analysis. *American Journal of Clinical Nutrition* 2018; 107(4): 652-663.
9. Han J, Zhao C, Cai J, Liang Y. Comparative efficacy of vitamin supplements on prevention of major cardiovascular disease: Systematic review with network meta-analysis. *Complement Ther Clin Pract* 2020; 39: 101142.
10. He S, Yu S, Zhou Z, Wang C, Wu Y, Li W. Effect of vitamin D supplementation on fasting plasma glucose, insulin resistance and prevention of type 2 diabetes mellitus in non-diabetics: A systematic review and meta-analysis. *Biomed Rep* 2018; 8(5): 475-484.
11. Kahwati LC, LeBlanc E, Weber RP, Giger K, Clark R, Suvada K et al. Screening for Vitamin D Deficiency in Adults: An Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force. [online]. [Zugriff: 20.10.2020]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK569723/>.

12. Kane RL, Butler M, Fink HA, Brasure M, Davila H, Desai P et al. Interventions to Prevent Age-Related Cognitive Decline, Mild Cognitive Impairment, and Clinical Alzheimer's-Type Dementia [online]. [Zugriff: 08.10.2021]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK442425/>.
13. Keum N, Lee DH, Greenwood DC, Manson JE, Giovannucci E. Vitamin D supplementation and total cancer incidence and mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Annals of Oncology* 2019; 30(5): 733-743.
14. Malihi Z, Wu Z, Mm Lawes C, Scragg R. Noncalcemic adverse effects and withdrawals in randomized controlled trials of long-term vitamin D2 or D3 supplementation: a systematic review and meta-analysis. *Nutr Rev* 2017; 75(12): 1007-1034.
15. Martineau AR, Jolliffe DA, Greenberg L, Aloia JF, Bergman P, Dubnov-Raz G et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory infections: individual participant data meta-analysis. *Health Technology Assessment (Winchester, England)* 2019; 23(2): 1-44.
16. Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, Greenberg L, Aloia JF, Bergman P et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *Bmj* 2017; 356: i6583.
17. Mirhosseini N, Vatanparast H, Mazidi M, Kimball SM. Vitamin D Supplementation, Glycemic Control, and Insulin Resistance in Prediabetics: A Meta-Analysis. *Journal of the Endocrine Society* 2018; 2(7): 687-709.
18. Okereke OI, Singh A. The role of vitamin D in the prevention of late-life depression. *Journal of Affective Disorders* 2016; 198: 1-14.
19. Rejnmark L, Bislev LS, Cashman KD, Eiriksdottir G, Gaksch M, Grubler M et al. Non-skeletal health effects of vitamin D supplementation: A systematic review on findings from meta-analyses summarizing trial data. *PLoS ONE* 2017; 12(7): e0180512.
20. Rutjes AW, Denton DA, Di Nisio M, Chong LY, Abraham RP, Al-Assaf AS et al. Vitamin and mineral supplementation for maintaining cognitive function in cognitively healthy people in mid and late life. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 12(12): Cd011906.
21. Thanapluetiwong S, Chewcharat A, Takkavatakarn K, Praditpornsilpa K, Eiam-Ong S, Susantitaphong P. Vitamin D supplement on prevention of fall and fracture: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Medicine* 2020; 99(34): e21506.
22. Vuichard Gysin D, Dao D, Gysin CM, Lytvyn L, Loeb M. Effect of Vitamin D3 Supplementation on Respiratory Tract Infections in Healthy Individuals: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PLoS One* 2016; 11(9): e0162996.
23. Wu L, Sun D. Effects of calcium plus vitamin D supplementation on blood pressure: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Human Hypertension* 2017; 31(9): 547-554.

24. Yao P, Bennett D, Mafham M, Lin X, Chen Z, Armitage J et al. Vitamin D and Calcium for the Prevention of Fracture: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Network Open 2019; 2(12): e1917789.

25. Zhao JG, Zeng XT, Wang J, Liu L. Association Between Calcium or Vitamin D Supplementation and Fracture Incidence in Community-Dwelling Older Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. Jama 2017; 318(24): 2466-2482.

A10.2.2 Liste der ausgeschlossenen Publikationen aus der fokussierten Informationsbeschaffung nach systematischen Übersichten mit Ausschlussgründen

Nicht E1

1. Bhagatwala J, Zhu H, Parikh SJ, Guo DH, Kotak I, Huang Y et al. Dose and time responses of vitamin D biomarkers to monthly vitamin D3 supplementation in overweight/obese African Americans with suboptimal vitamin D status: a placebo controlled randomized clinical trial. BMC Obes 2015; 2: 27.

2. Borgi L, McMullan C, Wohlhueter A, Curhan GC, Fisher ND, Forman JP. Effect of Vitamin D on Endothelial Function: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. Am J Hypertens 2017; 30(2): 124-129.

3. Chlebowski RT, Johnson KC, Kooperberg C, Pettinger M, Wactawski-Wende J, Rohan T et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of breast cancer. J Natl Cancer Inst 2008; 100(22): 1581-1591.

4. de Boer IH, Tinker LF, Connelly S, Curb JD, Howard BV, Kestenbaum B et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of incident diabetes in the Women's Health Initiative. Diabetes Care 2008; 31(4): 701-707.

5. Gallagher JC, Jindal PS, Smith LM. Vitamin D supplementation in young White and African American women. J Bone Miner Res 2014; 29(1): 173-181.

6. Jackson RD, LaCroix AZ, Gass M, Wallace RB, Robbins J, Lewis CE et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures. N Engl J Med 2006; 354(7): 669-683.

7. Kearns MD, Binongo JN, Watson D, Alvarez JA, Lodin D, Ziegler TR et al. The effect of a single, large bolus of vitamin D in healthy adults over the winter and following year: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Eur J Clin Nutr 2015; 69(2): 193-197.

8. Knutsen KV, Madar AA, Lagerl  v P, Brekke M, Raastad T, Stene LC et al. Does vitamin D improve muscle strength in adults? A randomized, double-blind, placebo-controlled trial among ethnic minorities in Norway. J Clin Endocrinol Metab 2014; 99(1): 194-202.

9. LaCroix AZ, Kotchen J, Anderson G, Brzyski R, Cauley JA, Cummings SR et al. Calcium plus vitamin D supplementation and mortality in postmenopausal women: the Women's Health Initiative calcium-vitamin D randomized controlled trial. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2009; 64(5): 559-567.
10. Lehmann U, Hirche F, Stangl GI, Hinz K, Westphal S, Dierkes J. Bioavailability of vitamin D(2) and D(3) in healthy volunteers, a randomized placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98(11): 4339-4345.
11. Lerchbaum E, Pilz S, Trummer C, Schwetz V, Pachernegg O, Heijboer AC et al. Vitamin D and Testosterone in Healthy Men: A Randomized Controlled Trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102(11): 4292-4302.
12. Lips P, Graafmans WC, Ooms ME, Bezemer PD, Bouter LM. Vitamin D supplementation and fracture incidence in elderly persons. A randomized, placebo-controlled clinical trial. *Ann Intern Med* 1996; 124(4): 400-406.
13. Martineau AR, Wilkinson RJ, Wilkinson KA, Newton SM, Kampmann B, Hall BM et al. A single dose of vitamin D enhances immunity to mycobacteria. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176(2): 208-213.
14. McMullan CJ, Borgi L, Curhan GC, Fisher N, Forman JP. The effect of vitamin D on renin-angiotensin system activation and blood pressure: a randomized control trial. *J Hypertens* 2017; 35(4): 822-829.
15. Moreira-Lucas TS, Duncan AM, Rabasa-Lhoret R, Vieth R, Gibbs AL, Badawi A et al. Effect of vitamin D supplementation on oral glucose tolerance in individuals with low vitamin D status and increased risk for developing type 2 diabetes (EVIDENCE): A double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Diabetes Obes Metab* 2017; 19(1): 133-141.
16. Ng K, Scott JB, Drake BF, Chan AT, Hollis BW, Chandler PD et al. Dose response to vitamin D supplementation in African Americans: results of a 4-arm, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2014; 99(3): 587-598.
17. Nowak A, Boesch L, Andres E, Battegay E, Hornemann T, Schmid C et al. Effect of vitamin D3 on self-perceived fatigue: A double-blind randomized placebo-controlled trial. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95(52): e5353.
18. Raed A, Bhagatwala J, Zhu H, Pollock NK, Parikh SJ, Huang Y et al. Dose responses of vitamin D3 supplementation on arterial stiffness in overweight African Americans with vitamin D deficiency: A placebo controlled randomized trial. *PLoS One* 2017; 12(12): e0188424.
19. Wactawski-Wende J, Kotchen JM, Anderson GL, Assaf AR, Brunner RL, O'Sullivan MJ et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2006; 354(7): 684-696.

20. Wamberg L, Kampmann U, Stødkilde-Jørgensen H, Rejnmark L, Pedersen SB, Richelsen B. Effects of vitamin D supplementation on body fat accumulation, inflammation, and metabolic risk factors in obese adults with low vitamin D levels - results from a randomized trial. *Eur J Intern Med* 2013; 24(7): 644-649.

21. Wamberg L, Pedersen SB, Richelsen B, Rejnmark L. The effect of high-dose vitamin D supplementation on calciotropic hormones and bone mineral density in obese subjects with low levels of circulating 25-hydroxyvitamin d: results from a randomized controlled study. *Calcif Tissue Int* 2013; 93(1): 69-77.

22. Witham MD, Adams F, Kabir G, Kennedy G, Belch JJ, Khan F. Effect of short-term vitamin D supplementation on markers of vascular health in South Asian women living in the UK--a randomised controlled trial. *Atherosclerosis* 2013; 230(2): 293-299.

Nicht E4

1. Chandler P.D., Scott J.B., Drake B.F., Ng K., Manson J.E., Rifai N., Chan A.T., Bennett G.G., Hollis B.W., Giovannucci E.L., Emmons K.M., and Fuchs C.S., Impact of vitamin D supplementation on inflammatory markers in African Americans: results of a four-arm, randomized, placebo-controlled trial. *Cancer Prev Res (Phila)*, 2014. 7(2): p. 218-25.

2. Tran B., Armstrong B.K., Carlin J.B., Ebeling P.R., English D.R., Kimlin M.G., Rahman B., van der Pols J.C., Venn A., GebSKI V., Whiteman D.C., Webb P.M., and Neale R.E., Recruitment and results of a pilot trial of vitamin D supplementation in the general population of Australia. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012. 97(12): p. 4473-80.

3. Tran B., Armstrong B.K., Ebeling P.R., English D.R., Kimlin M.G., van der Pols J.C., Venn A., GebSKI V., Whiteman D.C., Webb P.M., and Neale R.E., Effect of vitamin D supplementation on antibiotic use: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*, 2014. 99(1): p. 156-61.

A10.2.3 Liste der ausgeschlossenen Publikationen aus der bibliografischen Recherche mit Ausschlussgründen

Nicht EN1

1. Pham H, Waterhouse M, Baxter C, Duarte Romero B, McLeod DSA, Armstrong BK et al. The effect of vitamin D supplementation on acute respiratory tract infection in older Australian adults: an analysis of data from the D-Health Trial. *The Lancet Diabetes & Endocrinology* 2021; 9(2): 69-81.

A10.3 Studienlisten gesundheitsökonomische Bewertung

A10.3.1 Liste der gesichteten systematischen Übersichten

1. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Vitamin D testing for northern populations: clinical and cost-effectiveness and guidelines [online]. [Zugriff: 08.10.2021]. URL: <http://www.cadth.ca/media/pdf/htis/mar-2014/RB0657%20Vitamin%20D%20Testing%20final.pdf>.
2. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Vitamin D testing in the general population: clinical and cost-effectiveness and guidelines [online]. [Zugriff: 08.10.2021]. URL: <http://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/htis/dec-2014/RA0715%20Vitamin%20D%20Testing%20Final.pdf>.
3. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Vitamin B12 testing in the general population: clinical and cost-effectiveness and guidelines [online]. [Zugriff: 08.10.2021]. URL: <http://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/htis/jan-2015/RB0781%20Vitamin%20B12%20Testing%20Final.pdf>.
4. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Vitamin D testing in the general population: a review of the clinical and cost-effectiveness and guidelines [online]. [Zugriff: 08.10.2021]. URL: <http://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/htis/jan-2015/RC0626%20Vitamin%20D%20Testing%20Final.pdf> and http://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/htis/feb-2015/RC0626_RR_RiB_Vitamin_D_Testing_e.pdf.
5. Medical Advisory Secretariat. Clinical utility of vitamin D testing: an evidence-based analysis [online]. [Zugriff: 08.10.2021]. URL: http://www.health.gov.on.ca/english/providers/program/mas/tech/reviews/pdf/rev_vitamin%20d_201002.pdf.
6. Mengarelli C, Bardach A, Pichon-Riviere A, Augustovski F, García Martí S, Alcaraz A et al. [Vitamin D screening in adults] [online]. [Zugriff: 08.10.2021]. URL: <http://www.iecs.org.ar/publicacion/?id=5865>.
7. Ontario Health Technology Advisory Committee. Appropriateness phase 1 OHTAC recommendations: annual health exams, aspartate aminotransferase testing, chloride testing, creatine kinase testing, ferritin testing, folate testing, and vitamin B12 testing [online]. [Zugriff: 08.10.2021]. URL: <http://www.hqontario.ca/Portals/0/Documents/eds/recommendation-appropriateness-phase-1-130722-en.pdf>.

A10.3.2 Liste der ausgeschlossenen Publikationen zum Thema mit Ausschlussgründen**Nicht EN1**

1. Kreck, S.; Klaus, J.; Leidl, R.; von Tirpitz, C.; Konnopka, A.; Matschinger, H.; König, H. H. Cost effectiveness of ibandronate for the prevention of fractures in inflammatory bowel disease-related osteoporosis: cost-utility analysis using a Markov model. *Pharmacoeconomics* 2008; 26(4):311-28
2. Mnatzaganian, G.; Karnon, J.; Moss, J. R.; Elshaug, A. G.; Metz, M.; Frank, O. R.; Hiller, J. E.; Astute Health Study Group Informing disinvestment with limited evidence: cobalamin deficiency in the fatigued. *International Journal of Technology Assessment in Health Care* 2015; 31(3):188-96
3. Nallamothu, B. K.; Fendrick, A. M.; Rubenfire, M.; Saint, S.; Bandekar, R. R.; Omenn, G. S. Potential clinical and economic effects of homocyst(e)ine lowering. *Archives of Internal Medicine* 2000; 160(22):3406-12

Nicht EN2

1. Osteoporosis: review of the evidence for prevention, diagnosis and treatment and cost-effectiveness analysis. Executive summary. *Osteoporosis International* 1998; 8 Suppl 4: S3-6.
2. Ethgen O, Hilgsmann M, Burlet N, Reginster JY. Public health impact and cost-effectiveness of dairy products supplemented with vitamin D in prevention of osteoporotic fractures. *Archives of Public Health* 2015; 73: 48.
3. Fleurence RL, Iglesias CP, Johnson JM. The cost effectiveness of bisphosphonates for the prevention and treatment of osteoporosis: a structured review of the literature. *Pharmacoeconomics* 2007; 25(11): 913-933.
4. Tsiachristas A, Smith AD. B-vitamins are potentially a cost-effective population health strategy to tackle dementia: Too good to be true? *Alzheimer's & Dementia : Translational Research & Clinical Interventions* 2016; 2(3): 156-161.

Nicht EN3

1. Beck JS, Dawson AA, Henderson JG, Strachan RW. Economic and laboratory considerations in screening for vitamin B12 deficiency in psychiatric practice. *Journal of Clinical Pathology* 1969; 22(3): 317-320.
2. Bilinski K, Boyages S. The Vitamin D paradox: bone density testing in females aged 45 to 74 did not increase over a ten-year period despite a marked increase in testing for vitamin D. *Journal of Endocrinological Investigation* 2013; 36(11): 914-922.

Nicht EÖ1

1. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Vitamin D testing for northern populations: clinical and cost-effectiveness and guidelines [online]. [Zugriff: 08.10.2021]. URL: <http://www.cadth.ca/media/pdf/htis/mar-2014/RB0657%20Vitamin%20D%20Testing%20final.pdf>.
2. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Vitamin D testing in the general population: clinical and cost-effectiveness and guidelines [online]. [Zugriff: 08.10.2021]. URL: <http://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/htis/dec-2014/RA0715%20Vitamin%20D%20Testing%20Final.pdf>.
3. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Vitamin B12 testing in the general population: clinical and cost-effectiveness and guidelines [online]. [Zugriff: 08.10.2021]. URL: <http://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/htis/jan-2015/RB0781%20Vitamin%20B12%20Testing%20Final.pdf>.
4. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Vitamin D testing in the general population: a review of the clinical and cost-effectiveness and guidelines [online]. [Zugriff: 08.10.2021]. URL: <http://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/htis/jan-2015/RC0626%20Vitamin%20D%20Testing%20Final.pdf> and http://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/htis/feb-2015/RC0626_RR_RiB_Vitamin_D_Testing_e.pdf.
5. Glendenning P, Inderjeeth CA. Screening for vitamin D deficiency: defining vitamin D deficiency, target thresholds of treatment and estimating the benefits of treatment. *Pathology* 2012; 44(2): 160-165.
6. Grant WB, Cross HS, Garland CF, Gorham ED, Moan J, Peterlik M et al. Estimated benefit of increased vitamin D status in reducing the economic burden of disease in western Europe. *Progress in Biophysics & Molecular Biology* 2009; 99(2-3): 104-113.
7. Johnson K, Suriyaarachchi P, Kakkat M, Boersma D, Gunawardene P, Demontiero O et al. Yield and cost-effectiveness of laboratory testing to identify metabolic contributors to falls and fractures in older persons. *Archives of Osteoporosis* 2015; 10: 226.
8. LeBlanc E, Chou R, Zakher B, Daeges M, Pappas M. Screening for vitamin D deficiency: systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force Recommendation [online]. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK263419/pdf/TOC.pdf>.
9. Medical Advisory Secretariat. Clinical utility of vitamin D testing: an evidence-based analysis [online]. [Zugriff: 08.10.2021]. URL: http://www.health.gov.on.ca/english/providers/program/mas/tech/reviews/pdf/rev_vitamin%20d_201002.pdf.

10. Minisola S, Colangelo L, Cipriani C, Pepe J, Cook DP, Mathieu C. Screening for hypovitaminosis D: cost-effective or not? *European Journal of Endocrinology* 2019; 180(3): D1-D7.

11. Ontario Health Technology Advisory Committee. Appropriateness phase 1 OHTAC recommendations: annual health exams, aspartate aminotransferase testing, chloride testing, creatine kinase testing, ferritin testing, folate testing, and vitamin B12 testing [online]. [Zugriff: 08.10.2021]. URL: <http://www.hqontario.ca/Portals/0/Documents/eds/recommendation-appropriateness-phase-1-130722-en.pdf>.

12. Ross EM, Rosenberg IH, Dawson-Hughes B, Col NF, Wong JB. Fitting nutrition into the medical model: the role of decision analytic cost-effectiveness techniques. *European Journal of Clinical Nutrition* 1999; 53 Suppl 2: S25-8.

Nicht EÖ2

1. Aguiar M, Andronis L, Pallan M, Hogler W, Frew E. Preventing vitamin D deficiency (VDD): a systematic review of economic evaluations. *European Journal of Public Health* 2017; 27(2): 292-301.

2. Mengarelli C, Bardach A, Pichon-Riviere A, Augustovski F, García Martí S, Alcaraz A et al. [Vitamin D screening in adults] [online]. [Zugriff: 08.10.2021]. URL: <http://www.iecs.org.ar/publicacion/?id=5865>.

A10.4 Liste der eingeschlossenen Publikationen zu ethischen, sozialen, rechtlichen und organisatorischen Aspekten

A10.4.1 Liste der eingeschlossenen Publikationen zu ethischen Aspekten

1. Ayalon L, Chasteen A, Diehl M, Levy BR, Neupert SD, Rothermund K et al. Aging in Times of the COVID-19 Pandemic: Avoiding Ageism and Fostering Intergenerational Solidarity. The Journals of Gerontology: Series B 2021; 76(2): e49-e52.
2. Beauchamp TL, Childress JF. Principles of Biomedical Ethics. Oxford: Oxford University Press; 2013.
3. Blümel S, Franzkowiak P, Kaba-Schönstein L, Nöcker G, Plaumann M, Trojan AL. Leitbegriffe der Gesundheitsförderung und Prävention, Glossar zu Konzepten, Strategien und Methoden [online]. [Zugriff: 08.10.2021]. URL: https://leitbegriffe.bzga.de/fileadmin/user_upload/leitbegriffe/e-Books/E-Book_Leitbegriffe_2018_08.pdf.
4. Cameron ID, Dyer SM, Panagoda CE, Murray GR, Hill KD, Cumming RG et al. Interventions for preventing falls in older people in care facilities and hospitals. Cochrane Database Syst Rev 2018; 9(9): Cd005465.
5. Hofmann B, Droste S, Oortwijn W, Cleemput I, Sacchini D. Harmonization of ethics in health technology assessment: a revision of the Socratic approach. International journal of technology assessment in health care 2014; 30(1): 3.
6. Krull C, Abramoff BA, Jerome M, Principe J, Cai Q, Taylor Y. Intervention for Increasing Vitamin D Supplementation in a Deficient Rehabilitation Population: Outcomes of a Quality Improvement Initiative. PM&R 2019; 11(10): 1093-1100.
7. Mateussi MV, Latorraca CdOC, Daou JP, Martimbianco ALC, Riera R, Pacheco RL et al. What do Cochrane systematic reviews say about interventions for vitamin D supplementation? Sao Paulo Medical Journal 2017; 135: 497-507.
8. Mielck A. Soziale Ungleichheit und Gesundheit. Empirische Belege für die zentrale Rolle der schulischen und beruflichen Bildung In: Brähler E, Kiess J, Schubert C, Kiess W (Ed). Gesund und gebildet. Voraussetzungen für eine moderne Gesellschaft. Göttingen: Vandenhoeck & Ruprecht 2012. S. 129-145
9. WHIST. Design of the Women's Health Initiative clinical trial and observational study. The Women's Health Initiative Study Group. Control Clin Trials 1998; 19(1): 61-109.
10. Wilson JMG, Jungner G. Principles and practice of screening for disease. Geneva: World Health Organization; 1968. (Public Health Papers).

11. Kahwati LC, LeBlanc E, Weber RP, Giger K, Clark R, Suvada K et al. Screening for Vitamin D Deficiency in Adults: An Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force. [online]. [Zugriff: 20.10.2020]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK569723/>.
12. Malihi Z, Wu Z, Mm Lawes C, Scragg R. Noncalcemic adverse effects and withdrawals in randomized controlled trials of long-term vitamin D2 or D3 supplementation: a systematic review and meta-analysis. Nutr Rev 2017; 75(12): 1007-1034.

A10.4.2 Liste der eingeschlossenen Publikationen zu sozialen Aspekten

1. Adults AGSWoVDSfO. Recommendations abstracted from the American geriatrics society consensus statement on vitamin D for prevention of falls and their consequences. Journal of the American Geriatrics Society 2014; 62(1): 147-152.
2. Bonevski B, Bryant J, Lambert S, Brozek I, Rock V. The ABC of vitamin D: a qualitative study of the knowledge and attitudes regarding vitamin D deficiency amongst selected population groups. Nutrients 2013; 5(3): 915-927.
3. Brunner-Ziegler S, Rieder A, Stein KV, Koppensteiner R, Hoffmann K, Dorner TE. Predictors of participation in preventive health examinations in Austria. BMC Public Health 2013; 13(1): 1138.
4. Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR). Höchstmengen für Vitamin B12 in Lebensmitteln inklusive Nahrungsergänzungsmitteln [online]. [Zugriff: 31.03.2021]. URL: <https://www.bfr.bund.de/cm/343/hoechstmengenvorschlaege-fuer-vitamin-b12-in-lebensmitteln-inklusive-nahrungsergaenzungsmitteln.pdf>.
5. Dawson-Hughes B, Mithal A, Bonjour J-P, Boonen S, Burckhardt P, Fuleihan G-H et al. IOF position statement: vitamin D recommendations for older adults. Osteoporosis international 2010; 21(7): 1151-1154.
6. Drews M, Schultheiß M. IGeL-Report 2018. Ergebnisse der Versicherungsbefragung. 2018. URL: https://www.igel-monitor.de/fileadmin/Downloads/Presse/2018_05_03_PK_IGEL-MONITOR/18_05_03_IGeL-Report_2018_Ausfuhrlicher_Bericht.pdf.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss. Gesundheitsuntersuchungen („Check-up“) [online]. [Zugriff: 31.03.2021]. URL: <https://www.g-ba.de/themen/methodenbewertung/ambulant/frueherkennung-krankheiten/erwachsene/gesundheitsuntersuchungen/>.
8. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Teilnahme am gesetzlichen Gesundheits-Check-up. Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht [online]. [Zugriff: 01.07.2021]. URL: https://www.gbe-bund.de/gbe/pkg_isgbe5.prc_menu_olap?p_uid=gast&p_aid=14903136&p_sprache=D&p_help=2&p_indnr=779&p_indsp=1067&p_ityp=H&p_fid=

9. 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.
10. Jungert A, Lötscher KQ, Rohrmann S. Vitamin Substitution Beyond Childhood: Requirements and Risks. *Deutsches Ärzteblatt International* 2020; 117(1-2): 14.
11. Kotta S, Gadhvi D, Jakeways N, Saeed M, Sohanpal R, Hull S et al. "Test me and treat me"-attitudes to vitamin D deficiency and supplementation: a qualitative study. *BMJ open* 2015; 5(7): e007401-e007401.
12. Lebensmittelverband Deutschland. Markt für Nahrungsergänzungsmittel in Deutschland [online]. [Zugriff: 31.03.2021]. URL: <https://www.lebensmittelverband.de/de/verband/organisation/arbeitskreis-nahrungsergaenzungsmittel-ak-nem/20181029-zahlen-nahrungsergaenzungsmittel-markt-2018>.
13. MacLaughlin J, Holick MF. Aging decreases the capacity of human skin to produce vitamin D3. *The Journal of clinical investigation* 1985; 76(4): 1536-1538.
14. Obeid R, Schorr H, Eckert R, Herrmann W. Vitamin B12 status in the elderly as judged by available biochemical markers. *Clinical chemistry* 2004; 50(1): 238-241.
15. Robert Koch Institut. Antworten des Robert Koch-Instituts auf häufig gestellte Fragen zu Vitamin D [online]. [Zugriff: 31.03.2021]. URL: https://www.rki.de/SharedDocs/FAQ/Vitamin_D/Vitamin_D_FAQ-Liste.html.
16. Salinas M, Flores E, López-Garrigós M, Leiva-Salinas C. Vitamin B12 deficiency and clinical laboratory: Lessons revisited and clarified in seven questions. *International journal of laboratory hematology* 2018; 40: 83-88.
17. Schweiger F. Beweggründe und Motive zum Konsum von Superfood und Nahrungsergänzungsmitteln Eine Means-End Chain Analyse mit Hilfe der Laddering Methode. [online]. [Zugriff: 31.03.2021]. URL: https://forschung.boku.ac.at/fis/suchen.hochschulschriften_info?sprache_in=de&menue_id_in=206&id_in=&hochschulschrift_id_in=17055.
18. Sommer I, Titscher V, Szélag M, Gartlehner G. What are the Relevant Outcomes of the Periodic Health Examination? A Comparison of Citizens' and Experts' Ratings. *Patient Preference Adherence* 2021; 15: 57-68.
19. Sozialpolitik aktuell.de. Bevölkerung nach Altersgruppen und Geschlecht [online]. [Zugriff: 16.04.2021]. URL: <http://www.sozialpolitik-aktuell.de/files/sozialpolitik-aktuell/Politikfelder/Bevoelkerung/Datensammlung/PDF-Dateien/abbVIII3.pdf>.

20. Ströhle A, Richter M, González-Gross M, Neuhäuser-Berthold M, Wagner KH, Leschik-Bonnet E et al. The Revised D-A-CH-Reference Values for the Intake of Vitamin B12: Prevention of Deficiency and Beyond. *Molecular nutrition & food research* 2019; 63(6): 1801178.

21. Verbraucherzentrale.de. Vitamine, Mineralstoffe, Spurenelemente – wann zahlt die Krankenkasse? [online]. [Zugriff: 31.03.2021]. URL: <https://www.verbraucherzentrale.de/wissen/lebensmittel/nahrungsergaenzungsmittel/vitamine-mineralstoffe-spurenelemente-wann-zahlt-die-krankenkasse-51010>.

22. Verbraucherzentrale.de. Vitamin B12-Ergänzung für Blutbildung, Nervenfunktion und Immunsystem? [online]. [Zugriff: 31.03.2021]. URL: <https://www.verbraucherzentrale.de/wissen/lebensmittel/nahrungsergaenzungsmittel/vitamin-b12ergaenzung-fuer-blutbildung-nervenfunktion-und-immunsystem-8243>.

23. Wong C. Vitamin B12 deficiency in the elderly: is it worth screening. *Hong Kong Med J* 2015; 21(2): 155-164.

24. YouGov.de. Noch große Verbraucherbedenken bei Nahrungsergänzungsmitteln [online]. [Zugriff: 31.03.2021]. URL: <https://yougov.de/news/2018/10/25/noch-grosse-verbraucherbedenken-bei-nahrungserganz/>.

A10.4.3 Liste der eingeschlossenen Publikationen zu rechtlichen Aspekten

1. Bundesgerichtshof 15.03.2005, VI ZR 313/03.

2. Bundesgerichtshof 05.12.1958, VI ZR 266/57.

3. Bundesgerichtshof in Zivilsachen (BGHZ) 29, 33; NJW 1959, 811.

4. Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL), Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Gemeinsame Expertenkommission zur Einstufung von Stoffen, Stellungnahme zu Vitamin-D-haltigen Produkten [online]. [Zugriff: 25.03.2021]. URL: https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Zulassung/ZulRelThemen/abgrenzung/Expertenkommission/stellungnahmen/2016-01-Rev1_1.pdf?__blob=publicationFile&v=2.

5. Deutsch E, Spickhoff A (Ed). *Medizinrecht*³. München: C.H.Beck; 2018.

6. Europäische Union. Amtsblatt der Europäischen Union L 119/1. Verordnung (EU) 2016/679 des Europäischen Parlaments und des Rates [online]. [Zugriff: 22.04.2021]. URL: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/ALL/?uri=celex%3A32016R0679>.

7. Gemeinsamer Bundesausschuss. Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Gesundheitsuntersuchungen zur Früherkennung von Krankheiten (Gesundheitsuntersuchungs-Richtlinie) [online]. [Zugriff: 31.03.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2383/GU-RL_2020-11-20_iK-2021-02-12.pdf.
8. Heßhaus M (Ed). Medizinrecht³. München: C.H.Beck; 2018.
9. Knauer C, Brose J (Ed). Medizinrecht³. München: C.H.Beck; 2018.
10. Nebendahl M (Ed). Medizinrecht³. München: C.H.Beck; 2018.
11. Pachinger M, Beham G. Datenschutz-Audit. LexisNexis ARD ORAC; 2020.
12. Scholz K (Ed). Medizinrecht³. München: C.H.Beck; 2018.
13. Spickhoff A (Ed). Medizinrecht³. München: C.H.Beck; 2018.
14. Trenk-Hinterberger P (Ed). Medizinrecht³. München: C.H.Beck; 2018.
15. Wybitul T. Handbuch EU-Datenschutz-Grundverordnung. Frankfurt am Main: Fachmedien Recht und Wirtschaft; 2017.
16. Zok K. Private Zusatzleistungen in der Arztpraxis - Ergebnisse einer bundesweiten Repräsentativ-Umfrage unter gesetzlich Versicherten Wissenschaftliches Institut der AOK (WidO), 2019; 16 (1): 1-12.

A10.4.4 Liste der eingeschlossenen Publikationen zu organisatorischen Aspekten

1. Die PVS. [Zugriff: 02.04.2021]. URL: <https://www.pvs-se.de/>.
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). [Zugriff: 02.04.2021]. URL: <https://www.kbv.de/html/13259.php?sr=relevance&stp=fulltext&q=Vitamin+D&s=Suchen>.
3. Lebensmittelverband Deutschland. Markt für Nahrungsergänzungsmittel in Deutschland [online]. [Zugriff: 31.03.2021]. URL: <https://www.lebensmittelverband.de/de/verband/organisation/arbeitskreis-nahrungsergaenzungsmittel-ak-nem/20181029-zahlen-nahrungsergaenzungsmittel-markt-2018>.
4. Rote Liste. Vitamin D3 Tabletten [online]. [Zugriff: 02.04.2021]. URL: <https://www.rote-liste.de/suche/paep/3847/VIGANTOL%C2%AE%20500%20I.E.%2F-1000%20I.E.%20Vitamin%20D3%20Tabletten>.
5. Rote Liste. Vitamin B12 Tabletten [online]. [Zugriff: 02.04.2021]. URL: <https://www.rote-liste.de/suche/paep/1167/B12%20Ankermann%C2%AE%20C3%BCberzogene%20Tabletten>.
6. YouGov.de. Noch große Verbraucherbedenken bei Nahrungsergänzungsmitteln [online]. [Zugriff: 31.03.2021]. URL: <https://yougov.de/news/2018/10/25/noch-grosse-verbraucherbedenken-bei-nahrungserganz/>.

A11 Bewertung der Qualität der für die Nutzenbewertung berücksichtigten systematischen Übersichten aus der fokussierten Recherche

Die Bewertung der Qualität der Informationsbeschaffung erfolgte in Anlehnung an AMSTAR, Item 3 [206].

Tabelle 69: Bewertung der Informationsbeschaffung zur systematischen Übersicht Kahwati 2021

Kahwati 2021 [90]	Bewertung	Erläuterung
1. Wurden mindestens 2 verschiedene Informationsquellen durchsucht (z. B. bibliografische Datenbanken und Studienregister)?	Ja	bibliografische Datenbanken, Studienregister, Websuche, Sichten von Referenzlisten (SR und eingeschlossene Studien), Expert Review, öffentliche Stellungnahme
2. Wurden mindestens 2 verschiedene bibliografische Datenbanken durchsucht?	Ja	MEDLINE, Embase, Cochrane Library, National Institutes of Health (NIH) Research-Health Technology Assessment database und Health Services Research Project database
3. Werden Suchzeitraum oder Suchdatum genannt?	Ja	Grundlage ist der USPSTF Bericht aus 2014 [207,208] Update-Recherche: 1. Januar 2013 bis 12. März 2020 Referenzlisten von Artikeln, externe Experten und Surveillance der Literatur bis zum 30. November 2020.
4. Werden zumindest die wichtigsten Freitextbegriffe oder Schlagwörter der Suchstrategie genannt?	Ja	Darstellung der Suchstrategien im Anhang (Appendix B1)
Frage 1.–4. mit ja: umfassend; mindestens 1 Frage mit nein: fraglich	ja	Umfassend mit Einschränkung auf englischsprachige Publikationen
k. A.: keine Angabe		

A12 Suchstrategien

A12.1 Suchstrategien zur Nutzenbewertung

A12.1.1 Bibliografische Datenbanken

Suche nach systematischen Übersichten für Vitamin D und B12

1. MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

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

Es wurden folgende Filter übernommen:

- Systematische Übersicht: Wong [209] – 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	..l/ 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

Suche nach Primärstudien

Vitamin B12

1. MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) 1946 to December Week 1 2020
- Ovid MEDLINE(R) Daily Update December 09, 2020

Es wurden folgende Filter übernommen:

- RCT: Lefebvre [210] – Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2008 revision)
- Vergleichende non RCTs: Search filter with best specificity for controlled NRS (Ovid MEDLINE, adapted from PubMed) [211]

#	Searches
1	Vitamin B12/
2	(vitamin* and (b adj1 "12")).ti,ab.
3	(vitamin* and b12).ti,ab.
4	or/1-3
5	(screening* or screened*).mp.
6	(prevent* or supplement* or deficien* or insufficien*).mp.
7	randomized controlled trial.pt.
8	controlled clinical trial.pt.
9	randomized.ab.
10	placebo.ab.
11	clinical trial as topic/
12	randomly.ab.
13	trial.ti.
14	or/7-13
15	exp animals/ not humans.sh.
16	14 not 15
17	exp epidemiologic studies/ or exp clinical trial/ or comparative study/
18	((control and study) or program).mp.
19	or/17-18
20	and/4,6,16
21	4 and 5 and (16 or 19)
22	or/20-21
23	(animals/ not humans/) or comment/ or editorial/ or exp review/ or meta analysis/ or consensus/ or exp guideline/
24	hi.fs. or case report.mp.
25	or/23-24
26	22 not 25
27	26 not ((infan* or child*).mp. or (gestation* or fetal or pregnancy).tw.)
28	27 and (english or german).lg.

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations 1946 to December 11, 2020
- Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print December 11, 2020

#	Searches
1	(vitamin* and (b adj1 "12")).ti,ab.
2	(vitamin* and b12).ti,ab.
3	or/1-2
4	(screening* or screened*).mp.
5	(prevent* or supplement* or deficien* or insufficien*).mp.
6	(clinical trial* or random* or placebo).ti,ab.
7	trial.ti.
8	or/6-7
9	exp epidemiologic studies/ or exp clinical trial/ or comparative study/
10	((control and study) or program).mp.
11	or/9-10
12	3 and 4 and (8 or 11)
13	and/3,5,8
14	or/12-13
15	(animals/ not humans/) or comment/ or editorial/ or exp review/ or meta analysis/ or consensus/ or exp guideline/
16	hi.fs. or case report.mp.
17	or/15-16
18	14 not 17
19	18 not ((infan* or child*).mp. or (gestation* or fetal or pregnancy).tw.)
20	19 and (english or german).lg.

2. Embase

Suchoberfläche: Ovid

- Embase 1974 to 2020 December 11

Es wurden folgende Filter übernommen:

- RCT: Wong [209] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity

#	Searches
1	*Cyanocobalamin/
2	(vitamin* and (b adj1 "12")).ti,ab.
3	(vitamin* and b12).ti,ab.
4	or/1-3
5	(screening* or screened*).mp.
6	(prevent* or supplement* or deficien* or insufficien*).mp.
7	or/5-6
8	(random* or double-blind*).tw.
9	placebo*.mp.
10	or/8-9
11	and/4,7,10
12	11 not ((infan* or child*).mp. or (gestation* or fetal or pregnancy).tw.)
13	12 not medline.cr.
14	13 not (exp animal/ not exp human/)
15	14 not (Conference Abstract or Conference Review or Editorial).pt.
16	15 and (english or german).lg.

3. The Cochrane Library

Suchoberfläche: Wiley

- Cochrane Central Register of Controlled Trials Issue 12 of 12, December 2020

ID	Search
#1	[mh ^"Vitamin B12"]
#2	(vitamin* and (b NEAR/1 "12")):ti,ab
#3	(vitamin* and b12):ti,ab
#4	#1 or #2 or #3
#5	(screening* or screened*):ti,ab
#6	prevent* or supplement* or deficient* or insufficien*
#7	#5 OR #6
#8	#4 AND #7
#9	#8 not ((infan* or child*) or (gestation* or fetal or pregnancy):ab,ti)
#10	#9 not (*clinicaltrial*gov* or *who*trialssearch* or *clinicaltrialsregister*eu* or *anzctr*org*au* or *trialregister*nl* or *irct*ir* or *isrctn* or *controlled*trials*com* or *drks*de*):so
#11	#10 not ((language next (afr or ara or aze or bos or bul or car or cat or chi or cze or dan or dut or es or est or fin or fre or gre or heb or hrv or hun or ice or ira or ita or jpn or ko or kor or lit or nor or peo or per or pol or por or pt or rom or rum or rus or slo or slv or spa or srp or swe or tha or tur or ukr or urd or uzb)) not (language near/2 (en or eng or english or ger or german or mul or unknown))) in Trials

Vitamin D – Update Recherche**1. MEDLINE**

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) 1946 to February 17, 2021

Es wurden folgende Filter übernommen:

- RCT: Lefebvre [210] – Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2008 revision)
- Vergleichende non RCTs: Search filter with best specificity for controlled NRS (Ovid MEDLINE, adapted from PubMed) [211]

#	Searches
1	exp vitamin D/
2	(vitamin* adj1 (d or d3)).ti,ab.
3	or/1-2
4	(screening* or screened*).mp.
5	(prevent* or supplement* or deficient* or insufficien*).mp.
6	randomized controlled trial.pt.
7	controlled clinical trial.pt.
8	randomized.ab.
9	placebo.ab.
10	clinical trial as topic/
11	randomly.ab.
12	trial.ti.
13	or/6-12
14	exp animals/ not humans.sh.
15	13 not 14
16	exp epidemiologic studies/ or exp clinical trial/ or comparative study/
17	((control and study) or program).mp.
18	or/16-17
19	and/3,5,15
20	3 and 4 and (15 or 18)
21	or/19-20
22	(animals/ not humans/) or comment/ or editorial/ or exp review/ or meta analysis/ or consensus/ or exp guideline/
23	hi.fs. or case report.mp.
24	or/22-23
25	21 not 24
26	25 not ((infan* or child*).mp. or (gestation* or fetal or pregnancy).tw.)
27	26 and (english or german).lg.
28	27 and 20200301:3000.(dt).

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print and In-Process & Other Non-Indexed Citations
February 17, 2021

#	Searches
1	(vitamin* adj1 (d or d3)).ti,ab.
2	(screening* or screened*).mp.
3	(randomized or placebo).ti,ab.
4	exp epidemiologic studies/ or exp clinical trial/ or comparative study/
5	((control and study) or program).mp.
6	or/4-5
7	1 and 2 and (3 or 6)
8	(animals/ not humans/) or comment/ or editorial/ or exp review/ or meta analysis/ or consensus/ or exp guideline/
9	hi.fs. or case report.mp.
10	or/8-9
11	7 not 10
12	11 not ((infan* or child*).mp. or (gestation* or fetal or pregnancy).tw.)
13	12 and (english or german).lg.
14	13 and 20200301:3000.(dt).

2. Pubmed*Suchoberfläche: NLM*

Search number	Query
1	(vitamin d AND treatment) AND (Therapy/Narrow[filter])
2	#1 NOT medline[sb]
3	#2 AND 2020/03/01:2021/12/31[edat]

A12.1.2 Studienregister

Vitamin B12

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Advanced Search

Suchstrategie
(screening OR screened OR prevention OR prevent OR deficiency OR insufficiency OR supplementation OR supplement) AND NOT (infant OR gestation OR fetal OR pregnancy) AND AREA[InterventionSearch] EXPAND[Concept] "Vitamin B12"

2. EU Clinical Trials Register

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
(screen* OR prevent* OR supplement* OR deficienc* OR insufficienc*) AND (Vitamin B12)

3. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

Anbieter: *World Health Organization*

- URL: <http://apps.who.int/trialsearch>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

Suchstrategie
screen* AND Vitamin B12 OR prevent* AND Vitamin B12 OR deficienc* AND Vitamin B12 OR insufficienc* AND Vitamin B12 OR supplement* AND Vitamin B12 (Without Synonyms)

Vitamin D

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: U.S. National Institutes of Health

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Advanced Search

Suchstrategie
(AREA[ConditionSearch] Vitamin D deficiency OR AREA[InterventionSearch] (Vitamin D supplement OR Vitamin D supplementation)) AND NOT (infant OR gestation OR fetal OR pregnancy) AND AREA[StudyType] EXPAND[Term] COVER[FullMatch] "Interventional" AND AREA[StudyFirstPostDate] EXPAND[Term] RANGE[01/01/2020, MAX]
EXPAND[Concept] "Vitamin D" AND (screening OR screened) AND NOT (infant OR gestation OR fetal OR pregnancy) AND AREA[StudyFirstPostDate] EXPAND[Term] RANGE[01/01/2020, MAX]

A12.2 Suchstrategien zur gesundheitsökonomische Bewertung**A12.3 Bibliografischen Datenbanken****1. MEDLINE***Suchoberfläche: Ovid*

- Ovid MEDLINE(R) ALL 1946 to December 01, 2020

Es wurde folgender Filter übernommen:

- Gesundheitsökonomische Evaluation: Glanville [212] – Emory University (Grady) filter

#	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* and b12).ti,ab.
6	(vitamin* adj1 b).ab,ti.
7	or/1-6
8	(screening* or screened* or test*).mp.
9	(economic\$ or cost\$).ti.
10	cost benefit analysis/
11	treatment outcome/ and ec.fs.
12	or/9-11
13	12 not ((animals/ not humans/) or letter.pt.)
14	and/7-8,13
15	14 not (comment or editorial).pt.
16	15 and (english or german).lg.

2. Embase

Suchoberfläche: Ovid

- Embase 1974 to 2020 December 01

Es wurden folgende Filter übernommen:

- Gesundheitsökonomische Evaluation: Glanville [212] – Embase G

#	Searches
1	exp *vitamin d/
2	(vitamin* adj1 (d or d3)).ti,ab.
3	*Cyanocobalamin/
4	(vitamin* and (b adj1 "12")).ti,ab.
5	(vitamin* and b12).ti,ab.
6	(vitamin* adj1 b).ab,ti.
7	or/1-6
8	(screening* or screened* or test*).mp.
9	(Cost adj effectiveness).ab.
10	(Cost adj effectiveness).ti.
11	(Life adj years).ab.
12	(Life adj year).ab.
13	Qaly.ab.
14	(Cost or costs).ab. and Controlled Study/
15	(Cost and costs).ab.
16	or/9-15
17	and/7-8,16
18	17 not medline.cr.
19	18 not (exp animal/ not exp human/)
20	19 not (Conference Abstract or Conference Review or Editorial).pt.
21	20 and (english or german).lg.

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]) AND (screen* OR test*))

A13 Einladung und Themenleitfaden für Interviews mit Bürgerinnen und Bürgern

A13.1 Einladung für Interviews mit Bürgerinnen und Bürgern

Sehr geehrte Damen und Herren!

Wir möchten Sie einladen, an einem wissenschaftlichen Interview teilzunehmen und uns zu helfen, Wissenschaft und Gesundheitsversorgung patientenorientiert zu gestalten.

Worum geht es?

Bürger und Bürgerinnen haben die regelmäßige Bestimmung der Vitamin-B12- und Vitamin-D-Werte im Blut als ein wichtiges Thema für die Gesundheitsversorgung identifiziert. Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG, Deutschland) hat nun das Department für Evidenzbasierte Medizin und Evaluation (Donau-Universität Krems) beauftragt, Forschungsergebnisse zum Thema zusammenzufassen und zu bewerten.

Unser Forschungsteam möchte sichergehen, dass wir bei der Bearbeitung alle Aspekte zu diesem Thema untersuchen, die für Bürger und Bürgerinnen wirklich relevant sind. Dazu möchten wir Interviews mit Personen führen, die ihre Vitamin-B12- und Vitamin-D-Blutwerte bestimmen lassen würden oder bereits bestimmen haben lassen.

Wie läuft das ab?

Wir laden Sie herzlich zu einem Gespräch mit uns ein. Bei diesem Gespräch möchten wir von Ihnen wissen warum Sie die Bestimmung von Vitamin B12 oder Vitamin D machen lassen und was Sie sich dadurch erhoffen. Das Gespräch wird telefonisch durchgeführt und ca. 30 Minuten dauern. Ihre Angaben werden absolut vertraulich behandelt und anonymisiert.

Wir würden uns sehr freuen, wenn Sie bereit wären mit uns ein Gespräch zu führen über die aus Ihrer Sicht wichtigsten Aspekte zur Bestimmung von Vitamin B12 und Vitamin D.

Bei Interesse nutzen Sie bitte das beiliegende Formular, um in der Ordination Ihre Kontaktdaten zu hinterlassen. Wir kontaktieren Sie dann einmalig für einen Termin. Ihr Aufwand würde in Form eines 50-Euro-Sodexo Gutscheins erstattet werden.

Herzliche Grüße

Dr. Gernot Wagner

im Namen des Forschungsteams

A13.2 Themenleitfaden für Interviews mit Bürgerinnen und Bürgern

Begrüßung und Überblick

- Vorstellung von Person und Projekt
- Ablauf des Interviews erläutern
- Verarbeitung der Daten und Datenschutz erläutern
- Haben Sie noch Fragen zum Interview und zum Ablauf?

Themen

Es geht um die Früherkennung eines Vitamin-B12- und/oder Vitamin-D-Mangels durch regelmäßige Bestimmung der Blutwerte, auch Screening genannt.

Einstieg:

- Für wie wichtig halten Sie Vitamine für die Gesundheit?
- Was wissen Sie über Vitamin B12 und einen Mangel an Vitamin B12?
- Was wissen Sie über Vitamin D und einen Mangel an Vitamin D?

Gründe für die Teilnahme an einem Screening:

Haben Sie schon von einem Screening auf einen Vitamin-B12- und/oder Vitamin-D-Mangel gehört oder dieses Screening durchführen lassen? (Falls nein: Haben Sie schon einmal an einem Screening teilgenommen?)

- Was hat Sie motiviert? (z. B. Familie, Medien)
 - Wie sind sie darauf gekommen?
- Was wären Ihrer Meinung nach die Vorteile dieser Bestimmung?
 - Was ist für Sie der Vorteil gegenüber der Einnahme von Nahrungsergänzungsmitteln ohne Bestimmung?
- Denken Sie, eine Bestimmung könnte Nachteile haben?
 - Wenn ja, welche? Wenn nein, warum nicht?

Was erwarten oder erhoffen Sie sich von einem Screening auf einen Vitamin-B12- und/oder Vitamin-D-Mangel in Bezug auf Ihre Gesundheit?

- Welche Ängste und Befürchtungen verbinden Sie damit?
- Wie würden Sie auf unerwartete, negative Ergebnisse reagieren?
- Wie würden Sie auf unerwartete, positive Ergebnisse reagieren?
- Würde sich für Sie durch das Screening bzw. dessen Ergebnis etwas verändern?

Besonders ältere Menschen haben ein höheres Risiko, einen Vitamin-B12-und/oder Vitamin-D-Mangel zu entwickeln.

- Denken Sie, es wäre sinnvoll, bei allen älteren Menschen eine Bestimmung durchzuführen?
 - Warum?

Abschluss

Gibt es aus Ihrer Sicht noch etwas, das für Sie wichtig ist, jetzt aber noch nicht besprochen wurde?

Verabschiedung

Vielen Dank dafür, dass Sie sich Zeit genommen haben und Ihre Meinung/Erfahrung mit mir geteilt haben. Falls Sie noch Fragen haben, können Sie sich gerne bei uns melden.

A14 Offenlegung von Beziehungen der externen Sachverständigen und der Reviewerin

Im Folgenden sind die Beziehungen der externen Sachverständigen und der Reviewerin zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“ mit Stand 03/2020. Das aktuelle Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen finden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Externe Sachverständige

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Hangel, Nora	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Harlfinger, Julia	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Kallab, Stephan	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein	Ja
Nussbaumer-Streit, Barbara	Nein	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein	Ja
Smeikal, Michael	Ja	Ja	Ja	Nein	Ja	Nein	Nein
Sommer, Isolde	Nein	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein	Ja
Sroczynski, Gaby	Ja	Ja	Nein	Ja	Nein	Nein	Ja
Titscher, Viktoria	Nein	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein	Ja
Wagner, Gernot	Nein	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein	Ja

Reviewerin

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Glechner, Anna	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ (Version 03/2020) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer

Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?