

Vitamin-D-Einnahme

Evidenzbericht zur S3-Leitlinie Beratung zur Vitamin D Substitution

A horizontal bar composed of 18 colored segments in various shades of blue and grey. A dark blue segment in the middle contains the text 'EVIDENZBERICHT' in white, uppercase letters.

EVIDENZBERICHT

Projekt: V23-01A

Version: 1.0

Stand: 16.06.2023

IQWiG-Berichte – Nr. 1577

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Vitamin-D-Einnahme – Evidenzbericht zur S3-Leitlinie Beratung zur Vitamin D Substitution

Auftraggeber

Bundesministerium für Gesundheit

Datum des Auftrags

18.01.2023

Interne Projektnummer

V23-01A

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: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Dieser Bericht wurde ohne die Beteiligung externer Sachverständiger erstellt.

Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Julia Gowik
- David Endres
- Claudia Kapp
- Fabian Lotz
- Claudia Mischke
- Andrea Tasar

Schlagwörter

Vitamin D, Systematische Übersicht

Keywords

Vitamin D, Systematic Review

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abbildungsverzeichnis	vi
Abkürzungsverzeichnis.....	vii
1 Hintergrund.....	1
2 Fragestellung.....	2
3 Projektverlauf.....	3
3.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts	3
3.2 Spezifizierungen und Änderungen im Projektverlauf.....	3
4 Methodik gemäß Projektskizze	4
4.1 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss	4
4.1.1 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen	5
4.2 Informationsbeschaffung.....	5
4.2.1 Fokussierte Informationsbeschaffung von systematischen Übersichten	5
4.2.2 Fokussierte Informationsbeschaffung von Studien	5
4.2.3 Anwendung von Limitierungen auf Datenbankebene	6
4.2.4 Selektion relevanter Studien	7
4.3 Informationsdarstellung und Synthese.....	7
4.3.1 Darstellung der Einzelstudien.....	7
4.3.2 Bewertung der Studienlimitationen (Verzerrungspotenzial).....	9
4.3.3 Metaanalysen	10
4.3.4 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	11
4.3.5 Bewertung der Qualität der Evidenz	11
4.3.5.1 Abwertung der Qualität der Evidenz	12
4.3.5.2 Aufwertung der Qualität der Evidenz	14
5 Ergebnisse	15
5.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung	15
5.2 Charakteristika der für die Evidenzdarstellung berücksichtigten Studien	17
5.3 Übersicht der Endpunkte	28
5.4 Ergebnisse zu Endpunkten	30
5.4.1 Ergebnisse zum kritischen Endpunkt Knochenbrüche	30

5.4.2	Ergebnisse zum kritischen Endpunkt Infektionserkrankungen (Infektionen der Atemwege, COVID-19)	31
5.4.3	Ergebnisse zum kritischen Endpunkt Organschäden	33
5.4.4	Ergebnisse zum kritischen Endpunkt Toxizität (inklusive Hyperkalzämie mit ärztlicher Behandlung)	34
5.4.5	Ergebnisse zum wichtigen Endpunkt Depressionen	35
5.4.5.1	Metaanalyse.....	36
6	Anmerkungen zu den Ergebnissen	37
6.1	Zusammenfassung der Ergebnisse	37
6.2	Anmerkungen zu den Ergebnissen	38
7	Literatur	39
8	Studienlisten	44
8.1	Liste der identifizierten systematischen Übersichten.....	44
8.2	Liste der ausgeschlossenen Publikationen mit Ausschlussgründen	45
Anhang A	Bewertung der Qualität der Informationsbeschaffung der Basis-SÜ(s) aus der fokussierten Recherche	52
Anhang B	Bewertung der Studienlimitationen	53
Anhang C	Suchstrategien	54
C.1	Bibliografische Datenbanken	54
C.2	Studienregister	56

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss.....	4
Tabelle 2: Berücksichtigte systematische Übersichten.....	15
Tabelle 3: Studienpool der eingeschlossenen Studien	17
Tabelle 4: Charakteristika der in die Evidenzdarstellung eingeschlossenen Studien	19
Tabelle 5: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien.....	21
Tabelle 6: Ein- / Ausschlusskriterien für Personen in den Studien	24
Tabelle 7: Charakterisierung der Studienpopulationen.....	26
Tabelle 8: Matrix der einbezogenen Endpunkte.....	29
Tabelle 9: Evidenzprofil für den Vergleich Vitamin D vs. Placebo für den kritischen Endpunkt Knochenbrüche	30
Tabelle 10: Evidenzprofil für den Vergleich Vitamin D vs. Placebo für den kritischen Endpunkt Infektionserkrankungen (Infektionen der Atemwege, COVID-19) – binäre Daten	31
Tabelle 11: Evidenzprofil für den Vergleich Vitamin D vs. Placebo für den kritischen Endpunkt Infektionserkrankungen (Infektionen der Atemwege, COVID-19) – stetige Daten	32
Tabelle 12: Evidenzprofil für den Vergleich Vitamin D vs. Placebo für den kritischen Endpunkt Organschäden	33
Tabelle 13: Evidenzprofil für den Vergleich Vitamin D vs. Placebo für den kritischen Endpunkt Toxizität.....	34
Tabelle 14: Evidenzprofil für den Vergleich Vitamin D vs. Placebo für den wichtigen Endpunkt Depressionen	35
Tabelle 15: Bewertung der Informationsbeschaffung zur systematischen Übersicht Kahwati 2021	52
Tabelle 16: Studienlimitationen zum Endpunkt Knochenbrüche	53
Tabelle 17: Studienlimitationen zum Endpunkt Infektionserkrankungen (Infektionen der Atemwege, COVID-19).....	53
Tabelle 18: Studienlimitationen zum Endpunkt Depressionen	53

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Ergebnis der Informationsbeschaffung	16
Abbildung 2: Metaanalyse zu depressiven Symptomen (erhoben mit dem Beck- Depressions-Inventar [BDI] und der Center for Epidemiologic Studies Depression Scale [CESD]), Vitamin D vs. Placebo; Effektmaß: Hedges' g.....	36

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AHRQ	Agency for Healthcare Research and Quality
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BMI	Body-Mass-Index
DEGAM	Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e. V.
CABG	koronare Bypassoperation
COVID-19	Coronavirus-Erkrankung
DVG	Digitale-Versorgung-Gesetz
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HDI	Human Development Index
HTA	Health Technology Assessment
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
KI	Konfidenzintervall
MACE	Major adverse cardiovascular Events (schwere kardiovaskuläre Ereignisse)
MWD	Mittelwertdifferenz
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
PCI	perkutane koronare Intervention
PICO	Population, Intervention, Comparison, Outcome
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RD	absolute Risikodifferenz
SARS-CoV-2	Severe acute respiratory Syndrome Coronavirus Type 2
SMD	Standardized Mean Difference (standardisierte Mittelwertdifferenz)
SÜ	systematische Übersicht

1 Hintergrund

Auf Basis des Digitale-Versorgung-Gesetzes (DVG) kann die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF) dem Bundesministerium für Gesundheit (BMG) Leitlinien vorschlagen, bei denen das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) gemäß SGB V (§§ 139a Abs. 3 Nr. 3, 139b Abs. 6) deren Entwicklung oder Aktualisierung mit Evidenzrecherchen unterstützen soll [1].

Der vorliegende Auftrag umfasst die Beantwortung einer Fragestellung zur Entwicklung der interdisziplinären S3-Leitlinie „Beratung zur Vitamin D Substitution“ (Registernummer der AWMF: 053-056) [2].

2 Fragestellung

Ziel des Evidenzberichts ist die Darstellung der Evidenz bezüglich der Effekte einer Vitamin-D-Einnahme im Vergleich zu keiner Einnahme oder Placebo bei gesunden, symptomfreien, nicht schwangeren und nicht postmenopausalen Personen im Alter von 18 bis 49 Jahren.

3 Projektverlauf

3.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts

Das IQWiG wurde am 18.01.2023 vom BMG beauftragt, die Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e.V. (DEGAM) bei der Entwicklung einer interdisziplinären S3-Leitlinie „Beratung zur Vitamin D Substitution“ (Registernummer der AWMF: 053-056) [2] zu unterstützen.

Insgesamt wurde 1 Population-Intervention-Comparison-Outcome(PICO)-Frage von der Leitliniengruppe in Abstimmung mit Patientenvertreterinnen und -vertretern und mit Beratung durch die AWMF formuliert, zu denen das IQWiG auf Basis einer mit der Leitlinienkoordination abgestimmten Projektskizze einen Evidenzbericht erstellt. Die Projektbearbeitung im IQWiG begann mit dem Kick-off-Treffen, an dem die Leitlinienkoordination, eine Ansprechperson der AWMF und Ansprechpersonen des IQWiG teilnahmen. Das Kick-off-Treffen hat am 22.02.2023 stattgefunden. Der Evidenzbericht wurde an die Leitlinienkoordination sowie an die zuständige Ansprechperson für die Leitlinie bei der AWMF sowie an das BMG übermittelt.

Nach Abschluss des Evidenzberichts für diesen Auftrag wird dieser an die Gremien des IQWiG und das BMG übermittelt sowie 4 Wochen später auf der Website des IQWiG veröffentlicht.

3.2 Spezifizierungen und Änderungen im Projektverlauf

Es ergab sich folgende Ergänzung im Evidenzbericht:

- Spezifizierung 1: Gemäß der Auftragsfragestellung wurde das Einschlusskriterium E8 Setting bei der Selektion der Primärstudien und Registereinträge angewendet. Eingeschlossen wurden demnach Studien, die in Ländern durchgeführt wurden, deren primärmedizinische Versorgung der Kategorie „very high“ (Indexwert > 0,8) im Human Development Index (HDI) zugeordnet sind oder deren Versorgung Deutschland gleichzustellen ist.

4 Methodik gemäß Projektskizze

Die folgenden Abschnitte geben den Wortlaut der Berichtsmethodik aus der Projektskizze wieder. Über diese Methodik hinausgehende Spezifizierungen oder Änderungen der Methoden im Projektverlauf werden in Abschnitt 3.2 erläutert. Im folgenden Text wird an den entsprechenden Stellen auf diesen Abschnitt verwiesen.

Die PICO-Fragestellung wird durch die Darstellung von Evidenzprofilen beantwortet. Die Erstellung der Evidenzprofile erfolgt auf Grundlage der methodischen Vorgaben von Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) [3] und ist konform zu den Allgemeinen Methoden [4]. Das PICO-Schema wurde von der Leitliniengruppe zur interdisziplinären S3-Leitlinie „Beratung zur Vitamin D Substitution“ (Registernummer der AWMF: 053-056) [2] festgelegt.

4.1 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss

In der folgenden Tabelle 1 sind die Kriterien aufgelistet, die Studien erfüllen müssen, um in den Studienpool eingeschlossen zu werden.

Tabelle 1: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss

Einschlusskriterien	
E1	Population: gesunde, nicht schwangere und nicht postmenopausale Personen im Alter von 18 bis 49 Jahren ohne klinische Symptome eines Vitamin-D-Mangels
E2	Prüfintervention: orale Vitamin-D-Einnahme mit und ohne Kalzium jeglicher Behandlungsdauer und Dosis
E3	Vergleichsintervention: keine Einnahme oder Placebo
E4	kritische Endpunkte: 1. Gesamtmortalität 2. Knochenbrüche 3. schwere kardiovaskuläre Ereignisse (MACE) ^a 4. Krebserkrankungen 5. Infektionserkrankungen (Infektionen der Atemwege, COVID-19) 6. Organschäden (Leberschäden, Nierenschäden) 7. Toxizität (inklusive Hyperkalzämie mit ärztlicher Behandlung) wichtige Endpunkte: 8. Stürze 9. Depressionen 10. sonstige Infektionserkrankungen 11. kardiale Revaskularisation (PCI oder CABG) 12. akute Notfälle mit Krankenhausbehandlung Bei mehr als 7 Endpunkten sind kritische Endpunkte den wichtigen Endpunkten vorzuziehen.
E5	Studientyp: RCTs
E6	Publikationssprache: Deutsch oder Englisch
E7	Vollpublikation verfügbar ^b
<p>a. Es werden Kombinationen aus Ereignissen mit einem vergleichbaren Schweregrad bevorzugt. Zudem müssen die Ergebnisse der Komponenten des kombinierten Endpunkts berichtet sein. b. Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Studienbericht gemäß ICH E3 [5] oder ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des CONSORT-Statements [6] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zur Studienmethodik und zu den Studienergebnissen nicht vertraulich sind.</p> <p>CABG: koronare Bypassoperation; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; COVID: Coronavirus-Erkrankung; ICH: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; MACE: schwere kardiovaskuläre Ereignisse; PCI: perkutane koronare Intervention; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>	

(Zu diesem Vorgehen gab es eine Ergänzung im Evidenzbericht, siehe Abschnitt 3.2).

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

Für die Einschlusskriterien E1 (Population), E2 (Prüfintervention, bezogen auf die Interventionsgruppe der Studie) und E3 (Vergleichsintervention, bezogen auf die Vergleichsgruppe der Studie) reicht es aus, wenn bei ca. 80 % der eingeschlossenen Personen diese Kriterien erfüllt sind. Liegen für solche Studien Subgruppenanalysen für Personen vor, die die Einschlusskriterien erfüllen, wird auf diese Analysen zurückgegriffen. Studien, bei denen die Einschlusskriterien E1, E2 und E3 bei weniger als ca. 80 % erfüllt sind, können ggf. für die Evidenzdarstellung unberücksichtigt bleiben.

4.2 Informationsbeschaffung

4.2.1 Fokussierte Informationsbeschaffung von systematischen Übersichten

Parallel zur Erstellung der Projektskizze erfolgte eine Recherche nach systematischen Übersichten (SÜs) in MEDLINE (umfasst auch die Cochrane Database of Systematic Reviews), der International Health Technology Assessment (HTA) Database sowie auf den Websites des National Institute for Health and Care Excellence (NICE), der Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) und des IQWiG.

Die Suche fand am 02.03.2023 statt. Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Anhang C.

Die Selektion erfolgte durch 1 Person und wurde anschließend von einer 2. Person überprüft. Diskrepanzen wurden durch Diskussion zwischen den beiden aufgelöst.

Es wird geprüft, ob mindestens 1 hochwertige und aktuelle SÜ infrage kommt, deren Informationsbeschaffung als Grundlage für die Evidenzdarstellung verwendet werden kann (im Folgenden: Basis-SÜ). Dafür erfolgt eine Bewertung der Qualität der Informationsbeschaffung dieser SÜ(s). Kann mindestens 1 diesbezüglich hochwertige und aktuelle Basis-SÜ identifiziert werden, werden die zugrunde liegenden Studien bzw. Dokumente von 1 Person auf deren Relevanz für die vorliegende Evidenzdarstellung geprüft und das Ergebnis von einer 2. Person überprüft. Bewertungen der eingeschlossenen Studien oder die Datenextraktion werden nicht übernommen.

Die finale Entscheidung, ob und wenn ja welche SÜ(s) als Basis-SÜ(s) für die Evidenzdarstellung herangezogen werden, erfolgt nach Fertigstellung der Projektskizze anhand der darin festgelegten Kriterien. In jedem Fall werden die Referenzlisten der identifizierten SÜ(s) hinsichtlich relevanter Primärstudien gesichtet (siehe Abschnitt 4.2.2).

4.2.2 Fokussierte Informationsbeschaffung von Studien

Für den Fall, dass mindestens 1 SÜ als Basis-SÜ für die Informationsbeschaffung des Evidenzberichts verwendet werden kann (siehe Abschnitt 4.2.1), 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 bzw. Dokumenten für den nicht von der Übersicht abgedeckten Zeitraum. Gegebenenfalls wird auf eine ergänzende fokussierte Informationsbeschaffung von Studien ganz verzichtet.

Für den Fall, dass keine Basis-SÜ identifiziert werden kann, findet eine systematische Recherche für den gesamten relevanten Zeitraum statt.

Folgende primäre und weitere Informationsquellen sowie Suchtechniken werden dabei berücksichtigt:

Primäre Informationsquellen

- bibliografische Datenbanken
 - MEDLINE
 - ggf. Cochrane Central Register of Controlled Trials
- Studienregister (es erfolgt eine Einschränkung auf Studienergebnisse)
 - U.S. National Institutes of Health. ClinicalTrials.gov
 - ggf. World Health Organization. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

Weitere Informationsquellen und Suchtechniken

- Anwendung weiterer Suchtechniken
 - Sichten von Referenzlisten identifizierter SÜs
 - Identifizieren von Studienregistereinträgen zu eingeschlossenen Studien

4.2.3 Anwendung von Limitierungen auf Datenbankebene

Fokussierte Informationsbeschaffung von SÜs

Die Suchen wurden auf das Publikationsdatum ab Januar 2020 eingeschränkt. Die MEDLINE-Suchstrategie enthält Limitierungen auf deutsch- und englischsprachige Publikationen [4] sowie auf Humanstudien.

Fokussierte Informationsbeschaffung von Studien

Sollte die Informationsbeschaffung auf Grundlage einer Basis-SÜ erfolgen, wird eine entsprechende zeitliche Einschränkung in Betracht gezogen (siehe Abschnitt 4.2.2). Mit der MEDLINE-Suchstrategie werden folgende Publikationstypen ausgeschlossen: Kommentare und Editorials, da diese i. d. R. keine Studien enthalten [7]. Außerdem enthalten die Suchstrategien Limitierungen auf deutsch- und englischsprachige Publikationen [4] sowie auf

Humanstudien (MEDLINE). In der Cochrane Central Register of Controlled Trials Suche werden Einträge aus Studienregistern ausgeschlossen.

4.2.4 Selektion relevanter Studien

Selektion relevanter Studien bzw. Dokumente aus den Ergebnissen der bibliografischen Recherche

Duplikate werden mit Hilfe des Literaturverwaltungsprogrammes EndNote entfernt. 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 Einschlusskriterien (siehe Tabelle 1) bewertet. Als potenziell relevant erachtete Dokumente werden in einem 2. Schritt anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft. Beide Schritte erfolgen durch 2 Personen unabhängig voneinander. Diskrepanzen werden durch Diskussion zwischen den beiden aufgelöst.

Selektion relevanter Studien bzw. Dokumente aus weiteren Informationsquellen

Die Rechercheergebnisse aus den folgenden Informationsquellen werden von 1 Person auf Studien gesichtet:

- Studienregister
- Referenzlisten identifizierter SÜs

Die identifizierten Studien werden dann auf ihre Relevanz geprüft. Der gesamte Prozess wird anschließend von einer 2. Person überprüft. Diskrepanzen werden durch Diskussion zwischen den beiden aufgelöst.

4.3 Informationsdarstellung und Synthese

4.3.1 Darstellung der Einzelstudien

Alle für den Evidenzbericht notwendigen Informationen werden aus den Unterlagen zu den für die Evidenzdarstellung berücksichtigten Studien in standardisierte Tabellen extrahiert. Ergeben sich im Abgleich der Informationen aus unterschiedlichen Dokumenten zu einer Studie (aber auch aus multiplen Angaben zu einem Aspekt innerhalb eines Dokumentes selbst) Diskrepanzen, die auf die Interpretation der Ergebnisse erheblichen Einfluss haben könnten, wird dies an den entsprechenden Stellen des Berichts dargestellt.

Die Extraktion erfolgt durch 1 Person und wird von einer 2. Person auf Grundlage der Studien kontrolliert.

Die Ergebnisse zu den in den Studien berichteten kritischen und wichtigen Endpunkten werden im Bericht vergleichend dargestellt. Anhand inhaltlicher und methodischer Kriterien kann eine Auswahl der dargestellten Operationalisierungen zu den Endpunkten, für die

verwertbare Daten vorliegen, erfolgen. Hierbei erfolgt die Auswahl unter Berücksichtigung der Datenlage für den gesamten Evidenzbericht. Operationalisierungen aus qualitativ guten Studien und / oder Studien mit größeren Stichproben werden bevorzugt dargestellt. Werden in der überwiegenden Zahl der Studien Ergebnisse zu einer spezifischen Operationalisierung dargestellt, kann die Darstellung im Bericht darauf begrenzt werden. Werden in den Studien Auswertungen mittels verschiedener Modelle berichtet, die nicht metaanalytisch zusammengefasst werden können, kann die Darstellung auf eine Auswertungsart beschränkt werden. Es wird geprüft, ob die Ergebnisse, die nicht dargestellt werden, zu denen der ausgewählten Operationalisierung(en) bzw. Auswertung(en) passen.

Das Vorgehen zur Bewertung des Einflusses der Studienlimitationen auf die berichtsrelevanten Ergebnisse wird in Abschnitt 4.3.2 endpunktspezifisch pro Studie beschrieben. Nach dieser Bewertung werden die Informationen zu den ausgewählten Endpunkten in Evidenzprofilen zusammengeführt und analysiert [8]. Wenn möglich werden über die Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien hinaus die in den Abschnitten 4.3.3 bis 4.3.4 beschriebenen Verfahren eingesetzt.

Für binäre Daten wird als relative Effektschätzung primär das Odds Ratio (OR) herangezogen. Dabei wird im Fall von 0 Ereignissen in einem Studienarm bei der Berechnung von Effekt und Konfidenzintervall (KI) der Korrekturfaktor 0,5 in beiden Studienarmen verwendet. Für absolute Effekte wird vorrangig die absolute Risikodifferenz (RD) verwendet. Das Basisrisiko wird in der Regel durch den Median des Risikos der Vergleichsgruppe(n) der eingeschlossenen Einzelstudie(n) bestimmt. Auf Grundlage dieses angenommenen Basisrisikos werden mithilfe der relativen Gesamtschätzung der Metaanalyse das absolute Risiko in der Interventionsgruppe und die Risikodifferenz errechnet. Zur Abschätzung der quantitativen Ergebnisunsicherheit werden ergänzend die oberen und unteren KI-Grenzen der RD basierend auf den KI-Grenzen der relativen Gesamtschätzung der Metaanalyse berechnet. Wird keine Metaanalyse durchgeführt, erfolgt eine Berechnung der RD pro Studie durch die Risiken in den beiden Behandlungsgruppen; als zugehöriges KI wird standardmäßig dasjenige nach der Wilson-Score-Methode [9] angegeben. Sollte das Ergebnis des CSZ-Tests [10] qualitativ nicht zum Ergebnis des KI nach der Wilson-Score-Methode, sondern zum Wald-KI passen, wird dieses angegeben.

Für stetige Daten wird primär die Mittelwertdifferenz (MWD) herangezogen. Falls notwendig (z. B. wenn verschiedene Skalen gepoolt werden sollen oder dies zur Bewertung der Qualität der Evidenz benötigt wird), wird außerdem eine standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD, z. B. Hedges' g) angegeben.

Ergebnisse können ggf. im Evidenzbericht unberücksichtigt bleiben, wenn ein großer Anteil der in die Auswertung eigentlich einzuschließenden Personen nicht in der Auswertung

berücksichtigt worden ist. Für die Entscheidung hierüber wird sich an einem Anteil von ca. 70 % orientiert, der in der Auswertung mindestens berücksichtigt sein sollte.

Die Ergebnisse können ggf. auch dann unberücksichtigt bleiben, wenn der Unterschied der Anteile nicht berücksichtigter Personen zwischen den Gruppen sehr groß ist. Als Orientierung für die Entscheidung dient ein Unterschied von mehr als 15 Prozentpunkten.

4.3.2 Bewertung der Studienlimitationen (Verzerrungspotenzial)

Der Einfluss möglicher Studienlimitationen auf die Ergebnisse wird zunächst endpunktspezifisch pro Studie insbesondere anhand der unten aufgeführten Kriterien bewertet. Dazu erfolgt jeweils eine Bewertung mit „adäquat“, „unklar“ oder „nicht adäquat“. Die Voraussetzungen für eine Bewertung mit „adäquat“ sowie wesentliche Aspekte, welche zu einer Bewertung mit „nicht adäquat“ führen können, werden im Folgenden erläutert. Eine Bewertung mit „unklar“ erfolgt grundsätzlich dann, wenn keine bzw. keine ausreichenden Angaben zur adäquaten Bewertung zur Verfügung stehen.

Erzeugung der Randomisierungssequenz

Voraussetzung für eine Bewertung mit „adäquat“ ist, dass aus der Beschreibung der Studie hervorgeht, dass die Gruppenzuteilung rein zufällig erfolgte und die Erzeugung der Zuteilungssequenz beschrieben und geeignet ist. Die Antwortmöglichkeit „nicht adäquat“ besteht im Falle eines Evidenzberichts auf Basis von RCTs nicht, da die Studie in diesem Fall als nicht randomisierte Studie aufgefasst, ausgeschlossen und nicht weiter bewertet wird.

Verdeckung der Gruppenzuteilung

Voraussetzung für eine Bewertung mit „adäquat“ ist, dass aus der Beschreibung der Studie hervorgeht, dass die Zuteilung der Teilnehmerinnen und Teilnehmer in die verschiedenen Studiengruppen den Personen, die die Gruppenzuteilung veranlassen oder über den Einschluss der Teilnehmerinnen und Teilnehmer entscheiden, nicht bekannt ist. Die Antwortmöglichkeit „nicht adäquat“ besteht im Falle eines Evidenzberichts auf Basis von RCTs nicht, da die Studie in diesem Fall als nicht randomisierte Studie aufgefasst, ausgeschlossen und nicht weiter bewertet wird.

Verblindung

Voraussetzung für eine Bewertung mit „adäquat“ ist, dass alle zu verblindenden Personengruppen (Teilnehmerinnen und Teilnehmer, behandelnde Personen, endpunkterhebende Personen, Datenanalytistinnen und Datenanalytisten) jeweils explizit benannt und die Methode, die eine Verblindung gewährleistet, beschrieben und geeignet ist.

Umsetzung des Intention-to-treat(ITT)-Prinzips

Voraussetzung für eine Bewertung mit „adäquat“ ist, dass randomisierte Personen entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet und der Anteil der fehlenden Werte gering ist oder sie in geeigneter Weise berücksichtigt wurden. Regelmäßig erfolgt eine Bewertung mit „adäquat“, wenn der Anteil der nicht in der Auswertung berücksichtigten Personen insgesamt kleiner als 10 % oder der Unterschied der Anteile zwischen den Gruppen kleiner als 5 Prozentpunkte ist. Wurden fehlende Werte in geeigneter Weise berücksichtigt, hängt die Bewertung des Ergebnisses von vielen Aspekten ab: u. a. der Häufigkeit fehlender Werte, der Art des Auswertungsverfahrens oder der Gründe für das Auftreten fehlender Werte.

Ergebnisunabhängige Berichterstattung

Voraussetzung für eine Bewertung mit „adäquat“ ist, dass der Endpunkt gemäß einer prospektiven Planung (in der Regel im Studienregistereintrag) operationalisiert, erfasst und ausgewertet wird oder relevante Abweichungen von den Studienautorinnen und Studienautoren plausibel erklärt werden.

4.3.3 Metaanalysen

Die geschätzten Effekte und KIs aus den Studien werden mittels Forest Plots dargestellt. Die Heterogenität zwischen den Studien wird mithilfe des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität [11] 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 gemäß der Methode nach Knapp und Hartung. Ist das Konfidenzintervall nach Knapp-Hartung schmäler als das Konfidenzintervall nach DerSimonian-Laird, wird die Knapp-Hartung-Schätzung mit Ad-hoc-Varianzkorrektur weiter betrachtet. Ansonsten wird die Schätzung ohne Ad-hoc-Varianzkorrektur betrachtet. Die Schätzung des Heterogenitätsparameters erfolgt nach Paule-Mandel [12]. Als Ergebnis wird der gemeinsame Effekt mit Konfidenzintervall im Forest Plot dargestellt. Da die Heterogenität im Fall sehr weniger (2 bis 4) Studien nicht verlässlich geschätzt werden kann, wird im Fall von 2 Studien aus pragmatischen Gründen ein Modell mit festem Effekt verwendet, sofern keine deutlichen Gründe dagegen sprechen. Bei 3 und 4 Studien erfolgt vorzugsweise eine Metaanalyse nach der Methode von Knapp und Hartung, sofern das KI informativ ist und kein Widerspruch zu einer qualitativen Zusammenfassung besteht. Andernfalls wird ein Modell mit festem Effekt verwendet, wenn keine deutlichen Gründe dagegensprechen. Ist ein Modell mit festem Effekt nicht vertretbar, bleibt es bei der Schätzung nach Knapp und Hartung.

Ergibt der Heterogenitätstest ein statistisch signifikantes Ergebnis ($p < 0,05$), wird untersucht, welche Faktoren eine vorhandene Heterogenität möglicherweise verursachen. Dazu zählen methodische und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren. Falls vorhandene Heterogenität durch solche Faktoren zumindest zum Teil erklärt werden kann, so wird der

Studienpool nach diesen Faktoren aufgespaltet und die weiteren Berechnungen erfolgen in den getrennten Studienpools. Kann die Heterogenität nicht erklärt werden, so wird, sofern möglich, ebenfalls ein gemeinsamer (gepoolter) Effekt berechnet. Dabei ist zu beachten, dass ein gepoolter Effekt bei bedeutsamer Heterogenität möglicherweise nicht sinnvoll interpretierbar ist. Von der Berechnung eines gepoolten Effekts wird abgesehen, falls sich die KIs der eingehenden Studien nur gering oder gar nicht überlappen und gleichzeitig die Effektschätzungen der Studien in unterschiedliche Richtungen weisen.

4.3.4 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 Personengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Für einen Nachweis unterschiedlicher Effekte ist die auf einem Homogenitäts- bzw. Interaktionstest basierende statistische Signifikanz Voraussetzung. In den Evidenzbericht werden die vorliegenden Ergebnisse aus Regressionsanalysen, die Interaktionsterme beinhalten, und aus Subgruppenanalysen einbezogen. Außerdem erfolgen eigene Analysen in Form von Meta-regressionen 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:

- Vitamin-D-Status: sehr niedrig (< 10 ng/ml), niedrig (10 bis 20 ng/ml) und normal (> 20 ng/ml),
- Lebensstilfaktoren: Nikotinkonsum, vegane Ernährung ohne bereits erfolgte Substitution, Adipositas (Body-Mass-Index [BMI] > 30), religiöse Bekleidungsgehnheiten / Verhüllung,
- Ethnizität und Hautfarbe,
- Geschlecht,
- Alter.

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

4.3.5 Bewertung der Qualität der Evidenz

Alle für den Evidenzbericht relevanten Ergebnisse werden hinsichtlich einer Beeinflussung durch Faktoren, die zu einer Abwertung oder ggf. Aufwertung der Qualität der Evidenz führen können, überprüft. Für jeden für die Entscheidung kritischen und wichtigen Endpunkt wird eine studienübergreifende Aussage zur Qualität der Evidenz bezüglich des jeweiligen

Vertrauens in die Effektschätzung getroffen. Hierzu erfolgt eine Einteilung der Qualität der Evidenz entsprechend der 4 Stufen der GRADE-Guideline in hoch, moderat, niedrig und sehr niedrig [13,14]:

- Das Vertrauen in die Effektschätzung ist hoch: Eine hohe Qualität der Evidenz bedeutet, dass der wahre Effekt sehr sicher nahe bei der Effektschätzung liegt.
- Das Vertrauen in die Effektschätzung ist mäßig: Eine moderate Qualität der Evidenz bedeutet, dass der wahre Effekt wahrscheinlich nahe bei der Effektschätzung liegt, aber die Möglichkeit besteht, dass er relevant verschieden ist.
- Das Vertrauen in die Effektschätzung ist begrenzt: Eine niedrige Qualität der Evidenz bedeutet, dass der wahre Effekt durchaus relevant verschieden zur Effektschätzung sein kann.
- Das Vertrauen in die Effektschätzung ist sehr gering: Eine sehr niedrige Qualität der Evidenz bedeutet, dass der wahre Effekt wahrscheinlich relevant verschieden von der Effektschätzung ist.

Die Bewertung erfolgt durch 2 Personen unabhängig voneinander. Diskrepanzen werden durch Diskussion zwischen den beiden aufgelöst.

Ergebnissen aus RCTs wird im 1. Bewertungsschritt eine hohe, Ergebnissen aus Beobachtungsstudien eine niedrige Qualität der Evidenz attestiert [13]. Von dieser rein designbedingten Einschätzung ausgehend wird bei Studienlimitationen, inkonsistenten Effekten, Indirektheit (eingeschränkter Übertragbarkeit) der Effekte, einem anzunehmenden Publikationsbias oder aufgrund fehlender Genauigkeit der Effekte die Qualität der Evidenz abgewertet sowie bei großen Effekten, einer Dosis-Wirkungs-Beziehung oder, wenn die Berücksichtigung aller potenziellen Confounder zu einer Effekterhöhung/Verstärkung des beobachteten Ergebnisses führen würde, die Qualität der Evidenz ggf. aufgewertet. Unterstützend für diese Bewertungsschritte können Sensitivitätsanalysen durchgeführt werden. Alle Ab- und Aufwertungen der Qualität der Evidenz werden durch Fußnoten gekennzeichnet.

4.3.5.1 Abwertung der Qualität der Evidenz

A: Studienlimitationen

Die Qualität der Evidenz wird aufgrund von schwerwiegenden oder sehr schwerwiegenden Studienlimitationen in der Regel um 1 oder 2 Stufen abgewertet, wenn starke Limitierungen in einem oder mehreren der in Abschnitt 4.3.2 genannten Kriterien das Vertrauen in die Effektschätzung beeinträchtigen. Die endpunktbezogene studienübergreifende Bewertung der Studienlimitationen erfolgt unter Berücksichtigung des Einflusses der einzelnen Studien auf die Effektschätzung für jeden Endpunkt [15].

B: Inkonsistente (heterogene) Effekte

Die Qualität der Evidenz wird bei Inkonsistenz (unerklärter Heterogenität) zwischen Studienergebnissen in der Regel um 1 oder 2 Stufen abgewertet. Die Einschätzung einer möglichen Heterogenität erfolgt anhand der in Abschnitt 4.3.3 beschriebenen Kriterien.

Falls für binäre Daten Metaanalysen für 2 Effektmaße durchgeführt wurden und eine der beiden einen statistisch signifikanten Gruppenunterschied anzeigt, wird die Inkonsistenz anhand dieser Metaanalyse bewertet. Ist der Gruppenunterschied für beide Effektmaße nicht statistisch signifikant, wird die Bewertung in der Regel anhand des relativen Effektmaßes vorgenommen.

Bei stetigen Daten wird die Bewertung in der Regel anhand der Metaanalyse der Mittelwertdifferenz vorgenommen. Falls die fehlende Genauigkeit anhand der standardisierten Mittelwertdifferenz bewertet wurde, wird die Inkonsistenz auch anhand dieser bewertet.

Eine Abwertung um 1 Stufe erfolgt in der Regel, wenn der Heterogenitätstest ein signifikantes Ergebnis liefert. Um 2 Stufen kann z. B. abgewertet werden, wenn aufgrund der Heterogenität der Studienergebnisse keine gepoolte Effektschätzung berechnet wird.

C: Indirektheit

Die Qualität der Evidenz wird bei starker oder sehr starker Indirektheit (eingeschränkter Übertragbarkeit) in der Regel um 1 oder 2 Stufen abgewertet. Indirektheit kann auf Abweichungen zwischen dem PICO und den Einschlusskriterien der Studien basieren [16].

D: Publikationsbias

Die Qualität der Evidenz wird in der Regel um 1 Stufe abgewertet, wenn ein Publikationsbias wahrscheinlich oder sehr wahrscheinlich ist.

Kriterien für die Annahme eines Publikationsbias umfassen eine Evidenzgrundlage, welche vorrangig auf kleinen Studien und wenigen Ereignissen beruht, welche einen beobachteten Zusammenhang zwischen Größe der Effektschätzung und Studiengröße (oder Genauigkeit der Effekte) zeigt, welche Studienabbrüche auf der Grundlage von hohen Effektschätzungen aufweist oder welche Auffälligkeiten in der gesichteten Datenlage erkennen lässt [17].

E: Fehlende Genauigkeit der Effekte

Die Qualität der Evidenz wird wegen geringer oder sehr geringer Genauigkeit der Effekte in der Regel um 1 oder 2 Stufen abgewertet. Maßgeblich hierfür ist neben der Lage und Breite des 95 %-KI auch die Wahl des Metaanalysemodells (zufällige Effekte oder fester Effekt) (siehe Abschnitt 4.3.3). Außerdem können sehr kleine Fallzahlen zu einer Abwertung wegen fehlender Genauigkeit führen [18]. Bei ausreichender Personenzahl wird regelhaft nicht abgewertet, wenn das KI eines Effekts (relativ oder absolut im Fall binärer Daten bzw. MWD oder SMD im Fall stetiger Daten) einen signifikanten Unterschied anzeigt.

Andernfalls erfolgt regelhaft eine Abwertung wegen fehlender Präzision, falls das KI (des relativen Effekts bei binären Daten bzw. Hedges' g bei stetigen Daten) einen mittelgroßen Effekt und gleichzeitig auch den Nulleffekt überdeckt. Bei binären Daten wird unter einem mittelgroßen Effekt eine Halbierung oder eine Verdopplung (0,5 oder 2) des relativen Effekts verstanden. Bei stetigen Daten wird von einem mittelgroßen Effekt ausgegangen, wenn das KI für eine standardisierte Mittelwertdifferenz die Grenze 0,5 oder $-0,5$ umfasst. In diesen Fällen, in denen ein mittelgroßer Effekt und gleichzeitig auch der Nulleffekt überdeckt wird, sollte eine Abwertung wegen fehlender Genauigkeit um 1 Stufe in Betracht gezogen werden. Eine Abwertung um 2 Stufen wird in Fällen in Betracht gezogen, in denen die zuvor genannten KI-Grenzen beide, d. h. z. B. im Fall binärer Daten sowohl 0,5 als auch 2 im KI enthalten sind.

4.3.5.2 Aufwertung der Qualität der Evidenz

Eine Aufwertung kommt bei methodisch guten, nicht randomisierten vergleichenden Studien infrage, sofern insbesondere folgende Aspekte nicht dagegen sprechen: relevante Verzerrungsrisiken, plausible Confounder, die den Effekt verringern könnten, statistisch nicht signifikante Effekte oder unpräzise Effekte (mit nicht hinreichend schmalen KIs) [19].

A: Große Effekte

Die Aufwertung der Qualität der Evidenz ist in der Regel um 1 Stufe bei mittelgroßen Effekten möglich, wenn beispielsweise das relative Risiko bei binären Daten zwischen 2 und 5 bzw. zwischen 0,2 und 0,5 liegt. Gleiches gilt für stetige Daten, wenn die SMD zwischen 0,5 und 0,8 bzw. $-0,8$ und $-0,5$ liegt. Eine Aufwertung um 1 weitere Stufe kann bei großen Effekten erfolgen, wenn beispielsweise das relative Risiko bei binären Daten über 5 bzw. unter 0,2 oder bei stetigen Daten die SMD über 0,8 bzw. unter $-0,8$ liegt.

B: Dosis-Wirkungs-Beziehung

Die Qualität der Evidenz wird bei einer Dosis-Wirkungs-Beziehung regelhaft aufgewertet [19].

C: Confounding

Die Qualität der Evidenz wird bei einer möglichen Verstärkung des beobachteten Effektes unter Berücksichtigung von potenziellen Confoundern oder Verzerrungsquellen regelhaft aufgewertet [19].

5 Ergebnisse

5.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Abbildung 1 zeigt das Ergebnis der Informationsbeschaffung inklusive Studieneinklassifizierung gemäß den Kriterien für den Studieneinschluss. Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken (letzte Suche am 15.03.2023) und die Suche in Studienregistern (letzte Suche am 27.03.2023) sind in Anhang C dargestellt.

Die Referenzen der als Volltexte geprüften, jedoch ausgeschlossenen Treffer finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Abschnitt 8.2.

Autorenanfragen wurden nicht gestellt.

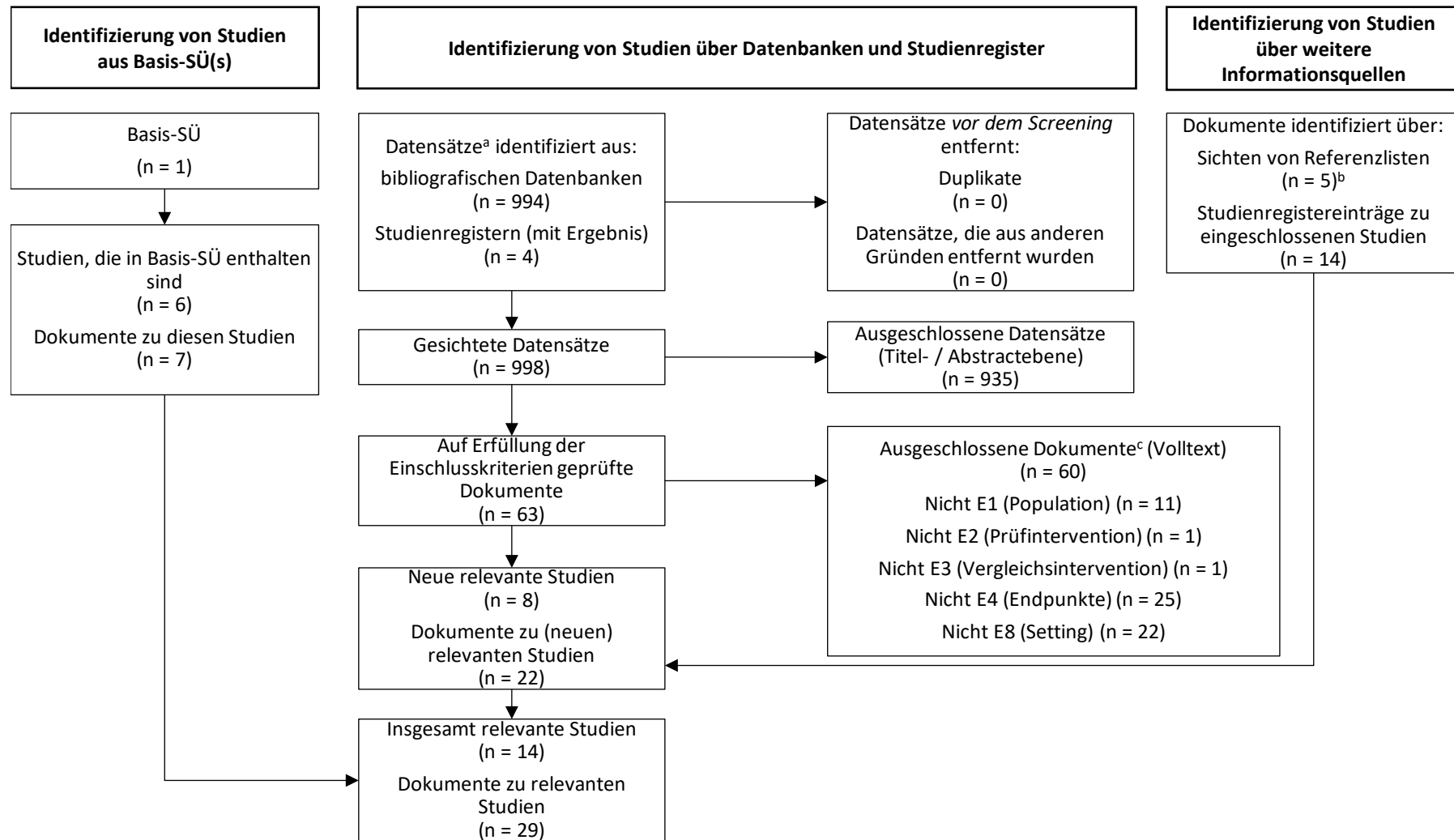
Von den 10 identifizierten SÜs (siehe Abschnitt 8.1) wurde 1 (siehe Tabelle 2) als Basis-SÜ berücksichtigt. Die Bewertung der Qualität der Informationsbeschaffung dieser Basis-SÜ findet sich in Anhang A.

Tabelle 2: Berücksichtigte systematische Übersichten

Dokument	Vollpublikation
Kahwati 2021	ja [20,21]

Die Einschlusskriterien zur Population (Einschluss nur bei Vitamin-D-Spiegeln < 30 ng/ml) sowie zur Interventions- bzw. Nachbeobachtungszeit (Mindestdauer 8 Wochen) wurden in der PICO-Fragestellung der Basis-SÜ Kahwati 2021 enger gefasst als in der beauftragten PICO-Fragestellung des Evidenzberichts. Somit umfasst der Studienpool der Basis-SÜ Kahwati 2021 diese Studien nicht. Daher wurden zusätzlich die in Kahwati 2021 ausgeschlossenen Studien auf die Erfüllung der Einschlusskriterien der vorliegenden PICO-Fragestellung des Evidenzberichtes gesichtet. Aus gleichem Grund wurden auch die Referenzlisten der identifizierten SÜs auf relevante RCTs für jeden kritischen Endpunkt geprüft. Mit dem Ziel einer möglichst effizienten Ergebniserhebung und Nutzung bereits vorliegender wissenschaftlicher Evidenz wurde die Limitierung in Kauf genommen.

In der Basis-SÜ Kahwati 2021 wurden 9 relevante Studien identifiziert. Davon wurden 3 RCTs durch das Screening der ausgeschlossenen Studien identifiziert, welche in Abbildung 1 unter Sichten von Referenzlisten eingeordnet wurden). 39 Studien, die in der Basis-SÜ eingeschlossen wurden, erfüllten nicht die Einschlusskriterien des Berichts, da in der Mehrheit dieser Studien Personen > 49 Jahren untersucht wurden. Es erfolgte eine ergänzende fokussierte Suche nach Studien in bibliografischen Datenbanken und Studienregistern für den Zeitraum (ab 2020), der nicht durch die berücksichtigte Basis-SÜ abgedeckt war. Für alle weiteren Informationsquellen wurde ohne zeitliche Beschränkung gesucht.



- a. Datensatz: Titel oder Abstract (oder beides) einer Studie, der in einer Datenbank (z. B. MEDLINE) oder auf einer Website indiziert ist.
- b. 3 RCTs wurden über die Sichtung der ausgeschlossenen Studien der Basis-SÜ und 2 RCTs über das Sichten der Referenzlisten der weiteren SÜs identifiziert.
- c. nicht gelistete Ein- und Ausschlusskriterien (n = 0)

Abbildung 1: Ergebnis der Informationsbeschaffung

Resultierender Studienpool

Durch die verschiedenen Rechenschritte wurden insgesamt 14 relevante Studien identifiziert (siehe auch Tabelle 3).

Tabelle 3: Studienpool der eingeschlossenen Studien

Studie	Verfügbare Dokumente	
	Vollpublikation (in Fachzeitschriften)	Registereintrag / Ergebnisbericht aus Studienregistern
Choukri 2018	ja [22]	ja [23] / nein
Dean 2011	ja [24]	ja [25] / nein
Gallagher 2014 ^a	ja [26]	ja [27] / nein
Goodall 2014	ja [28]	ja [29] / nein
Harrison 2021 ^a	ja [30]	ja [31,32] / nein
Holt 2022	ja [33]	ja [34] / nein
Hosseini 2022	ja [35]	ja [36] / nein
Kearns 2015	ja [37]	ja [38] / nein
Knutsen 2014 ^a	ja [39]	ja [39] / nein
Laaksi 2010	ja [40]	ja [41] / nein
Lappe 2008	ja [42]	nein
Lerchbaum 2017 ^a	ja [43]	ja [44] / nein
Martineau 2007 ^a	ja [45]	ja [46] / nein
Wamberg 2013	ja [47,48]	ja [49] / nein
a. berichtet keine verwertbaren Daten		

5 der 14 eingeschlossenen Studien erfüllten zwar die formalen Einschlusskriterien, jedoch wurden die Daten für den Evidenzbericht nicht herangezogen. Daher wurden die Studien in der weiteren Evidenzdarstellung nicht berücksichtigt.

5.2 Charakteristika der für die Evidenzdarstellung berücksichtigten Studien

Studiendesign und Studienpopulationen

In diesem Abschnitt werden die für die Evidenzdarstellung berücksichtigten Studien einschließlich der wesentlichen Ein- und Ausschlusskriterien für Personen sowie die Studienpopulationen charakterisiert.

Dabei handelt es sich um 9 RCTs, die jeweils zwischen 28 (Kearns 2015) und 5201 Personen (Lappe 2008) untersucht haben. In der Mehrzahl der Studien wurde Cholecalciferol verabreicht, lediglich 1 Studie (Lappe 2008) macht keine konkreten Angaben zur verabreichten Form des Vitamin D. In 2 Studien wurde zusätzlich Kalzium verabreicht (Holt 2022, Lappe 2008).

1 RCT (Goodall 2014) untersuchte in einer 4-armigen Studie neben der Vitamin-D-Supplementierung zugleich den Einfluss einer Gurgelintervention mit Leitungswasser. Die Auswertung der Daten für den Faktor Vitamin-D-Supplementierung beinhaltete für den Vergleich sowohl Personen mit wie auch ohne Gurgelintervention.

Die Dauer der eingeschlossenen Studien war sehr unterschiedlich und betrug zwischen 6 Wochen (Dean 2011) und 12 Monate (Kearns 2015).

Tabelle 4: Charakteristika der in die Evidenzdarstellung eingeschlossenen Studien

Studie	Studiendesign	Personenzahl N	Intervention	Vergleich	Ort und Zeitraum der Durchführung	Studiendauer
Choukri 2018	RCT	I: 76 C: 76	Cholecalciferol	Placebo	Neuseeland, 2013 bis 2013	6 Monate
Dean 2011	RCT	I: 63 C: 65	Cholecalciferol	Placebo	Australien, 2010 bis 2010	6 Wochen
Goodall 2014	RCT (2 × 2 faktorielles Design)	I: 150 I: 150 C:150 C:150	Cholecalciferol + Gurgeln, Cholecalciferol + kein Gurgeln	Placebo + Gurgeln, Placebo + kein Gurgeln	Kanada, 2010 bis 2011	ca. 8 Wochen
Holt 2022	RCT	I: 151 C: 156	Cholecalciferol + Kalzium	Placebo	Dänemark, k. A.	150 Tage
Hosseini 2022	RCT	I: 19 C: 15	Cholecalciferol	Placebo	Kanada, 2021 bis 2021	16 Wochen
Kearns 2015	RCT	I: 14 C: 14	Cholecalciferol	Placebo	USA, 2012 bis 2012	12 Monate
Laaksi 2010	RCT	I: 80 C: 84	Cholecalciferol	Placebo	Finnland, 2005 bis 2006	6 Monate
Lappe 2008	RCT	I: 2626 C: 2575	Vitamin D + Kalzium	Placebo	USA, 2001 bis 2006	8 Wochen
Wamberg 2013	RCT	I: 26 C: 26	Cholecalciferol	Placebo	Dänemark, 2010 bis 2011	26 Wochen
C: Vergleichsgruppe; I: Interventionsgruppe; k. A.: keine Angabe; N: Anzahl randomisierter (bzw. eingeschlossener) Personen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie						

Die Dosierung und Dauer der Anwendung von Vitamin D unterschied sich zwischen den eingeschlossenen Studien.

In Kearns 2015 wurde eine Einmaldosis von 250 000 Internationalen Einheiten (IE) verabreicht.

In 5 von 9 RCTs war eine tägliche Vitamin-D-Einnahme vorgesehen. Die Dosis variierte dabei zwischen 400 IE (Laaksi 2010) und 7000 IE (Wamberg 2013). Die Einnahmedauer betrug in beiden Studien jeweils ca. 6 Monate. In 2 weiteren Studien lag sie bei 6 Wochen (5000 IE/Tag, Dean 2011) bzw. 8 Wochen (800 IE/Tag und 2000 mg Kalzium, Lappe 2008). In Holt 2022 wurde zu Studienbeginn eine Einmaldosis von 300 000 IE verabreicht, gefolgt von einer täglichen Einnahme von 1400 IE Vitamin D und 500 mg Kalzium über einen Zeitraum von 150 Tagen (ca. 5 Monate).

In Goodall 2014 und Hosseini 2021 nahmen die Teilnehmerinnen und Teilnehmer 10 000 IE Vitamin D pro Woche ein. In Hosseini 2021 wurde zu Studienbeginn zusätzlich eine Einmaldosis von 100 000 IE verabreicht. Die Dauer der Einnahme betrug 8 Wochen in Goodall 2014 und 16 Wochen in Hosseini 2021.

In Choukri 2018 wurde jeden Monat eine Einzeldosis von 50 000 IE verabreicht. Die Dauer der Anwendung betrug 6 Monate.

Vitamin D wurde oral vorwiegend in Form von Kapseln oder Tabletten eingenommen. Nur in 1 Studie (Holt 2022) wurde die Einmalgabe Vitamin D in Öl aufgelöst verabreicht.

Tabelle 5: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien
 (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
Choukri 2018	Cholecalciferol Dosierung: <ul style="list-style-type: none"> ▪ 1-mal 50 000 IE (1.25 mg) / Monat Art der Anwendung: <ul style="list-style-type: none"> ▪ orale Einnahme (als Kapsel) Dauer der Anwendung: <ul style="list-style-type: none"> ▪ 6 Monate 	Placebo
Dean 2011	Cholecalciferol Dosierung: <ul style="list-style-type: none"> ▪ 5000 IE/Tag Art der Anwendung: <ul style="list-style-type: none"> ▪ orale Einnahme (als Kapsel) Dauer der Anwendung: <ul style="list-style-type: none"> ▪ 6 Wochen 	Placebo
Goodall 2014 ^a	Cholecalciferol Dosierung: <ul style="list-style-type: none"> ▪ 1-mal 10 000 IE/Woche Art der Anwendung: <ul style="list-style-type: none"> ▪ orale Einnahme (als Kapsel) Dauer der Anwendung: <ul style="list-style-type: none"> ▪ 6-8 Wochen 	Placebo
Holt 2022	Cholecalciferol / Kalzium Dosierung: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Cholecalciferol: <ul style="list-style-type: none"> ▫ 1-mal 300 000 IE ▫ danach 1400 IE/Tag ▪ Kalzium: 500 mg/Tag ab der 2. Gabe von Cholecalciferol Art der Anwendung: <ul style="list-style-type: none"> ▪ orale Einnahme (Einmalgabe in Öl gelöst, danach als Tablette) Dauer der Anwendung: <ul style="list-style-type: none"> ▪ 150 Tage 	Placebo
Hosseini 2022	Cholecalciferol Dosierung: <ul style="list-style-type: none"> ▪ 1-mal 100 000 IE ▪ danach 10 000 IE / Woche Art der Anwendung: <ul style="list-style-type: none"> ▪ orale Einnahme Dauer der Anwendung: <ul style="list-style-type: none"> ▪ 16 Wochen 	Placebo

Tabelle 5: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien
 (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
Kearns 2015	Cholecalciferol <i>Dosierung:</i> ▪ Einmalgabe von 250 000 IE (aufgeteilt in 5 Kapseln à 50 000 IE) <i>Art der Anwendung:</i> ▪ orale Einnahme (als Kapsel)	Placebo
Laaksi 2010	Cholecalciferol <i>Dosierung:</i> ▪ 400 IE (10 µg)/Tag <i>Art der Anwendung:</i> ▪ orale Einnahme (als Kapsel) <i>Dauer der Anwendung:</i> ▪ 6 Monate	Placebo
Lappe 2008	Vitamin D (keine genauere Angabe) / Kalzium <i>Dosierung:</i> ▪ Vitamin D: 800 IE/Tag ▪ Kalzium: 2000 mg/Tag <i>Art der Anwendung:</i> ▪ orale Einnahme (als Tablette, aufgeteilt in 4 Einzeldosen/Tag) <i>Dauer der Anwendung:</i> ▪ 8 Wochen	Placebo
Wamberg 2013	Cholecalciferol <i>Dosierung:</i> ▪ 7000 IE (175 µg)/Tag <i>Art der Anwendung:</i> ▪ orale Einnahme (als Tablette, aufgeteilt in 5 Einzeldosen/Tag) <i>Dauer der Anwendung:</i> ▪ 26 Wochen	Placebo
a. Ein Teil der Personen aus den beiden relevanten Studienarmen (Vitamin D versus Placebo) führte eine Gurgelintervention durch (30 ml Leitungswasser für 30 Sekunden, 2-mal täglich) IE: Internationale Einheiten; k. A.: keine Angabe		

Einzelne wesentliche Ein- und Ausschlusskriterien waren zwischen den Studien vergleichbar, so wurden Frauen ausgeschlossen, die sich zu Studienbeginn in einer Schwangerschaft befanden oder ihr Kind stillten. Weiterhin wurden Personen mit bestimmten Erkrankungen in der Anamnese ausgeschlossen (unter anderem Diabetes mellitus, Nierenerkrankungen oder Sarkoidose) und solche, bei denen in der Vergangenheit eine Hyperkalzämie oder andere unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit einer Vitamin Einnahme aufgetreten sind. Auch Personen, die zu Studienbeginn bereits regelmäßig Vitamin D eingenommen haben, wurden von den Studien ausgeschlossen.

Hinsichtlich der eingeschlossenen Populationen bestanden erhebliche Unterschiede. 2 RCT schlossen nur Frauen ein (Choukri 2018, Lappe 2008). Eine weitere Besonderheit bei Lappe 2008 besteht zudem darin, dass nur Rekrutinnen eingeschlossen wurden. Weitere Angaben zu Ein- und Ausschlusskriterien werden in der Vollpublikation jedoch nicht beschrieben. 2 weitere RCT schlossen nur Männer ein, wovon 1 RCT ebenfalls nur Rekruten untersuchte (Laaksi 2010). Die andere Studie (Holt 2022) schloss nur unfruchtbare Männer ein.

In Goodall 2014 war ein Einschlusskriterium, dass die Personen an der Universität des Studienorts eingeschrieben waren und mit einer Mitbewohnerin oder einem Mitbewohner zusammenlebten. Hosseini 2022 schloss wiederum nur solche Personen ein, die im Gesundheitswesen beschäftigt waren und ein hohes Kontaktrisiko mit COVID-19-infizierten Patientinnen und Patienten hatten. Wamberg 2013 schloss lediglich übergewichtige Personen mit einem BMI $> 30 \text{ kg/m}^2$ ein.

Tabelle 6: Ein- / Ausschlusskriterien für Personen in den Studien (mehrseitige Tabelle)

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
Choukri 2018	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Frauen im Alter von 18 bis 40 Jahren ▪ Internetzugang 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Schwangerschaft oder in der Stillzeit ▪ aktuelle oder geplante Vitamin-D-Supplementation (außerhalb der Studie) ▪ chronische Leber oder Nierenerkrankungen ▪ Arteriosklerose oder Herzfunktionsstörungen ▪ Sarkoidose und andere granulomatöse Erkrankungen ▪ Medikamente, die einen Einfluss auf den Vitamin-D-Metabolismus haben können (z. B. Glukokortikosteroide)
Dean 2011	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alter: > 18 Jahre 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Schwangerschaft, in der Stillzeit oder Möglichkeit, während der Studie schwanger zu werden ▪ aktuelle Einnahme von Vitamin D oder Kalzium-Supplementen ▪ unerwünschte Reaktionen auf die Einnahme von Vitamin-Präparaten in der Anamnese ▪ Diagnose einer affektiven oder psychotischen Erkrankung (aktuell oder in der Vergangenheit) ▪ neurologische Erkrankung (inkl. z. B. Epilepsie, Migräne, ZNS-Tumore) ▪ Alkohol- oder Drogenabhängigkeit ▪ geistige Behinderung ▪ schwere Nierenerkrankung in der Anamnese
Goodall 2014	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alter: ≥ 17 Jahre ▪ eingeschrieben an der Universität, in der die Studie durchgeführt wurde und Zusammenleben mit mindestens 1 Mitbewohnerin oder Mitbewohner 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ aktuelle oder geplante Schwangerschaft ▪ Vorliegen medizinischer Kontraindikationen (Hyperkalzämie, Erkrankung der Nebenschilddrüse, chronische Nierenerkrankung, Einnahme von Antikonvulsiva, Malabsorptionssyndrom, Sarkoidose) ▪ tägliche Einnahme von ≥ 1000 IE Vitamin D zu Studienbeginn
Holt 2022	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alter: ≥ 18 Jahre ▪ unfruchtbare Männer ▪ geringes bis moderates Vitamin-D-Defizit (25[OH]D-Level < 50 nmol/l) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ schwerwiegende Komorbiditäten (k. A.) ▪ Einnahme von 15 µg Vitamin D täglich zu Studienbeginn ▪ Allergie gegenüber Vitamin D oder Erdnussöl
Hosseini 2022	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alter: ≥ 18 und < 70 Jahre ▪ Beschäftigte im Gesundheitswesen ▪ Arbeit in einem Umfeld mit hohem Kontaktrisiko zu einer COVID-19-infizierten Person in den 16 Wochen ab Studienbeginn 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Einnahme von mehr als 400 IE Vitamin D täglich (oder insgesamt 36 000 IE) in den letzten 3 Monaten oder geplante Einnahme während der Studie ▪ Verdacht auf eine COVID-19-Infektion oder eine zuvor dokumentierte Infektion ▪ vorherige COVID-19-Impfung ▪ Erkrankung in der Anamnese, die den Kalzium- und Vitamin-D-Metabolismus beeinflusst ▪ Krebserkrankung ▪ orale Medikation, die den Vitamin-D-Metabolismus beeinträchtigt

Tabelle 6: Ein- / Ausschlusskriterien für Personen in den Studien (mehreseitige Tabelle)

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
Kearns 2015	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alter: 18 bis 65 Jahre 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Schwangerschaft oder in der Stillzeit ▪ medizinische Indikationen, die nach einer hohen Vitamin-D-Dosis ein Sicherheitsrisiko darstellen können (inkl. z. B. granulomatöse Erkrankungen, Nieren- oder Lebererkrankungen, Diabetes, bestimmte Medikamente wie Antikonvulsiva, Kalzium- oder Knochenanomalien wie z. B. Hyperparathyreoidismus oder Osteoporose)
Laaksi 2010	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Männer aus einer Infanterieeinheit ▪ Alter: k. A. ▪ keine regelmäßige Einnahme von Medikamenten ▪ Bestehen einer medizinischen Eingangsuntersuchung als „gesund“ 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Einnahme von Vitamin D, Multivitaminen oder Lebertran
Lappe 2008	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alter: k. A. ▪ Rekrutinnen der Marine 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ k. A.
Wamberg 2013	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alter: 18 bis 50 Jahre ▪ BMI > 30 kg/m² ▪ Plasma 25-[OH]D-Level < 50 nmol/l 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nüchtern-Plasmaglukosewert > 7 mmol/l ▪ Hyperkalzämie ▪ beeinträchtigte Nieren- oder Leberfunktion ▪ Diabetes, Sarkoidose, Nierensteine, Osteomalazie, Alkohol- oder Drogenmissbrauch in der Anamnese ▪ vorherige Vitamin-D-Behandlung in den letzten 3 Monaten ▪ kürzlicher Gewichtsverlust von ca. 3 kg
25[OH]D: 25-Hydroxyvitamin-D; BMI: Body-Mass-Index; IE: Internationale Einheiten; k. A.: keine Angabe; ZNS: zentrales Nervensystem		

In 1 RCT (Wamberg 2013) hatten die Personen im Mittel niedrige Vitamin D Serumwerte (10 bis 20 ng/ml bzw. 25 bis 50 nmol/l) zu Studienbeginn, in 2 RCTs (Holt 2022, Kearns 2015) niedrige bis normale Vitamin D Serumwerte (10 bis > 20 ng/ml bzw. 25 bis > 50 nmol/l) und in 3 RCTs (Choukri 2018, Dean 2011, Hosseini 2022) normale Vitamin D Serumwerte (> 20 ng/ml bzw. > 50 nmol/l). In den 3 verbleibenden RCTs (Goodall 2014, Laaksi 2010, Lappe 2008) gab es keine konkreten bzw. ausreichenden Angaben zur Einteilung der Serumwerte zu Studienbeginn.

Für 4 von 9 Studien wird die Ethnizität der Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer berichtet. Die jeweiligen Ethnizitäten sowie deren Anteil an der Gesamtpopulation waren in den Studien dabei unterschiedlich.

Bei der Mehrheit der Studien lag der BMI im Mittel < 30 kg/m². Eine Ausnahme ist die Studie Wamberg 2013; in dieser lag der mittlere BMI der eingeschlossenen Personen bei 35 (Standardabweichung: 3) bzw. 36 (Standardabweichung: 3) in der Prüfinterventions- und Vergleichsgruppe.

Tabelle 7: Charakterisierung der Studienpopulationen (mehrsseitige Tabelle)

Studie Gruppe	Intervention	Vergleich
Choukri 2018		
N	76	74
Alter [Jahre] MW (SD)	24 (6)	24 (6)
Geschlecht [m / w] %	0 / 100	0 / 100
Serum 25(OH)D-Level [nmol/l] MW (SD)	78 (26)	74 (26)
BMI [kg/m ²] MW (SD)	25 (5)	25 (5)
Ethnizität %		
Neuseeländisch-Europäisch	86	76
Maori/Pazifikinsulaner	5	4
Asiatisch	9	15
Andere	0	5
Dean 2011		
N	63	65
Alter [Jahre] MW (SD)	22 (3)	22 (3)
Geschlecht [m / w] %	38 / 62	48 / 52
Serum 25(OH)D3-Level [nmol/l] MW (SD)	76 (20)	77 (21)
Ethnizität %		
Europäisch	42	34
Asiatisch	45	55
Andere	13	11
Goodall 2014		
N	150	150
Alter [Jahre] MD (IQR)	19 (18-21)	19 (18-21)
Geschlecht [m / w] %	35 / 65	41 / 59
25(OH)D-Level	k. A.	k. A.
Holt 2022		
N	151	156
Alter [Jahre] MW (SD)	35 (6)	35 (7)
Geschlecht [m / w] %	100 / 0	100 / 0
Serum 25(OH)D-Level [nmol/l] MW (SD)	46 (20)	45 (20)
BMI [kg/m ²] MW (SD)	26 (4)	26 (5)

Tabelle 7: Charakterisierung der Studienpopulationen (mehrsseitige Tabelle)

Studie Gruppe	Intervention	Vergleich
Hosseini 2022		
N	19	15
Alter [Jahre] MW (SD)	39 (12)	40 (9)
Geschlecht [m / w] %	0 / 100	13/ 87
Serum 25(OH)D-Level [nmol/l] MW (SD)	49 (26)	48 (15)
BMI [kg/m ²] MD (IQR)	24 (21; 29)	24 (21; 28)
Ethnizität %		
Nordamerikanisch	42	47
Europäisch	21	33
Karibische/Pazifische Inseln	11	13
Afrikanisch	21	7
Asiatisch	5	0
Kearns 2015		
N	14	14
Alter [Jahre] MW (SD)	28 (7)	27 (5)
Geschlecht [m / w] %	14 / 86	29 / 71
Plasma 25(OH)D-Level %		
> 30 ng/ml		7
20 bis 30 ng/ml		18
< 20 ng/ml		75
BMI [kg/m ²] MW (SD)	24 (3)	22 (2)
Helle oder sehr helle Hautfarbe %	64	64
Laaksi 2010		
N	80	84
Alter [Jahre] Spanne	18 bis 28	
Geschlecht [m / w] %	100 / 0	100 / 0
Serum 25(OH)D-Level [nmol/l] MW (SD)	79 (15) ^a	74 (21) ^a
BMI [kg/m ²] MW (SD)	23 (3)	24 (3)

Tabelle 7: Charakterisierung der Studienpopulationen (mehrsseitige Tabelle)

Studie Gruppe	Intervention	Vergleich
Lappe 2008		
N	2626	2575
Alter [Jahre] MD (Spanne)	19 (17-35)	19 (17-35)
Geschlecht [m / w] %	0 / 100	0 / 100
25(OH)D-Level	k. A.	k. A.
BMI [kg/m ²] MD (Spanne)	24 (15-36) ^b	24 (16-43) ^b
Ethnizität und Hautfarbe %		
Native Americans		3
Asiatisch		4
Nicht-Hispanisch (dunkle oder sehr dunkle Hautfarbe)		18
Hispanisch		13
Nicht-Hispanisch (helle oder sehr helle Hautfarbe)		54
Andere		4
Wamberg 2013		
N	26	26
Alter [Jahre] MW (SD)	40 (4)	41 (7)
Geschlecht [m/ w] %	31/ 69	27/ 73
Plasma 25(OH)D-Level [nmol/l] MW (SD)	35 (11)	35 (10)
BMI [kg/m ²] MW (SD)	36 (3)	35 (3)
a. Angaben beziehen sich auf N = 29 in der Prüfinterventionsgruppe und N = 44 in der Placebogruppe b. Daten wurden lediglich von 26 % der Teilnehmerinnen in jeder Gruppe berichtet. 25[OH]D: 25-Hydroxyvitamin-D; BMI: Body-Mass-Index; IE: Internationale Einheiten; IQR: Interquartilsabstand; k. A.: keine Angabe; m: männlich; MD: Median; MW: Mittelwert; N: Anzahl randomisierter (bzw. eingeschlossener) Personen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich		

5.3 Übersicht der Endpunkte

Aus 9 Studien wurden Daten zu kritischen und wichtigen Endpunkten extrahiert. Die Tabelle 8 zeigt die Übersicht der dargestellten Daten zu den von der Leitlinienkoordination definierten Endpunkten aus den eingeschlossenen Studien. Zu den Endpunkten Gesamtmortalität, schwere kardiovaskuläre Ereignisse (MACE), Krebserkrankungen, Stürze, sonstige Infektionserkrankungen, kardiale Revaskularisation (PCI oder CABG) und akute Notfälle mit Krankenhausbehandlung wurden in keiner Studie Daten berichtet.

Tabelle 8: Matrix der einbezogenen Endpunkte

Studie	Kritische Endpunkte							Wichtige Endpunkte				
	Gesamtmortalität	Knochenbrüche	Schwere kardiovaskuläre Ereignisse (MACE)	Krebserkrankungen	Infektionserkrankungen (Infektionen der Atemwege, COVID-19)	Organschäden (Leberschäden, Nierenschäden)	Toxizität (inklusive Hyperkalzämie mit ärztlicher Behandlung)	Stürze	Depressionen	Sonstige Infektionserkrankungen	Kardiale Revaskularisation (PCI oder CABG)	Akute Notfälle mit Krankenhausbehandlung
Choukri 2018	-	-	-	-	-	-	-	-	●	-	-	-
Dean 2011	-	-	-	-	-	-	-	-	●	-	-	-
Goodall 2014	-	-	-	-	●	-	-	-	-	-	-	-
Holt 2022	-	-	-	-	-	●	●	-	-	-	-	-
Hosseini 2022	-	-	-	-	●	-	-	-	-	-	-	-
Kearns 2015	-	-	-	-	-	-	●	-	-	-	-	-
Laaksi 2010	-	-	-	-	●	-	-	-	-	-	-	-
Lappe 2008	-	●	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Wamberg 2013	-	-	-	-	-	-	●	-	-	-	-	-

●: Daten werden im Evidenzbericht dargestellt
 -: Daten wurden für den Evidenzbericht nicht herangezogen oder in der Studie nicht berichtet.
 CABG: koronare Bypassoperation; MACE: schwere kardiovaskuläre Ereignisse; perkutane koronare Intervention

5.4 Ergebnisse zu Endpunkten

5.4.1 Ergebnisse zum kritischen Endpunkt Knochenbrüche

Tabelle 9: Evidenzprofil für den Vergleich Vitamin D vs. Placebo für den kritischen Endpunkt Knochenbrüche

Faktoren der Qualität der Evidenz							Anzahl der Personen mit Ereignis / Anzahl der Personen		Basisrisiko in % ^a	Effekt		Qualität der Evidenz ^b
Studien-design; N	Studien-limitationen ^c	Inkonsistenz	Indirektheit	Publikations-bias	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren	[I]	[C]		OR [95 %-KI]	RD in %-Punkten [95 %-KI]	
Anzahl der Personen mit Stressfrakturen (Erhebungszeitraum 8 Wochen nach Interventionsbeginn), Subgruppen: Vitamin-D-Status unklar; Geschlecht Frauen												
Interpretation der Effektschätzung: Ein OR kleiner als 1 bzw. eine negative Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für die Interventionsgruppe.												
RCT, 1 [42]	sehr schwerwiegend ^d	nicht zutreffend	nicht schwerwiegend	unentdeckt	nicht schwerwiegend	keine	139 / 2626	170 / 2575	7	0,79 [0,63; 0,996]	-1 [-3; 0]	niedrig
<p>a. Basisrisiko geschätzt durch Risiko der Vergleichsgruppe der eingeschlossenen Studie (der Begriff „Risiko“ bezieht sich hier sowohl auf Endpunkte, deren Ereignisse sich für die Personen negativ als auch auf solche, deren Ereignisse sich positiv auswirken)</p> <p>b. Unter Qualität der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Qualität der Evidenz verstanden.</p> <p>c. Die Bewertung der Studienlimitationen pro Studie pro Endpunkt ist Anhang B zu entnehmen.</p> <p>d. Die Randomisierung und die Verdeckung der Gruppenzuteilung waren unklar. Die Umsetzung des ITT-Prinzips war nicht adäquat.</p> <p>C: Vergleichsgruppe; I: Prüfinterventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studien; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RD: absolute Risikodifferenz</p>												

5.4.2 Ergebnisse zum kritischen Endpunkt Infektionserkrankungen (Infektionen der Atemwege, COVID-19)

Tabelle 10: Evidenzprofil für den Vergleich Vitamin D vs. Placebo für den kritischen Endpunkt Infektionserkrankungen (Infektionen der Atemwege, COVID-19) – binäre Daten

Faktoren der Qualität der Evidenz							Anzahl der Personen mit Ereignis / Anzahl der Personen		Basisrisiko in % ^a	Effekt		Qualität der Evidenz ^b
Studien-design; N	Studien-limitationen ^c	Inkonsistenz	Indirektheit	Publikations-bias	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren	[I]	[C]		OR [95 %-KI]	RD in %-Punkten] [95 %-KI]	
Anzahl der Personen mit laborbestätigter Infektion der oberen Atemwege (Erhebungszeitraum 6-8 Wochen nach Interventionsbeginn), Subgruppe: Vitamin-D-Status unklar												
Interpretation der Effektschätzung: Ein OR kleiner als 1 bzw. eine negative Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für die Interventionsgruppe.												
RCT, 1 [28]	sehr schwerwiegend ^d	nicht zutreffend	schwerwiegend ^e	unentdeckt	nicht schwerwiegend	keine	26 / 256	44 / 233	19	0,49 [0,29; 0,82]	-9 [-15; -2]	sehr niedrig
Anzahl der Personen mit laborbestätigter SARS-CoV2-Infektion (Erhebungszeitraum 16 Wochen nach Interventionsbeginn), Subgruppe: Vitamin-D-Status normal (> 20ng/ml)												
Interpretation der Effektschätzung: Ein OR kleiner als 1 bzw. eine negative Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für die Interventionsgruppe.												
RCT, 1 [35]	nicht schwerwiegend	nicht zutreffend	nicht schwerwiegend	unentdeckt	sehr schwerwiegend ^f	keine	0 / 18	2 / 15	13	0,15 [0,01; 3,29]	-13 [-38; 7]	sehr niedrig
<p>a. Basisrisiko geschätzt durch Risiko der Vergleichsgruppe der eingeschlossenen Studie (der Begriff „Risiko“ bezieht sich hier sowohl auf Endpunkte, deren Ereignisse sich für die Personen negativ als auch auf solche, deren Ereignisse sich positiv auswirken)</p> <p>b. Unter Qualität der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Qualität der Evidenz verstanden.</p> <p>c. Die Bewertung der Studienlimitationen pro Studie pro Endpunkt ist Anhang B zu entnehmen.</p> <p>d. Die Randomisierung war unklar. Die Umsetzung des ITT-Prinzips und die ergebnisunabhängige Berichterstattung waren nicht adäquat.</p> <p>e. Bei der Studie sollten sowohl die Effekte des Gurgelns mit Leitungswasser als auch die Effekte einer Vitamin-D-Supplementation untersucht werden. Die Ergebnisauswertung beinhaltete Personen mit und ohne Gurgelintervention, wodurch der Einfluss auf die Effektschätzung unklar ist.</p> <p>f. Das 95 %-KI des OR überdeckt 0,5 und 2. Somit können weder mittelgroße Effekte zugunsten noch mittelgroße Effekte zuungunsten der Prüfintervention ausgeschlossen werden.</p> <p>C: Vergleichsgruppe; COVID-19: Coronavirus-Erkrankung; I: Prüfinterventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studien; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RD: absolute Risikodifferenz; SARS-CoV-2: Severe acute respiratory Syndrome Coronavirus Type 2</p>												

Tabelle 11: Evidenzprofil für den Vergleich Vitamin D vs. Placebo für den kritischen Endpunkt Infektionserkrankungen (Infektionen der Atemwege, COVID-19) – stetige Daten

Faktoren der Qualität der Evidenz							Anzahl der Personen I; C	Effekt		Qualität der Evidenz ^a
Studien- design, N	Studien- limitationen ^b	Inkonsistenz	Indirektheit	Publikations- bias	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren		Mittelwert- differenz [95 %-KI]	Hedges' g [95 %-KI]	
Anzahl der Fehltag aufgrund der Diagnose einer akuten Infektion der Atemwege (Erhebungszeitraum 24 Wochen nach Interventionsbeginn), Subgruppen: Vitamin-D-Status unklar, Geschlecht: Männer										
Interpretation der Effektschätzung: Eine negative Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für die Interventionsgruppe.										
RCT, 1 [40]	schwer- wiegend ^c	nicht zutreffend	nicht schwer- wiegend	unentdeckt	schwer- wiegend ^d	keine	80; 84	-0,8 [-1,92; 0,32]	-0,22 [-0,53; 0,09]	niedrig
<p>a. Unter Qualität der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Qualität der Evidenz verstanden.</p> <p>b. Die Bewertung der Studienlimitationen pro Studie pro Endpunkt ist Anhang B zu entnehmen.</p> <p>c. Die Verdeckung der Gruppenzuteilung war unklar.</p> <p>d. Das 95 %-KI des Hedges' g überdeckt -0,5 und 0. Somit können weder mittelgroße Effekte zugunsten der Prüfintervention noch Effekte zuungunsten der Prüfintervention ausgeschlossen werden.</p> <p>C: Vergleichsgruppe; COVID-19: Coronavirus-Erkrankung; I: Prüfinterventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studien; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>										

5.4.3 Ergebnisse zum kritischen Endpunkt Organschäden

Tabelle 12: Evidenzprofil für den Vergleich Vitamin D vs. Placebo für den kritischen Endpunkt Organschäden

Faktoren der Qualität der Evidenz							Anzahl der Personen mit Ereignis / Anzahl der Personen		Basisrisiko in % ^a	Effekt		Qualität der Evidenz ^b
Studien-design; N	Studien-limitationen	Inkonsistenz	Indirektheit	Publikations-bias	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren	[I]	[C]		OR [95 %-KI]	RD in %-Punkten [95 %-KI]	
Anzahl der Personen mit Nierensteinen (Erhebungszeitraum 150 Tage nach Interventionsbeginn), Subgruppen: Vitamin-D-Status niedrig bis normal (10 bis > 20 ng/ml), Geschlecht: Männer												
RCT, 1 [33]	— ^c	— ^c	— ^c	— ^c	— ^c	— ^c	0 / 133	0 / 136	— ^c	— ^c	— ^c	— ^c
<p>a. Basisrisiko geschätzt durch Risiko der Vergleichsgruppe der eingeschlossenen Studie (der Begriff „Risiko“ bezieht sich hier sowohl auf Endpunkte, deren Ereignisse sich für die Personen negativ als auch auf solche, deren Ereignisse sich positiv auswirken)</p> <p>b. Unter Qualität der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Qualität der Evidenz verstanden.</p> <p>c. nicht dargestellt, da keine Ereignisse in der Prüfinterventions- und Vergleichsgruppe auftraten</p> <p>C: Vergleichsgruppe; I: Prüfinterventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studien; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RD: absolute Risikodifferenz</p>												

5.4.4 Ergebnisse zum kritischen Endpunkt Toxizität (inklusive Hyperkalzämie mit ärztlicher Behandlung)

Tabelle 13: Evidenzprofil für den Vergleich Vitamin D vs. Placebo für den kritischen Endpunkt Toxizität

Faktoren der Qualität der Evidenz							Anzahl der Personen mit Ereignis / Anzahl der Personen		Basisrisiko in % ^a	Effekt		Qualität der Evidenz ^b
Studien-design; N	Studien-limitationen	Inkonsistenz	Indirekt-heit	Publikations-bias	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren	[I]	[C]		OR [95 %-KI]	RD in %-Punkten [95 %-KI]	
Anzahl der Personen mit Hyperkalzämie (Erhebungszeitraum 150 Tage nach Interventionsbeginn), Subgruppen: Vitamin-D-Status niedrig bis normal (10 bis > 20 ng/ml), Geschlecht: Männer												
RCT, 1 [33]	— ^c	— ^c	— ^c	— ^c	— ^c	— ^c	0 / 133	0 / 136	— ^c	— ^c	— ^c	— ^c
Anzahl der Personen mit Anzeichen einer Hypervitaminose D (Erhebungszeitraum 12 Monate nach Interventionsbeginn), Subgruppe: Vitamin-D-Status niedrig bis normal (10 bis > 20 ng/ml)												
RCT, 1 [37]	— ^c	— ^c	— ^c	— ^c	— ^c	— ^c	0 / 12	0 / 12	— ^c	— ^c	— ^c	— ^c
Anzahl der Personen mit symptomatischer Hyperkalzämie (Erhebungszeitraum 26 Wochen nach Interventionsbeginn), Subgruppen: Vitamin-D-Status niedrig (10 bis 20 ng/ml), Adipositas (BMI > 30 kg/m²)												
RCT, 1 [47,48]	— ^c	— ^c	— ^c	— ^c	— ^c	— ^c	0 / 22	0 / 21	— ^c	— ^c	— ^c	— ^c
<p>a. Basisrisiko geschätzt durch Risiko der Vergleichsgruppe der eingeschlossenen Studie (der Begriff „Risiko“ bezieht sich hier sowohl auf Endpunkte, deren Ereignisse sich für die Personen negativ als auch auf solche, deren Ereignisse sich positiv auswirken)</p> <p>b. Unter Qualität der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Qualität der Evidenz verstanden.</p> <p>c. nicht dargestellt, da keine Ereignisse in der Prüfinterventions- und Vergleichsgruppe auftraten</p> <p>C: Vergleichsgruppe; I: Prüfinterventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studien; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RD: absolute Risikodifferenz</p>												

5.4.5 Ergebnisse zum wichtigen Endpunkt Depressionen

Tabelle 14: Evidenzprofil für den Vergleich Vitamin D vs. Placebo für den wichtigen Endpunkt Depressionen

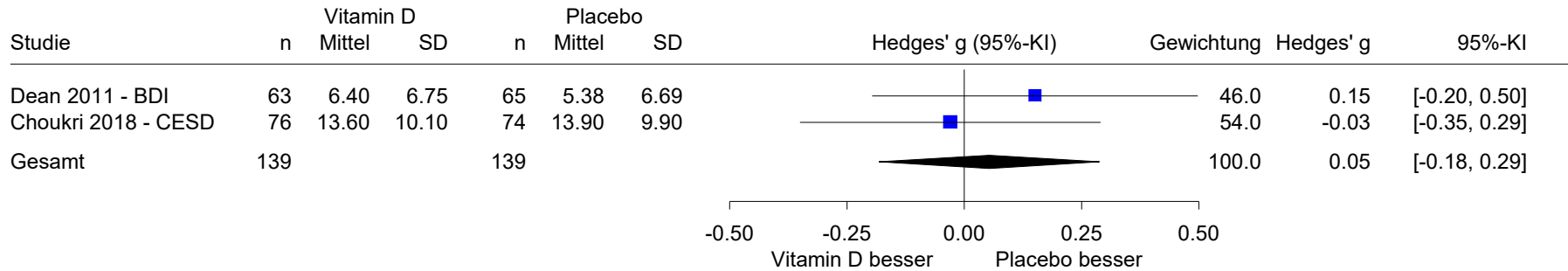
Faktoren der Qualität der Evidenz							Anzahl der Personen I; C	Effekt Hedges' g [95 %-KI]	Qualität der Evidenz ^a
Studien- design, N	Studien- limitationen ^b	Inkonsistenz	Indirektheit	Publikations- bias	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren			
Depressive Symptomatik^c (Erhebungszeitpunkt 6 und 24 Wochen nach Interventionsbeginn), Subgruppe: Vitamin-D-Status normal (> 20 ng/ml)									
Interpretation der Effektschätzung: Eine negative Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für die Interventionsgruppe.									
RCT, 2 [22,24]	schwer- wiegend ^d	nicht schwer- wiegend	nicht schwer- wiegend	unentdeckt	nicht schwer- wiegend	keine	139; 139	0,05 [-0,18; 0,29]	moderat
<p>a. Unter Qualität der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Qualität der Evidenz verstanden.</p> <p>b. Die Bewertung der Studienlimitationen pro Studie pro Endpunkt ist Anhang B zu entnehmen.</p> <p>c. erhoben mit dem Beck-Depressions-Inventar (BDI) und der Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CESD)</p> <p>d. Die Randomisierung und die Verdeckung der Gruppenzuteilung waren in beiden Studien unklar.</p> <p>C: Vergleichsgruppe; I: Prüfinterventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studien; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>									

5.4.5.1 Metaanalyse

Vitamin D vs. Placebo

Depression

Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz



Heterogenität: $Q=0.56$, $df=1$, $p=0.453$, $I^2=0\%$

Gesamteffekt: $Z\text{-Score}=0.44$, $p=0.657$

Abbildung 2: Metaanalyse zu depressiven Symptomen (erhoben mit dem Beck-Depressions-Inventar [BDI] und der Center for Epidemiologic Studies Depression Scale [CESD]), Vitamin D vs. Placebo; Effektmaß: Hedges' g

6 Anmerkungen zu den Ergebnissen

6.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Für die untersuchte Fragestellung bezüglich der Effekte einer Vitamin-D-Einnahme im Vergleich zu keiner Einnahme oder Placebo bei gesunden, symptomfreien, nicht schwangeren und nicht postmenopausalen Personen im Alter von 18 bis 49 Jahren wurden 14 RCTs eingeschlossen. 9 der 14 RCTs berichteten verwertbare Daten zu 4 kritischen und 1 wichtigen Endpunkt.

Für den kritischen Endpunkt Knochenbrüche wurde 1 RCT identifiziert. Dabei zeigte sich eine statistisch signifikant geringere Anzahl an Frauen mit Stressfrakturen während der militärischen Grundausbildung in der Interventionsgruppe. Das Vertrauen in die Ergebnisse ist aufgrund sehr schwerwiegender Studienlimitationen begrenzt (niedrige Qualität der Evidenz).

Für den kritischen Endpunkt Infektionserkrankungen (Infektionen der Atemwege, COVID-19) wurden 3 RCTs identifiziert. Die Operationalisierungen zu dem Endpunkt sowie die Auswertungsarten unterschieden sich in allen 3 Studien. Goodall 2014 zeigte statistisch signifikant weniger Personen mit laborbestätigter Infektion der oberen Atemwege bei Vitamin-D-Einnahme versus Placebo. Das Vertrauen in die Ergebnisse ist aufgrund sehr schwerwiegender Studienlimitationen und schwerwiegender Indirektheit jedoch sehr gering (sehr niedrige Qualität der Evidenz). Bei den anderen Studien konnte kein statistisch signifikanter Effekt einer Vitamin-D-Einnahme versus Placebo für die Anzahl der Personen mit laborbestätigter SARS-CoV-2-Infektion (Hosseini 2022) bzw. bezüglich der Anzahl der Fehltag aufgrund einer akuten Atemwegsinfektion (Laaksi 2010) gezeigt werden. Das Vertrauen in die Ergebnisse ist aufgrund schwerwiegender Studienlimitationen und schwerwiegender fehlender Genauigkeit begrenzt (Laaksi 2010, niedrige Qualität der Evidenz) bzw. aufgrund schwerwiegender Studienlimitationen und sehr schwerwiegender fehlender Genauigkeit sehr gering (Hosseini 2022, sehr niedrige Qualität der Evidenz).

Für die kritischen Endpunkte Organschäden und Toxizität (inklusive Hyperkalzämie mit ärztlicher Behandlung) traten in keiner der 3 identifizierten RCTs Ereignisse auf, daher erfolgte keine Effektschätzung und keine Bewertung der Qualität der Evidenz.

2 RCTs (Choukri 2018, Dean 2011) berichteten Daten zum wichtigen Endpunkt Depressionen. Bei mäßigem Vertrauen in die Ergebnisse (moderate Qualität der Evidenz) aufgrund schwerwiegender Studienlimitationen trat kein statistisch signifikanter Effekt bezüglich depressiver Symptomatik auf.

Es wurden keine Studien identifiziert, die Daten zu den Subgruppen Lebensstilfaktoren, Ethnizität und Hautfarbe sowie Alter berichteten. Ebenso wurden keine Studien mit verwertbaren Daten für 3 kritische und 4 wichtige Endpunkte identifiziert (siehe Abschnitt 5.3).

6.2 Anmerkungen zu den Ergebnissen

Ein Großteil der im Screening gesichteten Studien berichtete keine verwertbaren Ergebnisse zu den festgelegten Endpunkten oder betrachteten Populationen, deren Alter > 49 Jahren war. Außerdem wurden einige Studien in Ländern mit einem HD-Indexwert < 0,8 durchgeführt und daher ausgeschlossen (siehe E8 in Abschnitt 8.2).

6 der 9 eingeschlossenen Studien mit verwertbaren Ergebnissen betrachteten jeweils verschiedene spezielle Populationen wie z. B. Rekrutinnen und Rekruten der Marine bzw. aus einer Infanterieeinheit, stark übergewichtige Personen, Beschäftigte im Gesundheitswesen mit einem hohen COVID-19-Infektionsrisiko oder unfruchtbare Männer. Dies erschwert eine Gesamtaussage für die definierte Population der Fragestellung und lässt nur Aussagen zu den speziellen Populationen zu.

Die beiden Studien Choukri 2018 und Dean 2011, die zum Endpunkt Depressionen gepoolt wurden, unterschieden sich bezüglich der Dosierung und Anwendungsdauer des Vitamin D (siehe Tabelle 5) sowie hinsichtlich der Erhebungszeitpunkte der Fragebogen zur Erfassung der depressiven Symptomatik (6 Wochen und 6 Monate) erheblich. Auch die 3 RCTs, die Daten zu dem Endpunkt Infektionserkrankungen (Infektionen der Atemwege, COVID-19) berichten, unterschieden sich deutlich bezüglich der Anwendungsdauer und Dosierung (z. B. 1-mal 10 000 IE pro Woche über 6 bis 8 Wochen versus 400 IE pro Tag über 6 Monate). Daher sind die Studien zu dem Endpunkt nur eingeschränkt vergleichbar. In einigen Studien wurde zudem neben Vitamin D zusätzlich Kalzium verabreicht.

Darüber hinaus wurden nur wenige verwertbare Daten berichtet. Gründe für die geringe Verfügbarkeit waren z. B. eine hohe Anzahl fehlender Werte im Studienverlauf oder eine unzureichende Berichterstattung in den Studien bezüglich der aufgetretenen unerwünschten Ereignisse. So wurden für den Endpunkt Toxizität (inklusive Hyperkalzämie mit ärztlicher Behandlung) die Daten aus den Studien nur als verwertbar eingestuft, wenn aus der Beschreibung hervorging, dass diese systematisch im Studienverlauf erhoben wurden (Überprüfung der Kalzium-Werte im Blut sowie Abfrage der Symptome einer Hyperkalzämie).

7 Literatur

1. Bundestag. Gesetz für eine bessere Versorgung durch Digitalisierung und Innovation (Digitale-Versorgung-Gesetz – DVG). Bundesgesetzblatt Teil 1 2019; (49): 2562-2584.
2. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Beratung zur Vitamin D Substitution [online]. 2020 [Zugriff: 27.02.2023]. URL: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/053-056>.
3. Schünemann H, Brożek J, Guyatt G et al. GRADE Handbook [online]. 2013 [Zugriff: 19.02.2021]. URL: <https://gdt.gradeapro.org/app/handbook/handbook.html>.
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 6.1 [online]. 2022 [Zugriff: 27.01.2022]. URL: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-v6-1.pdf>.
5. ICH Expert Working Group. ICH harmonised tripartite guideline: structure and content of clinical study reports; E3 [online]. 1995 [Zugriff: 19.02.2021]. URL: https://database.ich.org/sites/default/files/E3_Guideline.pdf.
6. Moher D, Hopewell S, Schulz KF et al. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c869. <https://dx.doi.org/10.1136/bmj.c869>.
7. Waffenschmidt S, Navarro-Ruan T, Hobson N et al. 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. <https://dx.doi.org/10.1002/jrsm.1425>.
8. Guyatt GH, Oxman AD, Santesso N et al. GRADE guidelines: 12. Preparing summary of findings tables—binary outcomes. J Clin Epidemiol 2013; 66(2): 158-172. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2012.01.012>.
9. Newcombe RG. Interval estimation for the difference between independent proportions: comparison of eleven methods. Stat Med 1998; 17(8): 873-890. [https://dx.doi.org/10.1002/\(sici\)1097-0258\(19980430\)17:8<873::aid-sim779>3.0.co;2-i](https://dx.doi.org/10.1002/(sici)1097-0258(19980430)17:8<873::aid-sim779>3.0.co;2-i).
10. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. Comput Stat Data Anal 1994; 17(5): 555-574. [https://dx.doi.org/10.1016/0167-9473\(94\)90148-1](https://dx.doi.org/10.1016/0167-9473(94)90148-1).
11. Sutton AJ, Abrams KR, Jones DR et al. Methods for meta-analysis in medical research. Chichester: Wiley; 2000.
12. Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev 2015; (10 Suppl 1): 25-27.

13. Balslem H, Helfand M, Schunemann HJ et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol* 2011; 64(4): 401-406.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2010.07.015>.
14. Meerpohl JJ, Langer G, Perleth M et al. GRADE-Leitlinien: 3. Bewertung der Qualität der Evidenz (Vertrauen in die Effektschätzer). *Z Evid Fortbild Qual Gesundhwes* 2012; 106(6): 449-456. <https://dx.doi.org/10.1016/j.zefq.2012.06.013>.
15. Guyatt GH, Oxman AD, Vist G et al. GRADE guidelines: 4. Rating the quality of evidence—study limitations (risk of bias). *J Clin Epidemiol* 2011; 64(4): 407-415.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2010.07.017>.
16. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R et al. GRADE guidelines: 8. Rating the quality of evidence—indirectness. *J Clin Epidemiol* 2011; 64(12): 1303-1310.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2011.04.014>.
17. Guyatt GH, Oxman AD, Montori V et al. GRADE guidelines: 5. Rating the quality of evidence—publication bias. *J Clin Epidemiol* 2011; 64(12): 1277-1282.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2011.01.011>.
18. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R et al. GRADE guidelines 6. Rating the quality of evidenced—imprecision. *J Clin Epidemiol* 2011; 64(12): 1283-1293.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2011.01.012>.
19. Guyatt GH, Oxman AD, Sultan S et al. GRADE guidelines: 9. Rating up the quality of evidence. *J Clin Epidemiol* 2011; 64(12): 1311-1316.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2011.06.004>.
20. Kahwati LC, LeBlanc E, Weber RP et al. Screening for Vitamin D Deficiency in Adults: An Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force [online]. 2021 [Zugriff: 05.06.2023]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/n/es201/pdf/>.
21. Kahwati LC, LeBlanc E, Weber RP et al. Screening for Vitamin D Deficiency in Adults: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA* 2021; 325(14): 1443-1463. <https://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.26498>.
22. Choukri MA, Conner TS, Haszard JJ et al. Effect of vitamin D supplementation on depressive symptoms and psychological wellbeing in healthy adult women: a double-blind randomised controlled clinical trial. *J Nutr Sci* 2018; 7: e23.
<https://dx.doi.org/10.1017/jns.2018.14>.
23. University of Otago Research Grant. Effect of vitamin D supplementation on wellbeing in young adults – a randomised controlled trial [online]. 2013 [Zugriff: 15.05.2023]. URL: <https://www.anzctr.org.au/Trial/Registration/TrialReview.aspx?id=364209&isReview=true>.

24. Dean AJ, Bellgrove MA, Hall T et al. Effects of vitamin D supplementation on cognitive and emotional functioning in young adults--a randomised controlled trial. PLoS One 2011; 6(11): e25966. <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0025966>.
25. Queensland Centre for Mental Health Research. A randomised controlled trial of vitamin D supplementation vs placebo on cognitive and emotional outcomes in healthy volunteers [online]. 2011 [Zugriff: 03.05.2023]. URL: <https://www.anzctr.org.au/Trial/Registration/TrialReview.aspx?id=335397&isReview=true>.
26. 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. <https://dx.doi.org/10.1002/jbmr.2010>.
27. Creighton University. Vitamin D Supplementation in Older Women (VIDOS) [online]. 2016 [Zugriff: 03.05.2023]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00472823>.
28. Goodall EC, Granados AC, Luinstra K et al. Vitamin D3 and gargling for the prevention of upper respiratory tract infections: a randomized controlled trial. BMC Infect Dis 2014; 14: 273. <https://dx.doi.org/10.1186/1471-2334-14-273>.
29. St. Joseph's Healthcare Hamilton. A Trial of Vitamin D and Health Advice for the Prevention of Upper Respiratory Tract Infections [online]. 2012 [Zugriff: 03.05.2023]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01158560>.
30. Harrison SE, Oliver SJ, Kashi DS et al. Influence of Vitamin D Supplementation by Simulated Sunlight or Oral D3 on Respiratory Infection during Military Training. Med Sci Sports Exerc 2021; 53(7): 1505-1516. <https://dx.doi.org/10.1249/mss.0000000000002604>.
31. Bangor University. Vitamin D Supplementation and Immunity/Physical Performance [online]. 2017 [Zugriff: 06.04.2023]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03132103>.
32. Bangor University. Vitamin D Status and Immune Function [online]. 2017 [Zugriff: 06.04.2023]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02416895>.
33. Holt R, Petersen JH, Dinsdale E et al. Vitamin D Supplementation Improves Fasting Insulin Levels and HDL Cholesterol in Infertile Men. J Clin Endocrinol Metab 2022; 107(1): 98-108. <https://dx.doi.org/10.1210/clinem/dgab667>.
34. Rigshospitalet Denmark. Vitamin D Supplementation and Male Infertility: The CBG-study a Randomized Clinical Trial [online]. 2016 [Zugriff: 06.04.2023]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01304927>.
35. Hosseini B, Tremblay CL, Longo C et al. Oral vitamin D supplemental therapy to attain a desired serum 25-hydroxyvitamin D concentration in essential healthcare teams. Trials 2022; 23(1): 1019. <https://dx.doi.org/10.1186/s13063-022-06944-z>.

36. St. Justine's Hospital. PRevention of COVID-19 With Oral Vitamin D Supplemental Therapy in Essential healthCare Teams (PROTECT) [online]. 2021 [Zugriff: 15.05.2023]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04483635>.
37. Kearns MD, Binongo JN, Watson D 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. <https://dx.doi.org/10.1038/ejcn.2014.209>.
38. Emory University. A Single Wintertime Dose of Vitamin D3 to Prevent Winter Decline in Vitamin D Status in Healthy Adults [online]. 2017 [Zugriff: 03.05.2023]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01924910>.
39. Knutsen KV, Madar AA, Lagerlov P 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. <https://dx.doi.org/10.1210/jc.2013-2647>.
40. Laaksi I, Ruohola JP, Mattila V et al. Vitamin D supplementation for the prevention of acute respiratory tract infection: a randomized, double-blinded trial among young Finnish men. *J Infect Dis* 2010; 202(5): 809-814. <https://dx.doi.org/10.1086/654881>.
41. Tampere University. Vitamin D Supplementation for the Prevention of Acute Respiratory Tract Infections [online]. 2014 [Zugriff: 03.05.2023]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00973583>.
42. Lappe J, Cullen D, Haynatzki G et al. Calcium and vitamin d supplementation decreases incidence of stress fractures in female navy recruits. *J Bone Miner Res* 2008; 23(5): 741-749. <https://dx.doi.org/10.1359/jbmr.080102>.
43. Lerchbaum E, Pilz S, Trummer C et al. Vitamin D and Testosterone in Healthy Men: A Randomized Controlled Trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102(11): 4292-4302. <https://dx.doi.org/10.1210/jc.2017-01428>.
44. Medical University of Graz. Vitamin D Treatment and Hypogonadism in Men [online]. 2018 [Zugriff: 03.05.2023]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01748370>.
45. Martineau AR, Wilkinson RJ, Wilkinson KA et al. A single dose of vitamin D enhances immunity to mycobacteria. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176(2): 208-213. <https://dx.doi.org/10.1164/rccm.200701-007OC>.
46. Barts & The London NHS Trust. Effects of Vitamin D Supplementation on Antimycobacterial Immunity [online]. 2007 [Zugriff: 03.05.2023]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00157066>.

47. Wamberg L, Kampmann U, Stodkilde-Jorgensen H et al. 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. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ejim.2013.03.005>.
48. Wamberg L, Pedersen SB, Richelsen B et al. 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. <https://dx.doi.org/10.1007/s00223-013-9729-3>.
49. University of Aarhus. Effects of Vitamin D Supplementation in Obesity [online]. 2012 [Zugriff: 03.05.2023]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01037140>.
50. Shea BJ, Reeves BC, Wells G et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ* 2017; 358: j4008. <https://dx.doi.org/10.1136/bmj.j4008>.
51. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *J Med Libr Assoc* 2006; 94(4): 451-455.
52. Lefebvre C, Glanville J, Briscoe S et al. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions; Version 6; Technical Supplement to Chapter 4: Searching for and selecting studies [online]. 2019 [Zugriff: 19.02.2021]. URL: <https://training.cochrane.org/handbook/version-6/chapter-4-tech-suppl>.

8 Studienlisten

8.1 Liste der identifizierten systematischen Übersichten

1. 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. [https://dx.doi.org/10.1016/s2213-8587\(18\)30265-1](https://dx.doi.org/10.1016/s2213-8587(18)30265-1).
2. Cheema HA, Fatima M, Shahid A et al. Vitamin D supplementation for the prevention of total cancer incidence and mortality: An updated systematic review and meta-analysis. *Heliyon* 2022; 8(11): e11290. <https://dx.doi.org/10.1016/j.heliyon.2022.e11290>.
3. Han J, Zhao C, Cai J et al. Comparative efficacy of vitamin supplements on prevention of major cardiovascular disease: Systematic review with network meta-analysis. *Complement Ther Clin Pract* 2020; 39: 101142. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ctcp.2020.101142>.
4. Jolliffe DA, Camargo CA Jr, Sluyter JD et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory infections: a systematic review and meta-analysis of aggregate data from randomised controlled trials. *The Lancet Diabetes & Endocrinology* 2021; 9(5): 276-292. [https://dx.doi.org/10.1016/s2213-8587\(21\)00051-6](https://dx.doi.org/10.1016/s2213-8587(21)00051-6).
5. Kahwati LC, LeBlanc E, Weber RP et al. Screening for Vitamin D Deficiency in Adults: An Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force [online]. 2021 [Zugriff: 05.06.2023]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/n/es201/pdf/>.
6. Kahwati LC, LeBlanc E, Weber RP et al. Screening for Vitamin D Deficiency in Adults: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA* 2021; 325(14): 1443-1463. <https://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.26498>.
7. National Institute for Health and Care Excellence. COVID-19 rapid guideline: vitamin D [online]. 2020 [Zugriff: 02.03.2023]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng187>.
8. Shokri-Mashhadi N, Kazemi M, Saadat S et al. Effects of select dietary supplements on the prevention and treatment of viral respiratory tract infections: a systematic review of randomized controlled trials. *Expert Rev Respir Med* 2021; 15(6): 805-821. <https://dx.doi.org/10.1080/17476348.2021.1918546>.
9. Vlieg-Boerstra B, de Jong N, Meyer R et al. Nutrient supplementation for prevention of viral respiratory tract infections in healthy subjects: A systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2022; 77(5): 1373-1388. <https://dx.doi.org/10.1111/all.15136>.
10. Xie F, Huang T, Lou D et al. Effect of vitamin D supplementation on the incidence and prognosis of depression: An updated meta-analysis based on randomized controlled trials. *Frontiers in Public Health* 2022; 10: 903547. <https://dx.doi.org/10.3389/fpubh.2022.903547>.
11. Zhou L, Chen B, Sheng L et al. The effect of vitamin D supplementation on the risk of breast cancer: a trial sequential meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2020; 182(1): 1-8. <https://dx.doi.org/10.1007/s10549-020-05669-4>.

8.2 Liste der ausgeschlossenen Publikationen mit Ausschlussgründen

Nicht E1

1. Chatterjee R, Fuss P, Vickery EM et al. Vitamin D Supplementation for Prevention of Cancer: The D2d Cancer Outcomes (D2dCA) Ancillary Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2021; 106(9): 2767-2778. <https://dx.doi.org/10.1210/clinem/dgab153>.
2. Desouza C, Chatterjee R, Vickery EM et al. The effect of vitamin D supplementation on cardiovascular risk in patients with prediabetes: A secondary analysis of the D2d study. *J Diabetes Complications* 2022; 36(8): 108230. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2022.108230>.
3. Hansen AL, Ambroziak G, Thornton D et al. Vitamin D Supplementation during Winter: Effects on Stress Resilience in a Randomized Control Trial. *Nutrients* 2020; 12(11). <https://dx.doi.org/10.3390/nu12113258>.
4. Johnson KC, Pittas AG, Margolis KL et al. Safety and tolerability of high-dose daily vitamin D3 supplementation in the vitamin D and type 2 diabetes (D2d) study-a randomized trial in persons with prediabetes. *Eur J Clin Nutr* 2022; 76(8): 1117-1124. <https://dx.doi.org/10.1038/s41430-022-01068-8>.
5. Jolliffe DA, Holt H, Greenig M et al. Effect of a test-and-treat approach to vitamin D supplementation on risk of all cause acute respiratory tract infection and covid-19: phase 3 randomised controlled trial (CORONAVIT). *BMJ* 2022; 378: e071230. <https://dx.doi.org/10.1136/bmj-2022-071230>.
6. Kato I, Sun J, Hastert TA et al. Association of calcium and vitamin D supplementation with cancer incidence and cause-specific mortality in Black women: Extended follow-up of the Women's Health Initiative calcium-vitamin D trial. 2023. <https://dx.doi.org/10.1002/ijc.34436>.
7. Kim SH, Brodsky IG, Chatterjee R et al. Effect of Vitamin D Supplementation on Kidney Function in Adults with Prediabetes: A Secondary Analysis of a Randomized Trial. *Clinical Journal of The American Society of Nephrology: CJASN* 2021; 16(8): 1201-1209. <https://dx.doi.org/10.2215/cjn.00420121>.
8. Larsen AU, Hopstock LA, Jorde R et al. No improvement of sleep from vitamin D supplementation: insights from a randomized controlled trial. *Sleep Medicine: X* 2021; 3: 100040. <https://dx.doi.org/10.1016/j.sleepx.2021.100040>.
9. Shimizu Y, Ito Y, Uotsu N et al. Intake of 25-Hydroxyvitamin D3 May Reduce the Severity of Upper Respiratory Tract Infection: Post hoc Analysis of a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Comparison Study. *Nutrients* 2020; 12(12). <https://dx.doi.org/10.3390/nu12123769>.

10. van Helmond N, Brobyn TL, LaRiccia PJ et al. Vitamin D3 Supplementation at 5000 IU Daily for the Prevention of Influenza-like Illness in Healthcare Workers: A Pragmatic Randomized Clinical Trial. *Nutrients* 2022; 15(1). <https://dx.doi.org/10.3390/nu15010180>.

11. Wu Z, Broad J, Sluyter J et al. Effect of monthly vitamin D on diverticular disease hospitalization: Post-hoc analysis of a randomized controlled trial. *Clin Nutr* 2021; 40(3): 839-843. <https://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2020.08.030>.

Nicht E2

1. Dawson-Hughes B, Staten MA, Knowler WC et al. Intratrial Exposure to Vitamin D and New-Onset Diabetes Among Adults With Prediabetes: A Secondary Analysis From the Vitamin D and Type 2 Diabetes (D2d) Study. *Diabetes Care* 2020; 43(12): 2916-2922. <https://dx.doi.org/10.2337/dc20-1765>.

Nicht E3

1. Miao J, Bachmann KN, Huang S et al. Effects of Vitamin D Supplementation on Cardiovascular and Glycemic Biomarkers. *Journal of the American Heart Association* 2021; 10(10): e017727. <https://dx.doi.org/10.1161/jaha.120.017727>.

Nicht E4

1. Agbalalah T, Mushtaq S. Effect of vitamin D3 supplementation on cardiometabolic disease risk among overweight/obese adult males in the UK: A pilot randomised controlled trial. *J Hum Nutr Diet* 2023; 36(1): 216-225. <https://dx.doi.org/10.1111/jhn.13021>.

2. Al Thani M, Sadoun E, Sofroniou A et al. The effect of vitamin D supplementation on the glycemic control of pre-diabetic Qatari patients in a randomized control trial. *BMC Nutrition* 2019; 5: 46. <https://dx.doi.org/10.1186/s40795-019-0311-x>.

3. Chen L, Dong Y, Bhagatwala J et al. Vitamin D3 Supplementation Increases Long-Chain Ceramide Levels in Overweight/Obese African Americans: A Post-Hoc Analysis of a Randomized Controlled Trial. *Nutrients* 2020; 12(4). <https://dx.doi.org/10.3390/nu12040981>.

4. Cheung MM, Dall RD, Shewokis PA et al. The effect of combined magnesium and vitamin D supplementation on vitamin D status, systemic inflammation, and blood pressure: A randomized double-blinded controlled trial. *Nutrition* 2022; 99-100: 111674. <https://dx.doi.org/10.1016/j.nut.2022.111674>.

5. Dall RD, Cheung MM, Shewokis PA et al. Combined vitamin D and magnesium supplementation does not influence markers of bone turnover or glycemic control: A randomized controlled clinical trial. *Nutr Res* 2023; 110: 33-43. <https://dx.doi.org/10.1016/j.nutres.2022.12.005>.

6. Dong Y, Chen L, Huang Y et al. Sixteen-Week Vitamin D3 Supplementation Increases Peripheral T Cells in Overweight Black Individuals: Post hoc Analysis of a Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Trial. *Nutrients* 2022; 14(19).
<https://dx.doi.org/10.3390/nu14193922>.
7. Gaffney-Stomberg E, Hughes JM, Guerriere KI et al. Once daily calcium (1000 mg) and vitamin D (1000 IU) supplementation during military training prevents increases in biochemical markers of bone resorption but does not affect tibial microarchitecture in Army recruits. *Bone* 2022; 155: 116269. <https://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2021.116269>.
8. Gariballa S, Yasin J, Alessa A. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of vitamin D supplementation with or without calcium in community-dwelling vitamin D deficient subjects. *BMC Musculoskelet Disord* 2022; 23(1): 415.
<https://dx.doi.org/10.1186/s12891-022-05364-z>.
9. Hennigar SR, Kelley AM, Nakayama AT et al. Divergent effects of sex and calcium/vitamin D supplementation on serum magnesium and markers of bone structure and function during initial military training. *Br J Nutr* 2022; 128(9): 1730-1737.
<https://dx.doi.org/10.1017/s0007114521004669>.
10. Hew-Butler T, Aprik C, Byrd B et al. Vitamin D supplementation and body composition changes in collegiate basketball players: a 12-week randomized control trial. *J Int Soc Sports Nutr* 2022; 19(1): 34-48. <https://dx.doi.org/10.1080/15502783.2022.2046444>.
11. Maboshe W, Macdonald HM, Wassall H et al. Low-Dose Vitamin D3 Supplementation Does Not Affect Natural Regulatory T Cell Population but Attenuates Seasonal Changes in T Cell-Produced IFN-gamma: Results From the D-SIRe2 Randomized Controlled Trial. *Front Immunol* 2021; 12: 623087. <https://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2021.623087>.
12. Michalczyk MM, Golas A, Maszczyk A et al. Influence of Sunlight and Oral D3 Supplementation on Serum 25(OH)D Concentration and Exercise Performance in Elite Soccer Players. *Nutrients* 2020; 12(5). <https://dx.doi.org/10.3390/nu12051311>.
13. Montenegro KR, Cruzat V, Melder H et al. Vitamin D Supplementation Does Not Impact Resting Metabolic Rate, Body Composition and Strength in Vitamin D Sufficient Physically Active Adults. *Nutrients* 2020; 12(10). <https://dx.doi.org/10.3390/nu12103111>.
14. Pinto JM, Merzbach V, Willmott AGB et al. Assessing the impact of a mushroom-derived food ingredient on vitamin D levels in healthy volunteers. *J Int Soc Sports Nutr* 2020; 17(1): 54. <https://dx.doi.org/10.1186/s12970-020-00387-0>.
15. Pornpaisalsakul K, Songtaweasin WN, Tepmongkol S et al. Effects of vitamin D and calcium supplementation on bone mineral density among Thai youth using daily HIV pre-exposure prophylaxis. *J Int AIDS Soc* 2020; 23(10): e25624.
<https://dx.doi.org/10.1002/jia2.25624>.

16. Rips L, Toom A, Kuik R et al. Seven-month wintertime supplementation of 1200 IU vitamin D has no effect on hand grip strength in young, physically active males: A randomized, controlled study. *J Int Soc Sports Nutr* 2022; 19(1): 437-454. <https://dx.doi.org/10.1080/15502783.2022.2100718>.
17. Slow S, Pearson JP, Florkowski CM et al. Effect of genetic factors on the response to vitamin D3 supplementation in the VIDARIS randomized controlled trial. *Nutrition* 2020; 75-76: 110761. <https://dx.doi.org/10.1016/j.nut.2020.110761>.
18. Stojanovic E, Jakovljevic V, Scanlan AT et al. Vitamin D3 supplementation reduces serum markers of bone resorption and muscle damage in female basketball players with vitamin D inadequacy. *European Journal of Sport Science EJSS : Official Journal of the European College of Sport Science* 2022; 22(10): 1532-1542. <https://dx.doi.org/10.1080/17461391.2021.1953153>.
19. Ulrich C, Trojanowicz B, Fiedler R et al. Serum Testosterone Levels Are Not Modified by Vitamin D Supplementation in Dialysis Patients and Healthy Subjects. *Nephron* 2021; 145(5): 481-485. <https://dx.doi.org/10.1159/000516636>.
20. Vargas Buonfiglio LG, Vanegas Calderon OG, Cano M et al. Seasonal Antimicrobial Activity of the Airway: Post-Hoc Analysis of a Randomized Placebo-Controlled Double-Blind Trial. *Nutrients* 2020; 12(9). <https://dx.doi.org/10.3390/nu12092602>.
21. Wood ME, Liu H, Storricks E et al. The Influence of Vitamin D on Mammographic Density: Results from CALGB 70806 (Alliance) a Randomized Clinical Trial. *Cancer Prevention Research* 2021; 14(7): 753-762. <https://dx.doi.org/10.1158/1940-6207.Capr-20-0581>.
22. Xenos K, Pappasava M, Raptis A et al. Vitamin D Supplementation and Genetic Polymorphisms Impact on Weight Loss Diet Outcomes in Caucasians: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Clinical Study. *Front Med (Lausanne)* 2022; 9: 811326. <https://dx.doi.org/10.3389/fmed.2022.811326>.
23. Zan MCH, Ying MLE, Cheong LS et al. Plasma parathyroid hormone response to vitamin D3 supplementation among women of reproductive age: A randomized double-blind placebo-control trial. *PLoS One* 2022; 17(11): e0276506. <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0276506>.
24. Zebrowska A, Sadowska-Krepa E, Stanula A et al. The effect of vitamin D supplementation on serum total 25(OH) levels and biochemical markers of skeletal muscles in runners. *J Int Soc Sports Nutr* 2020; 17(1): 18. <https://dx.doi.org/10.1186/s12970-020-00347-8>.
25. Zmitek K, Hribar M, Hristov H et al. Efficiency of Vitamin D Supplementation in Healthy Adults is Associated with Body Mass Index and Baseline Serum 25-Hydroxyvitamin D Level. *Nutrients* 2020; 12(5). <https://dx.doi.org/10.3390/nu12051268>.

Nicht E8

1. Abiri B, Dehghani M, Vafa M. Effect of Vitamin D Supplementation on Muscle Strength, Muscle Function, and Body Composition in Vitamin D-Deficient Middle-Aged Women. *Methods Mol Biol* 2020; 2138: 351-361. https://dx.doi.org/10.1007/978-1-0716-0471-7_25.
2. Abiri B, Sarbakhsh P, Vafa M. Randomized study of the effects of vitamin D and/or magnesium supplementation on mood, serum levels of BDNF, inflammation, and SIRT1 in obese women with mild to moderate depressive symptoms. *Nutr Neurosci* 2022; 25(10): 2123-2135. <https://dx.doi.org/10.1080/1028415x.2021.1945859>.
3. Ahmed MM, Zingade US, Badaam KM. Effect of Vitamin D3 Supplementation on Insulin Sensitivity in Prediabetes With Hypovitaminosis D: A Randomized Placebo-Controlled Trial. *Cureus* 2020; 12(12): e12009. <https://dx.doi.org/10.7759/cureus.12009>.
4. Al-Bayyari N, Hailat R, Subih H et al. Vitamin D3 reduces risk of cardiovascular and liver diseases by lowering homocysteine levels: double-blinded, randomised, placebo-controlled trial. *Br J Nutr* 2021; 125(2): 139-146. <https://dx.doi.org/10.1017/s0007114520001890>.
5. Amini L, Mohammadbeigi R, Vafa M et al. Evaluation of the effect of vitamin D3 supplementation on quantitative and qualitative parameters of spermograms and hormones in infertile men: A Randomized controlled trial. *Complement Ther Med* 2020; 53: 102529. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ctim.2020.102529>.
6. Bagheri S, Saghadzade AR, Abbaszadeh-Mashkani S et al. The effect of vitamin D supplementation on tobacco-related disorders in individuals with a tobacco use disorder: a randomized clinical trial. *J Addict Dis* 2022; 40(3): 382-393. <https://dx.doi.org/10.1080/10550887.2021.2010971>.
7. Cheshmazar E, Hosseini AF, Yazdani B et al. Effects of Vitamin D Supplementation on Omentin-1 and Spexin Levels, Inflammatory Parameters, Lipid Profile, and Anthropometric Indices in Obese and Overweight Adults with Vitamin D Deficiency under Low-Calorie Diet: A Randomized Placebo Controlled Trial. *Evidence-Based Complementary & Alternative Medicine: eCAM* 2020; 2020: 3826237. <https://dx.doi.org/10.1155/2020/3826237>.
8. Ebadi SA, Sharifi L, Rashidi E et al. Supplementation with vitamin D and insulin homeostasis in healthy overweight and obese adults: A randomized clinical trial. *Obes Res Clin Pract* 2021; 15(3): 256-261. <https://dx.doi.org/10.1016/j.orcp.2021.03.004>.
9. Ebrahimof S, Angoorani P, Shab-Bidar S et al. The interactive effect of vitamin D3 supplementation and vitamin D receptor polymorphisms on weight and body composition in overweight women with hypovitaminosis D: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. 2022. <https://dx.doi.org/10.1139/cjpp-2022-0192>.

10. Jamshidi S, Masoumi SJ, Abiri B et al. The effect of synbiotic and vitamin D co-supplementation on body composition and quality of life in middle-aged overweight and obese women: A randomized controlled trial. *Clinical Nutrition ESPEN* 2022; 52: 270-276. <https://dx.doi.org/10.1016/j.clnesp.2022.09.005>.
11. Kalvandi F, Azarbayjani MA, Azizbeigi R et al. Elastic resistance training is more effective than vitamin D3 supplementation in reducing oxidative stress and strengthen antioxidant enzymes in healthy men. *Eur J Clin Nutr* 2022; 76(4): 610-615. <https://dx.doi.org/10.1038/s41430-021-01000-6>.
12. Mehdawi A, Mohammad BA, Mosleh I et al. The combined effect of omega-3 fatty acid and vitamin D3 on oxidized LDL-C and non-HDL-C levels in people with vitamin D deficiency: A randomized controlled trial. 2023. <https://dx.doi.org/10.1097/fjc.0000000000001398>.
13. Misra P, Kant S, Misra A et al. A Community Based Randomized Controlled Trial to See the Effect of Vitamin D Supplementation on Development of Diabetes Among Women with Prediabetes Residing in A Rural Community of Northern India. *Journal of Family Medicine & Primary Care* 2021; 10(8): 3122-3129. https://dx.doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc_311_21.
14. Nikniaz L, Ghojzadeh M, Nateghian H et al. The interaction effect of aerobic exercise and vitamin D supplementation on inflammatory factors, anti-inflammatory proteins, and lung function in male smokers: a randomized controlled trial. *BMC Sports Science, Medicine and Rehabilitation* 2021; 13(1): 102. <https://dx.doi.org/10.1186/s13102-021-00333-w>.
15. Pessoa Mamede LCG, de Lima R, Silva AS et al. Effects of a Single Oral Megadose of Vitamin D3 on Inflammation and Oxidative Stress Markers in Overweight and Obese Women: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity Targets and Therapy* 2021; 14: 525-534. <https://dx.doi.org/10.2147/dms0.S285597>.
16. Pragma Ph DP, Yadav Md RK, Khadgawat Dm R et al. Effect of Vitamin D Supplementation on Disposition Index in Non-Diabetic Indians with Obesity: A Double-Blind Randomized Placebo-Controlled Trial. *J Diet Suppl* 2021; 18(6): 630-645. <https://dx.doi.org/10.1080/19390211.2020.1827116>.
17. Rajabi-Naeni M, Dolatian M, Qorbani M et al. Effect of omega-3 and vitamin D co-supplementation on psychological distress in reproductive-aged women with pre-diabetes and hypovitaminosis D: A randomized controlled trial. *Brain and Behavior* 2021; 11(11): e2342. <https://dx.doi.org/10.1002/brb3.2342>.
18. Rajaie H, Rabiee MR, Bellissimo N et al. Independent and Combined Effects of Calcium and Vitamin D Supplementation on Blood Lipids in Overweight or Obese Premenopausal Women: A Triple-Blind Randomized Controlled Clinical Trial. *Int J Prev Med* 2021; 12: 52. https://dx.doi.org/10.4103/ijpvm.IJPVM_294_19.

19. Romero-Ibarguengoitia ME, Gutierrez-Gonzalez D, Cantu-Lopez C et al. Effect of Vitamin D3 Supplementation vs. Dietary-Hygienic Measures on SARS-CoV-2 Infection Rates in Hospital Workers with 25-Hydroxyvitamin D3 [25(OH)D3] Levels ≥ 20 ng/mL. *Microorganisms* 2023; 11(2). <https://dx.doi.org/10.3390/microorganisms11020282>.
20. Shahraki SK, Emadi SF, Salarfard M et al. Effect of vitamin D supplementation on the severity of stress urinary incontinence in premenopausal women with vitamin D insufficiency: a randomized controlled clinical trial. *BMC Womens Health* 2022; 22(1): 431. <https://dx.doi.org/10.1186/s12905-022-02024-1>.
21. Sheikh V, Mozaianimonfared A, Gharakhani M et al. Effect of vitamin D supplementation versus placebo on essential hypertension in patients with vitamin D deficiency: a double-blind randomized clinical trial. *J Clin Hypertens* 2020; 22(10): 1867-1873. <https://dx.doi.org/10.1111/jch.13926>.
22. Villasis-Keever MA, Lopez-Alarcon MG, Miranda-Navales G et al. Efficacy and Safety of Vitamin D Supplementation to Prevent COVID-19 in Frontline Healthcare Workers. A Randomized Clinical Trial. *Arch Med Res* 2022; 53(4): 423-430. <https://dx.doi.org/10.1016/j.arcmed.2022.04.003>.

Anhang A Bewertung der Qualität der Informationsbeschaffung der Basis-SÜ(s) aus der fokussierten Recherche

Die Bewertung der Qualität der Informationsbeschaffung der Basis-SÜ erfolgte in Anlehnung an AMSTAR 2, Items 1, 4 und 5 [50].

Tabelle 15: Bewertung der Informationsbeschaffung zur systematischen Übersicht Kahwati 2021 [20,21]

1. Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?		
For Yes: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Population ✓ Intervention ✓ Comparator group ✓ Outcome 	Optional (recommended) <ul style="list-style-type: none"> ✓ Timeframe for follow-up 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Yes No
4. Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?		
For Partial Yes (all the following): <ul style="list-style-type: none"> ✓ searched at least 2 databases (relevant to the research question) ✓ provided key words and/or search strategy ✓ justified publication restrictions (eg, language) 	For Yes, should also have (all the following): <ul style="list-style-type: none"> ✓ searched the reference lists/ bibliographies of included studies ✓ searched trial/study registries ✓ included/consulted content experts in the field where relevant, searched for grey literature ✓ conducted search within 24 months of completion of the review 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Yes Partial Yes No
5. Did the review authors perform study selection in duplicate?		
For Yes, either ONE of the following: <ul style="list-style-type: none"> ✓ at least two reviewers independently agreed on selection of eligible studies and achieved consensus on which studies to include OR two reviewers selected a sample of eligible studies and achieved good agreement (at least 80 per cent), with the remainder selected by one reviewer		<ul style="list-style-type: none"> ✓ Yes No
✓: Kriterium erfüllt		

Anhang B Bewertung der Studienlimitationen

Tabelle 16: Studienlimitationen zum Endpunkt Knochenbrüche

Studie	Randomisierung	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung	Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Sonstiges
Lappe 2008	unklar	unklar	adäquat	nicht adäquat	unklar	adäquat
ITT: Intention to treat						

Tabelle 17: Studienlimitationen zum Endpunkt Infektionserkrankungen (Infektionen der Atemwege, COVID-19)

Studie	Randomisierung	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung	Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Sonstiges
Goodall 2014	unklar	adäquat	adäquat	nicht adäquat	nicht adäquat	adäquat
Hosseini 2022	adäquat	adäquat	adäquat	adäquat	adäquat	adäquat
Laaksi 2010	adäquat	unklar	adäquat	unklar	unklar	adäquat
ITT: Intention to treat						

Tabelle 18: Studienlimitationen zum Endpunkt Depressionen

Studie	Randomisierung	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung	Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Sonstiges
Choukri 2018	unklar	unklar	adäquat	adäquat	unklar	adäquat
Dean 2011	unklar	unklar	adäquat	adäquat	adäquat	adäquat
ITT: Intention to treat						

Anhang C Suchstrategien

C.1 Bibliografische Datenbanken

Suche nach systematischen Übersichten

1. MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) ALL 1946 to March 01, 2023

Es wurde folgender Filter übernommen:

- Systematische Übersicht: Wong [51] – High specificity strategy

#	Searches
1	vitamin D/
2	(vitamin* adj1 (d or d3)).ti,ab.
3	or/1-2
4	(prevent* or prophylaxis or supplement*).ti.
5	Cochrane database of systematic reviews.jn.
6	(search or MEDLINE or systematic review).tw.
7	meta analysis.pt.
8	or/5-7
9	8 not (exp animals/ not humans.sh.)
10	and/3-4,9
11	10 not (gestation* or fetal or pregnancy).tw.
12	11 and (english or german or multilingual or undetermined).lg.
13	..l/ 12 yr=2020-current

2. International HTA Database

Suchoberfläche: INAHTA

#	Searches
1	"vitamin D"[mh]
2	("vitamin D" OR "vitamin d3")[title] OR ("vitamin D" OR "vitamin d3")[abs]
3	#1 OR #2
4	(prevent* or prophylaxis or supplement*)[title]
5	#3 AND #4
6	(*) FROM 2020 TO 2023
7	#5 AND #6

Suche nach Primärstudien

1. MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) ALL 1946 to March 14, 2023

Es wurde folgender Filter übernommen:

- RCT: Lefebvre [52]– Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2008 revision)

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

C.2 Studienregister

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: U.S. National Institutes of Health

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Expert 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[ResultsFirstSubmitDate] NOT MISSING AND AREA[StudyType] EXPAND[Term] COVER[FullMatch] "Interventional" AND AREA[StudyFirstPostDate] EXPAND[Term] RANGE[01/01/2020, MAX]