

## **Check-up 35 Untersuchung – eine Diskussion**

Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)<sup>1</sup>

Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin  
Irenenstraße 1  
65189 Wiesbaden  
Postfach 2170

---

<sup>1</sup> Mitglieder der Arbeitsgruppe siehe Ende des Textes

## Abkürzungen

AACE: American Association of Clinical Endocrinologists  
ACPA: Anti-Citrullinated Peptide Antikörper  
ABI: ankle-brachial-pressure-index (dt. Knöchel-Arm-Index)  
ACE-Hemmer: Angiotensin Converting Enzyme-Hemmer  
ADA: American Diabetes Association  
ASS: Acetylsalicylsäure  
AUDIT-Test: Alcohol Use Disorders Identification Test  
BMBF: Bundesministerium für Bildung und Forschung  
BMI: Body mass index  
BRCA-Gen: Breast Cancer –Gen  
CANRISK: Canadian diabetes risk questionnaire  
CCP-Ak: Cyclic Citrullinated Peptide Antikörper  
CDC: Centers for Disease Control and Prevention  
COPD: Chronic obstructive pulmonary disease (chronisch obstruktive Lungenerkrankung)  
CVD: cardiovascular disease  
DFG: Deutsche Forschungsgemeinschaft  
CORETH: Choice of Renal Replacement Therapy (Projekt Hannover)  
CT: Computer Tomographie  
DDG: Deutsche Diabetes-Gesellschaft  
DEGS: Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland  
DEXA: dual energy X-ray absorptiometry (zur Knochendichtemessung)  
DGE: Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie  
DGIM: Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin  
DIfE: Deutsches Institut für Ernährungsforschung, DIfE-Test= Deutscher Diabetes Risiko-Test  
DKG: Deutsche Krebsgesellschaft und Deutsche Krankenhausgesellschaft  
EAS: European Atherosclerosis Society  
EASL: European Association for the Study of the Liver  
EASD: European Association for the Study of Diabetes  
EASO: European Association for the Study of Obesity  
ESC: European Society of Cardiology  
FLI: Fatty liver index  
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss  
GEDA: Gesundheit in Deutschland Aktuell (GEDA-Studie, RKI)  
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung  
HbA1c: Glykohämoglobin  
HBV: Hepatitis B Virus  
HCV: Hepatitis C Virus  
HDL: High-density lipoprotein (HDL-Cholesterin)  
HIV: Humanes Immundefizienz-Virus  
IgA: Immunglobulin A  
IV: Intravenös  
IT: Informationstechnik  
IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  
LDL: Low Density Lipoprotein (LDL-Cholesterin)  
MSM: Männer die Sex mit Männern haben  
NHS: National Health Service  
PAVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit  
Rh: Rhesusfaktor  
RKI: Robert-Koch-Institut  
SCORE: Systemic Coronary Risk Estimation  
SD: Schilddrüse  
SGB V: Fünftes Sozialgesetzbuch  
STIKO: Ständige Impfkommision (am RKI)  
TBC: Tuberkulose  
TSH: Thyreoidea-stimulierendes Hormon  
USPSTF: US preventive health task force  
Yottabyte: 10 hoch 24 Bytes  
Zettabyte: 10 hoch 21 Byte  
ZNS: Zentralnervensystem

## Kernaussagen

- Wir halten es für sinnvoll, dass gesetzlich Krankenversicherte eine allgemeine Gesundheitsuntersuchung wahrnehmen können, auch wenn der Nutzen, bezogen auf kardiovaskuläre Endpunkte und Überleben, populationsbasiert gering ist.
- Anamnese und körperliche Untersuchung sind für die Entdeckung von Gesundheitsrisiken und für die Früherkennung von Krankheiten sehr relevant. Es wird daher vorgeschlagen, den derzeitigen Berichtsvordruck der Gesundheitsuntersuchung (Muster 30) durch einen standardisierten Katalog – auch in elektronischer Form – zu ersetzen. Dies ersetzt allerdings keinesfalls das persönliche Gespräch.
- Zusätzlich zu den bisher im Check-up vorhandenen Laborparametern (Glukose, Gesamtcholesterin und Harnstreifen) sollten HDL-, LDL-Cholesterin und Kreatinin mit aufgenommen werden, um das 10-Jahres-Risiko für eine kardiovaskuläre Erkrankung exakter zu bestimmen und eine klinisch stumme Nierenerkrankung besser zu erfassen. Bei Risikofaktoren für Diabetes sollte neben der Nüchtern-Glukose auch das HbA1c bestimmt werden, um einen manifesten Diabetes oder Prädiabetes früher und sicherer zu diagnostizieren. Weitere Parameter werden in dem vorliegenden Papier diskutiert, bedürfen aber zunächst einer prospektiven Evaluation.
- Die Check-up 35 Untersuchung bietet – allein durch Anamnese und körperliche Untersuchung – die Möglichkeit, auch Krankheiten, die nicht kardiovaskulär bzw. durch Lebensstil bedingt sind, zu erkennen und frühzeitig zu beeinflussen.
- Das derzeitige Zeitraster (Eintrittsalter, obere Altersbegrenzung, Intervalle) für solch eine allgemeine Gesundheitsuntersuchung ist aus wissenschaftlichen Studien nicht oder nur bedingt herzuleiten. Es stellt aber in der jetzigen Form ein Gerüst für die berechtigten Versicherten und Ärzte dar und sollte daher zunächst beibehalten werden.
- Bei der Weiterentwicklung des Programms sollte der IT-Entwicklung und der Nutzung sozialer Netzwerke – gerade in Anbetracht ihrer zunehmenden Akzeptanz unter jüngeren Menschen – Rechnung getragen werden.
- Das Programm sollte durch Studien der Versorgungsforschung (Innovationsfonds, BMBF und DFG) begleitet werden.

## Präambel

Einige Länder, vor allem in der westlichen Welt, bieten der Bevölkerung allgemeine Gesundheitsuntersuchungen an, um Krankheiten rechtzeitig zu erkennen und zu verhindern. In Deutschland hat jedes Mitglied einer gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) Anrecht auf eine allgemeine Gesundheitsuntersuchung ab dem 36. Geburtstag. Die Inhalte dieser Untersuchung werden derzeit im Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) erörtert. In diesem Zusammenhang hat die Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM) eine Stellungnahme verfasst. Sie erfolgt in Absprache mit Vertretern der wissenschaftlichen Schwerpunktgesellschaften der Inneren Medizin. Es handelt sich um ein Diskussionspapier, nicht um eine systematische Kriterienbasierte Analyse [1,2]. Ziel ist es, nicht nur dem G-BA bei der Evaluation der Check-up 35 Untersuchung aus der Sicht der Inneren Medizin Anregungen zu geben, sondern auch den berechtigten niedergelassenen Ärzten.

## Einleitender Überblick

Allgemeine Gesundheitsuntersuchungen (general health check) setzen sich aus einer Anamnese, gezielter Erfassung definierter Parameter und einer Beratung zusammen. Ziel ist es, durch diese Maßnahme bei häufig asymptomatischen Individuen definierter Altersgruppen Krankheiten zu verhindern bzw. frühzeitig zu erkennen. Dabei werden Wiederholungen in festen Abständen angeboten. Diese Form der Gesundheitsversorgung ist unabhängig von Arztbesuchen, die aufgrund bestimmter Symptome oder auffälliger Befunde stattfinden. Das in Deutschland vorhandene Programm (Check-up 35 Untersuchung) wird derzeit vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) überprüft. Dies veranlasst die Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM) zu dieser Stellungnahme, zumal diese Untersuchung die Chance bietet, nicht nur Kreislauf- und Nierenerkrankungen, sondern auch andere internistische Erkrankungen in einem frühen Stadium zu erfassen und wirksam zu behandeln.

## Die Situation in Deutschland

Nach der zuletzt am 21. Juli 2016 geänderten Fassung der Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über die Gesundheitsuntersuchung zur Früherkennung von Krankheiten [3,4] in SGB V, § 25 Abs. 4 können bei Frauen und Männern ab dem 36. Lebensjahr ärztliche Maßnahmen alle zwei Jahre durchgeführt werden, die sich besonders auf die Früherkennung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Nierenerkrankungen sowie des Diabetes mellitus erstrecken. Für wichtige Krebserkrankungen werden in Deutschland Vorsorgeuntersuchungen/Früherkrankungsuntersuchungen (Karzinome des Darms, der Brust, der Gebärmutter, der Haut und der Prostata) gesondert angeboten, allerdings nicht für das Lungenkarzinom. Auf diese Krebsform wird daher gesondert eingegangen. Die Untersuchungen sollen nicht nur der Früherkennung und einer dadurch möglichen früheren Behandlung dienen, sondern darüber hinaus auch gesundheitsschädigende Verhaltensweisen bzw. pathophysiologische Parameter beeinflussen und Krankheiten verhindern - also der Prävention dienen. Untersuchungsberechtigt sind Allgemeinärzte, Internisten sowie Ärzte ohne Gebietsbezeichnung. Ergebnisse der Anamnese und der Untersuchung sollen auf einem Berichtsvordruck dokumentiert werden. Zu den ärztlichen Maßnahmen gehören Anamnese, einschließlich Familien- und Sozialanamnese, um ein Risikoprofil zu erfassen, klinische Untersuchung (Ganzkörperstatus), Laboruntersuchungen (Gesamtcholesterin, Glukose) sowie eine Urinstix-

Untersuchungen (Eiweiß, Glukose, Erythrozyten, Leukozyten und Nitrit). Nach Abschluss der Untersuchung erfolgt eine Beratung mit einer Erörterung der Lebensgestaltung, Hinweisen zur Vermeidung gesundheitsschädigender Verhaltensweisen und Hinweisen auf die Möglichkeit regelmäßiger Inanspruchnahme von Krebsfrüherkennungsuntersuchungen. Diese Richtlinie erfuhr mit Beschluss des gemeinsamen Bundesausschusses vom 21. Juli 2016 keine wesentliche inhaltliche, sondern eine vorwiegend formale Änderung in den Formulierungen (z. B. Ersatz des Begriffes Bundesausschuss für Ärzte und Krankenkassen durch Gemeinsamer Bundesausschuss).

Eine publizierte [5] deutsche Befragung von 274 Ärzten (50 % Rücklauf) in Brandenburg ergab, dass pro Arzt 40 x/Quartal die Check-up Untersuchung durchgeführt wird und dass die Mehrzahl der Ärzte diese Untersuchung mit weiteren Früherkennungsmaßnahmen kombiniert. Der Nutzen wurde hoch eingeschätzt.

Nach den Daten der kassenärztlichen Abrechnungsstatistik von 2004 nehmen nur zwischen 15 und 20% der Berechtigten an der Gesundheitsuntersuchung teil. Allerdings sind in Anbetracht der hohen Dichte der ambulanten Gesundheitsversorgung die Teilnahmeraten wahrscheinlich deutlich höher, da Untersuchungen wie z.B. Blutdruckmessungen bei nicht als Check-up ausgewiesenen Arztbesuchen häufig mit durchgeführt werden [6]. Analysen der GEDA-Studie des Robert-Robert-Koch-Instituts ergaben eine Teilnahme von etwa der Hälfte der anspruchsberechtigten Männer und Frauen am Gesundheits-Check-up. Die Teilnahmequote war bei niedrigem Sozialstatus/Einkommen geringer und stieg mit dem Lebensalter [7].

Zu dem Komplex Früherkennung wird - auf einige Situationen beschränkt – in verschiedenen Portalen für Ärzte und/oder Patienten in Form von Gesundheitsinformationstexten oder Leitlinien eingegangen [8]. Evidenzbasierte strukturierte Portale zu Fragen des Screenings und der Vorsorge wie beispielsweise in den USA und Kanada gibt es in Deutschland wohl nicht. Allerdings plant der Gesetzgeber ein nationales Gesundheitsportal.

Weitere Maßnahmen zur Früherkennung und Vorsorge, die von den gesetzlichen Krankenversicherungen in Deutschland übernommen werden, sind neben der Check-up 35 Untersuchung die U-Untersuchungen bei Kindern, die Jugendgesundheitsuntersuchungen, Standardimpfungen für Säuglinge, Kinder und Jugendliche, einschließlich der späteren Auffrischimpfungen, Indikationsimpfungen, Zahnvorsorge-Untersuchungen, Früherkennung von Krebs (Zervix, Mamma, Haut, Prostata, Kolorektum) Schwangerschaftsvorsorgeuntersuchungen und Chlamydienscreening bei Frauen [9].

Häufig nutzen die niedergelassenen Ärztinnen und Ärzte die Check-up Untersuchung, um auch nicht im Leitungskatalog des Check-ups vorhandene Parameter durchzuführen. So bestimmen 24 % der Hausärzte zusätzlich die Leberwerte [10].

### **Situation in anderen Ländern und allgemeine Diskussion**

Im Folgenden wird die Situation für einige Länder außerhalb Deutschlands dargelegt. In den USA empfiehlt das CDC (centers for disease control and prevention) gezielte regelmäßige Gesundheitsuntersuchungen und verweist auf die Website der US preventive service task force [11].

In England bietet das National Health System (NHS) zwischen 40 und 74 Jahren alle fünf Jahre Check-up Untersuchungen an, um das Risiko für Herzerkrankungen,

Schlaganfall, Typ 2 Diabetes und Nierenerkrankungen zu erfassen, ab 65 Jahren wird auch angeboten, auf eine beginnende Demenz zu untersuchen [12]. Die Österreichische Sozialversicherung [13] übernimmt ab dem 18. Lebensjahr jährlich Untersuchungen auf kardiovaskuläre Risiken, Diabetes, bestimmte Krebserkrankungen, Sucht- und Alterserkrankungen. Das dänische Gesundheitssystem bietet aufgrund der dort erstellten negativen Metaanalyse keinen allgemeinen Check-up mehr an, sondern evaluiert die Effektivität solcher Untersuchungen in einer großen Studie [14]. In Kanada haben aufgrund negativer Metaanalysen die meisten Provinzen darauf verzichtet, generelle jährliche Check-up Untersuchungen zu finanzieren und verweisen auf entsprechende Information der Canadian Task Force on Preventive Health Care [15], die individuelle Vorschläge macht.

Eine österreichische Untersuchung an 15.000 Menschen [16] zeigt, dass etwa 40 % (Männer und Frauen gleich verteilt) präventive Check-ups machen lassen. Die multivariate Analyse ergibt, dass folgende Gruppen sich diesen Untersuchungen am ehesten unterziehen: über 40-Jährige, höherer Bildungsgrad und höheres Einkommen.

Wenige, kleine Studien zur Motivation von Patienten [17] bzgl. Vorsorgeuntersuchungen für kardiovaskuläre Erkrankungen zeigen, dass die Erkenntnis über die Wichtigkeit der Erkrankung und die Bereitschaft, den Ergebnissen aktiv zu begegnen, eine wesentliche Motivation ist.

Immer wieder zitiert wird eine große Cochrane Metaanalyse aus dem Jahr 2012 [18], die die vorhandenen randomisierten Studien zur allgemeinen Check-up-Untersuchung analysiert. Durchweg handelt es sich um alte Studien. Heute effizientere Medikamente gehen in solche Studien naturgemäß allerdings nicht ein. Es zeigt sich, dass eine singuläre Check-up Untersuchung eher einen ungünstigen Effekt hat, wo hingegen mehr als eine Untersuchung sich möglicherweise günstig auswirkt. Ein Selektionsbias ist möglich. Insgesamt zeigt die Metaanalyse keinen Effekt auf Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Mortalität oder Krebserkrankungen. Es wird dann diskutiert - jedoch abgelehnt - Surrogatmarker als Endpunkt zu akzeptieren.

Kritiken an dieser Metaanalyse [19,20] verweisen darauf, dass unter 65 Jahren neben den kardiovaskulären Risiken weitere, z.B. Unfälle, Suizid oder bestimmte maligne Erkrankungen, lebensbegrenzend sind, aber nicht ausreichend in den generellen Check-up Untersuchungen bedacht werden. Darüber hinaus seien die wesentlichen Parameter, die in den meisten Check-up Untersuchungen abgefragt werden, wie Blutdruck, Gewicht, EKG, Lungenfunktionsuntersuchungen, nie Ziel großer kontrollierte Studien gewesen, um die Auswirkung des Screenings dieser Einzelfaktoren aufs Überleben zu testen. Vor einer Ablehnung allgemeiner Check-up Untersuchungen müsste also die Kombination der getesteten Parameter genauer definiert werden.

Ein sehr schönes Review aus der Züricher Internistischen Universitätsklinik [21] geht auf die Einzelfaktoren ein. Die Beeinflussung von Lifestyle (Bewegung, Rauchen, Alkohol), Impfungen, bestimmte kardiovaskuläre Screeningfaktoren (Blutdruck, Ultraschall auf Bauchaortenaneurysma, Adipositas und Suche nach Fettstoffwechselstörungen) sowie Suche nach Depression, Osteoporose, kolorektalem Karzinom und das Screening auf Zervixkarzinom sind wahrscheinlich sinnvoll, während das direkte Screening auf Diabetes mellitus, koronare Herzerkrankung, Schilddrüsenerkrankungen, Lungenkarzinom, Mammakarzinom und Prostatakarzinom als fraglich diskutiert wird.

Weitere Reviews zur Effektivität von generellen Gesundheitsuntersuchungen in Allgemeinpraxen weisen darauf hin, dass Surrogatendpunkte (z. B. Cholesterin, Blutdruck, Rauchgewohnheiten) in den meisten kontrollierten Studien günstig beeinflusst wurden [22].

Wiederholt kommt zur Sprache, dass bei sorgfältiger Durchführung dieser präventiven Checkup-Untersuchungen sehr viel Zeit der Allgemeinärzte in Anspruch genommen würde.

Diskutiert wird, ob diese Untersuchungen Schaden anrichten. Dies wird abgelehnt, und es wird auf die Möglichkeit, den Einstieg in ein besseres Arzt-/Patientenverhältnis zu schaffen hingewiesen [23].

### **Welche Parameter sollen für einen Check berücksichtigt werden?**

Ein Gesundheitsscreening ist nur sinnvoll, wenn der Test einigermaßen hohe Sensitivität und Spezifität hat, möglichst nicht invasiv ist und wenn das Merkmal gut und komplikationsarm behandelbare Frühformen oder pathophysiologische Vorstufen einer Erkrankung erfasst. Unter diesem Gesichtspunkt haben sowohl die US preventive service task force (USPSTF) [11] als auch die Canadian Task Force on Preventive Health Care [15] Erkrankungen definiert und geben Evidenzgrade für ein sinnvolles Screening (und Prävention) an. Mit dem Evidenzgrad B wird folgendes Screening von der USPSTF eingeordnet: abdominelles Aortenaneurysma, Alkoholabusus, Aspirinprävention bei 50-59 Jährigen mit erhöhtem kardiovaskulären Risiko, BRCA Bestimmung bei Frauen mit einer bestimmten Familienanamnese und Besprechung der medikamentösen Risikoprävention bei Frauen mit erhöhter Brustkrebsgefahr, Mammakarzinom-Screening bei über 40 jährigen Frauen, Unterstützung des Stillens, Untersuchung auf Chlamydien und Gonorrhoe bei sexuell aktiven Frauen, Karies bei Kindern über 5 Jahren, Depression, Diabetes mellitus bei 40-70 Jährigen mit Übergewicht, Fallneigung bei über 65-Jährigen, Gestationsdiabetes, Abfragen und Beratung körperlicher Aktivität, Hepatitis B und C bei Risikopatienten, Gewalt in der Ehe bei Frauen im gebärfähigen Alter, Lungenkarzinom mittels CT bei Rauchern zwischen 55 und 80 Jahren, Adipositas, Osteoporose bei über 65 jährigen Frauen, Phenylketonurie bei Neugeborene , Präeklampsie, Rh-Inkompatibilität in der Schwangerschaft 24-28 Woche, Beratung sexuell übertragbarer Krankheiten, Beratung Hautkrebs, Statinprävention bei Risikopatienten, Tuberkulose bei Risikopatienten, Sehtest bei Kindern. Als Evidenzgrad A stuft die USPSTF folgende Screeninguntersuchung: Bakteriurie bei Schwangeren, Blutdruck bei über 18-Jährigen, Cervixkarzinom bei Frauen von 21-65 Jahren, kolorektales Karzinom bei 50 bis 75-Jährigen, Folsäuresubstitution bei möglicher Schwangerschaft, Prävention okkularer Gonokokkeninfektion bei Neugeborenen, Hämoglobinopathien bei Neugeborenen, Hepatitis B bei Schwangeren, HIV bei 15 bis 65-Jährigen und bei Schwangeren, Hypothyreose bei Neugeborenen, Rh-Inkompatibilität bei Schwangerschaftsbeginn, Beratung zum Rauchen bei Erwachsenen und Schwangeren, Syphilis bei Risikopatienten. Für Deutschland sind die Parameter, die vom Gesetzgeber und G-BA definiert und vergütet werden, oben erwähnt.

### **Wann und in welchen Abständen?**

Da die Risiken sich unterschiedlich über die Lebensspanne des Menschen verteilen, müsste auch das Screening zeitlich variabel gestaffelt sein, verbunden mit einem

Raster, das die Entwicklungsperioden von Erkrankungen beim Menschen berücksichtigt.

Hier sind epidemiologische Erkenntnisse für Bevölkerungsgruppen und Zivilisationen wichtig. Es ist daher eine systematische Analyse notwendig, welches der optimale Zeitpunkt für den erstmaligen Einsatz eines bestimmten einzelnen Parameters ist, in welchem Abstand dieser erneut erfasst werden sollte und welches bei einer Kombination von Faktoren bei allgemeinen Check-up Untersuchungen möglichst optimale Zeitpunkte sind. Der Zeitrahmen wird in verschiedenen Kapiteln konkret diskutiert.

### **Rolle von „e-Health“, „big data“ und sozialen Netzwerken**

Die Erbringer von Gesundheitsleistungen, die Versicherer, die Unternehmen der IT-Branche oder soziale Netzwerke speichern Patienten- und Gesundheits-bezogene Daten, die ein enormes Volumen haben (in den USA zettabyte bis yottabyte-Bereich [24]). Durch Vernetzung, intelligente und selektive Hebung solcher Daten bzw. Schaffung entsprechender Strukturen könnten Frühformen von Erkrankungen bzw. individuelle Risiken möglicherweise besser und gezielter erfasst und mehr Aufmerksamkeit für den Einzelnen erzeugt werden (Stichwort von der krankheitszentrierten zur patientenzentrierten Versorgung). Dies wäre möglicherweise ein mittelfristiges Modell, um – zusammen mit den Ärzten – Prävention zu verbessern. Hier könnten auch geeignete Surrogat-Endpunkte definiert/gefunden werden, und es ergäbe sich die Möglichkeit, Patienten- und Gesundheitsverhalten positiv zu beeinflussen (z.B. Medikamenteneinnahme oder life-style). Allerdings ist es auch Aufgabe von Wissenschaftlichen Fachgesellschaften und Patientenorganisationen hier, unter Beachtung der Privatsphäre, wertend zu kommentieren [25,26].

## **Check-up 35 – aktuelle Situation in Deutschland und Vorschläge**

### **Beschränkung der Maßnahmen auf bestimmte Krankheitskomplexe**

Die Gesundheitsrichtlinien beschränken in Deutschland die Früherkennung durch Check-up 35 Untersuchungen auf insbesondere:

- Herz-Kreislauf-Erkrankungen,
- Nierenerkrankungen,
- Diabetes mellitus.

So eine Auswahl sollte natürlich die Epidemiologie wesentlicher durch eine Früherkennung behandelbarer Erkrankungen bedenken und gleichzeitig - neben der Früherkennung - auch die Prävention wichtiger Erkrankungen in Deutschland berücksichtigen.

Diese sind nach der Todesursachenstatistik in Deutschland [27]:

- Herzkreislauf-Erkrankungen,
- Atemwegserkrankungen und
- Krebserkrankungen (hier gibt es gesonderte Programme in Deutschland)

Daneben gibt es eine Reihe von chronischen Erkrankungen, die eine vererbte oder infektiöse Ursache haben und durch eine rechtzeitige Erkennung zu verhindern, zu heilen oder zu behandeln sind. Hierzu gehören:

- Bestimmte Infektionserkrankungen wie die Virushepatitiden B und C oder die HIV-Infektion,
- Zöliakie,
- hereditäre Hämochromatose,
- alpha-1-Antitrypsin-Mangel,
- M. Wilson,
- familiäre Hypercholesterinämie oder
- andere seltene monogenetische Stoffwechselerkrankungen.

In der Diskussion um die Gesundheit in Deutschland müssen gleichzeitig Faktoren des Lebenswandels berücksichtigt werden, die die häufigen chronischen Erkrankungen begünstigen oder hervorrufen:

- Fehlernährung,
- Bewegungsmangel,
- Rauchen,
- chronischer Alkoholabusus.

Viele dieser Erkrankungen, die entscheidend durch unseren Lebensstil mitbedingt sind, nehmen zu. Ein wichtiges metabolisches pathogenetisches Zwischenglied mit mehr als 300.000 Neuerkrankungen pro Jahr ist der Diabetes Typ 2. Er allein belastet mit seinen Folgen unser Gesundheits- und Sozialsystem nach AOK-Daten mit ca. 21 Milliarden € pro Jahr [28,29]. Dabei werden zwei Drittel für Komplikationen ausgegeben. Um die enormen Kosten dieser chronischen Lebensstilerkrankungen zu minimieren, bedarf es einer wirksamen Prävention sowie einer besseren Früherkennung. Oft dauert es bis zu zehn Jahre, bevor ein Diabetes Typ 2 diagnostiziert wird [30]. Die "Dunkelziffer" der nicht diagnostizierten Menschen wird auf bis zu 2 Millionen geschätzt. Häufig sind dann schon Spätkomplikationen an den kleinen oder großen Gefäßen, wie z. B. an Auge, Niere oder Herz, aufgetreten [31]. Etwa 75 % der Patienten mit Typ 2 Diabetes versterben an verfrüht auftretenden Herz-Kreislaufkrankungen [32,33].

## **Zeitraumen**

Der Zeitrahmen für allgemeine Gesundheitsuntersuchungen schwankt. Wie oben aufgeführt, bietet beispielsweise das NHS alle fünf Jahre eine solche Untersuchung zwischen 40 und 74 Jahren an, in Österreich übernimmt die Sozialversicherung ab dem 18. Lebensjahr eine jährliche Untersuchung [12,13]. Die amerikanische Gesellschaft für Endokrinologie empfiehlt, schon ab dem zwanzigsten Lebensjahr eine Untersuchung auf Lipidstoffwechselstörungen [34]. Die Leitlinie der US-amerikanischen Kardiologen rät, zwischen 20 und 79 Jahren alle 4 bis 6 Jahre auf kardiovaskuläre Risikofaktoren zu untersuchen, jedoch erst ab 40 Jahren einen Risiko-Score zu berechnen [35]. Die USPSTF empfiehlt zwischen 18 und 39 Jahren alle 3 bis 5 Jahre den Blutdruck zu messen, sofern keine Risikofaktoren vorliegen und ab 40 Jahren jährlich [36]. Auf andere Erkrankungen wie Krebs, Bauchortenaneurysma oder Demenz soll dagegen nach den meisten Leitlinien später untersucht werden. Dem wird auch in Deutschland mit gesonderten Programmen zum Teil Rechnung getragen. Die Ausführungen zeigen jedoch, dass es sehr schwierig ist, hier zu guten Evidenzbasierten einheitlichen Empfehlungen zu kommen und dass auch die Intervalle für

unterschiedliche Erkrankungen und das Geschlecht different sein müssten. Das Zweijahresraster bietet allerdings den Ärzten die Möglichkeit, den Einsatz ihrer Untersuchungen risikoadaptiert jeweils individuell einzusetzen.

- *Die DGIM empfiehlt das Eintrittsalter (35. Geburtstag) und das Intervall (alle 2 Jahre) für die allgemeine Gesundheitsuntersuchung (Check-up 35) beizubehalten. Allerdings gibt es keine klare Evidenz für diesen festen Zeitrahmen.*

## **Anamnese**

Die Familien- und Eigenanamnese ist eine ganz entscheidende Maßnahme des Check-ups. Hier muss große Sorgfalt aufgebracht werden. Möglichst sollte vor dem Arztkontakt ein standardisiertes Formular verwendet werden.

In den Gesundheitsuntersuchungs-Richtlinien wird unter Punkt 1 die Erhebung einer Anamnese als zu erbringende Leistung aufgeführt.

Sie umfasst:

- Eigenanamnese,
- Familienanamnese,
- Sozialanamnese.

### Eigenanamnese

Da die Zeit für die Eigenanamnese bei Allgemeinärzten und Internisten sehr begrenzt ist, bieten sich strukturierte schriftliche Fragen an, auch in elektronischer Form, die den Patienten idealerweise vor dem Anamnesegespräch ausgehändigt werden. Abgefragt werden sollten die Ernährungsgewohnheit (auch durch Fragebögen zum Essverhalten mit Hinweisen auf Vorlagen im Netz), Trinkverhalten (Hinweise auf Selbsttests und strukturierte Fragen [37,38], Rauchverhalten [39] (gepaart mit einer Langzeitanamnese hinsichtlich pack years und ev. Zeitpunkt des Nikotinstopps), sonstiges Suchtverhalten, Diabetes (DfE-Test [40]), körperliche Aktivität (wie oft Sport/Woche, Abfragen der WHO Empfehlungen [41]), Erkrankungen des ZNS (Gedächtnis, Orientierung, Schlaf, Stimmung, Motivation), Herz (Belastungsfähigkeit, Ödeme, Nykturie, Atemnot), Magen-Darmtrakt (Sodbrennen, Bauchschmerzen, Stuhlunregelmäßigkeiten, Ikterus), Schmerzen des Bewegungsapparates, Sexualverhalten, urogenitale Störungen, Miktio, Nykturie, Allergien, Auslandsaufenthalte, bisherige Arztkontakte, Teilnahme an anderen Früherkennungsuntersuchungen für Krebs (Gebärmutter, Brust, Prostata, Haut, Dickdarm), Schulabschluss, Berufsausbildung, Arbeitsplatz, Partnerschaft, medikamentöse Therapien, Selbstwahrnehmung ev. Krankheiten. Impfungen für Erwachsene ab 18 Jahren sollten gemäß des Impfkalenders der STIKO abgefragt werden [42]. Das Risiko für bestimmte chronische Virusinfektionen sollten ebenfalls strukturiert abgefragt werden (siehe unten). Bei älteren Menschen muss auf Risiken einer pathologischen Fraktur geachtet werden (siehe unten).

Die Abfrage von Rauchen, Trink- und Ernährungsgewohnheiten sowie körperlicher Aktivität hat besondere Relevanz, um Risikofaktoren für kardiovaskuläre und körperliche Erkrankungen zu erfassen. Hier empfiehlt die DGIM standardisierte Fragebögen (siehe unten).

### Familienanamnese

Hier sollten gezielt Erkrankungen der Eltern, der Großeltern und der Geschwister in Hinsicht auf Krebs (strukturierte Anamnese), kardiovaskuläre Erkrankungen, psychiatrische Erkrankungen wie Depressionen, Thromboseneigungen abgefragt werden. Auch hier bieten sich standardisierte, z.B. auch elektronische Verfahren an [40,43,44], die gezielt Risiken (Diabetes mellitus, KHK, maligne Erkrankungen) in der Familie abfragen.

In Bezug auf familiäre Krebs syndrome ist die Familienanamnese der Schlüssel, mit dem der Internist oder Allgemeinarzt das Tor zur Diagnose eines erblichen Karzinoms öffnen kann. Hier sind strukturierte Fragen nach bestimmten Krebsarten (Dickdarm, Brust, Gebärmutter) in der Familie und in frühem Alter notwendig. Die meisten Empfehlungen beziehen sich bisher auf die eindeutig familiären, genetisch charakterisierten Formen [45,46].

Der Berichtsvordruck für die Gesundheitsuntersuchung (Muster 30/E) enthält hierzu keine standardisierte Abfrage.

### Sozialanamnese

Hier sollten Ausbildungs-/Berufssituation, familiäre Situation (einschließlich körperlicher Gewalt), Abschlüsse, Berufshistorie, Familienstatus, Heimaufenthalte, Suchterkrankungen in der Familie oder Migrationshintergrund abgefragt werden.

- *Die DGIM empfiehlt eine präzise Familien-, Eigen- und Sozialanamnese, möglichst unter Verwendung eines strukturierten Anamnese-Fragebogens in Papier- und/oder elektronischer Form, da hierdurch viele Risikofaktoren erfasst werden können, die es erlauben, Maßnahmen zur Krankheitsprävention einzuleiten.*

### Körperliche Untersuchung

Die klinische Untersuchung beinhaltet die Inspektion der Haut, der Augen, der Gelenke, die Bestimmung des Blutdrucks, des Taillenumfangs (nach Möglichkeit auch des Hüftumfangs), von Größe und Gewicht (BMI). Sie sollten standardisiert erfasst werden. Erhöhte Blutdruckwerte sollten kontrolliert und am besten auch durch häusliche Eigenmessungen bestätigt werden [47]. Es wird darauf hingewiesen, dass verschiedene nationale Gesellschaften ein Blutdruck-Screening schon vor dem 35 Lebensjahr vorschlagen [36,48,49]. Hier zeigt sich erneut das Problem der Festlegung des Zeitrahmens für die allgemeine Gesundheitsuntersuchung (siehe oben). Aus Sicht der Endokrinologen gehört auch die Palpation des Halses unbedingt in das standardisierte körperliche Untersuchungsschema (siehe unten). Chronisch entzündliche Erkrankungen, z.B. autoimmune Erkrankungen an den Gelenken erhöhen auch das kardiovaskuläre Risiko und sollten daher beachtet werden. Die körperliche Untersuchung gehört zum festen ärztlichen Repertoire. Sie kann auf einfache Weise auch komplexe Zusammenhänge erfassen, wobei dies – gerade für die Vorsorgeuntersuchung – streng klinisch-wissenschaftlich nicht bewiesen ist.

Es ist festzuhalten, dass durch die klinische Untersuchung – zusammen mit wenigen Laborparametern - Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen oder deren bereits eingetretene Manifestation erfasst werden können. Dies ist epidemiologisch bedeutend, da unter den 10 häufigsten Todesursachen 5 kardiovaskuläre sind [50] und die Prävalenz der arteriellen Hypertonie in Deutschland bei gut 30 % liegt [51,52].

Große Fall-Kontroll-Studien zeigen, dass ein niedriger anke-brachial index (ABI) mit einer hohen kardio-und cerebrovaskulären Morbidität und Mortalität assoziiert ist bzw. diese möglicherweise voraussagt [53,54]. Die kürzlich im Lancet publizierte VIVA Studie [55] randomisierte 50.156 dänische Männer im Alter zwischen 65-74 Jahren in eine nicht-Screening- und eine Screening Gruppe, die einem sonographischen Bauchaortenscreening, einer ABI Messung und eine Blutdruckkontrolle unterzogen wurden. In dieser Studie konnte erstmals eine signifikante Mortalitätsreduktion durch ein entsprechendes Screening Programm nachgewiesen werden. Die Studie verdeutlicht noch einmal, warum ein Screening möglichst zeitlich gestaffelt aufgelegt werden müsste. Ob die körperliche Untersuchung, z.B. durch eine ABI-Messung, ergänzt werden sollte, wird unten besprochen..

- *Die DGIM betont den hohen Wert einer sorgfältigen standardisierten körperlichen Untersuchung, da hierdurch wesentliche Risikofaktoren erfasst werden, die es erlauben Maßnahmen zur Krankheitsprävention einzuleiten.*

### **Kardiovaskuläre Erkrankungen und periphere arterielle Verschlusskrankheit**

Lebenszeitprävalenz der koronaren Herzerkrankung beträgt in Deutschland für 40- bis 79-Jährige knapp 10% [56].

Patienten ohne anamnestischen Hinweis auf kardiovaskuläre Erkrankungen, jedoch mit vorhandenen Risikofaktoren (Alter, Lipide, Diabetes, Hochdruck, Mikoralbuminurie) profitieren von einer Statin-Therapie (Gesamt mortalität, letale und nicht letale kardiovaskuläre Erkrankungen, [57]), von Empfehlungen zur Lebensführung [58,59] und einer Änderung der Nahrung [60]. Hieraus kann eine Berechtigung abgeleitet werden, die genannten Parameter in eine Gesundheitsuntersuchung einzubeziehen.

Für die Voraussage kardiovaskulären Erkrankungen sind Parameter der körperlichen Untersuchung besonders wichtig (siehe oben und Absatz Risk-Scores).

Männliche Versicherte haben in Deutschland seit 2017 ab 65 Jahren eigenen Anspruch auf ein Bauchaortenaneurysma-Screening mittels Ultraschall [61].

Hierauf wird nicht gesondert eingegangen.

### Lipide

Das Lipidmuster im Serum hat Relevanz für die Entstehung einer Arteriosklerose und das Risiko einer kardiovaskulären Erkrankung [48,62]. Zusammen mit anderen Risikoparametern wie Alter, Geschlecht, der Raucher-Anamnese und systolischen Blutdruckwerten kann hieraus das 10 Jahres-Risiko (siehe auch unten Kapitel Risiko-Scores) für tödliche kardiovaskuläre Erkrankungen geschätzt werden, um ggf. mit einer Empfehlung zur Lebensführung und/oder einer Statin-Therapie präventiv zu intervenieren. Außerdem erlaubt die Bestimmung von LDL -Cholesterin auch die Detektion einer familiären Hypercholesterinämie [63,64].

## Risk-Scores

Risiko-Scores [43,44,65] umfassen Parameter wie Alter, Geschlecht, Cholesterin/HDL-Cholesterin, systolischen (und diastolischen) Blutdruck, Rauchen, Diabetes, familiäre Anamnese für koronare Erkrankungen, kardiale Faktoren wie Vorhofflimmern, Ventrikelfunktion, Nierenerkrankung, BMI, chronische Entzündungen, Migrationshintergrund, Sozialstatus, regionale Herkunft als einzelne Parameter. Die DGIM schlägt in Absprache mit der DKG vor, das kardiale Risiko mit Hilfe des Systemic Coronary Risk Estimation (SCORE)-Systems [66] zu erfassen, da dieses auf dem Boden großer europäischer Kohorten entwickelt und validiert wurde. Das ESC-SCORE-System ist allerdings erst ab dem 40. Lebensjahr möglich. Auf den Scores und den neuesten ESC/EAS Guidelines [48] aufbauend wurde eine entsprechende pocket Guideline erstellt [67]. Hier wird lediglich das Gesamt-Cholesterin einbezogen. Allerdings gibt es gute Evidenz, dass das Non-HDL-Cholesterin (Gesamt-Cholesterin minus HDL-Cholesterin) gegenüber LDL-Cholesterin und gesamt Cholesterin kardiovaskuläre Endpunkte etwas besser voraussagt [68,69]. Dabei müssen Triglyceride und der Nüchternstatus nicht berücksichtigt werden. Gesamt-Cholesterin und HDL-Cholesterin sind in die meisten Risiko-Scores einbezogen [34]. LDL-Cholesterin ist dagegen der Ziel-Wert für eine präventive Intervention. Dies leitete sich aus großen kontrollierten Studien ab [57,70]. Die LDL-Cholesterin-Bestimmung erlaubt darüber hinaus, auf eine familiäre Hypercholesterinämie zu screenen [63,64]. Aus diesem Grunde empfiehlt die DGIM die Bestimmung von Gesamtcholesterin, HDL-Cholesterin und LDL-Cholesterin.

## Periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK) und Bestimmung des Knöchel-Arm-Index (ABI)

Die Einschränkung der Durchblutung der Extremitäten ist meist durch eine Arteriosklerose bedingt [71]. Die populationsbezogene Prävalenz ist altersabhängig. Sie liegt weltweit im fünften Lebensjahrzehnt bei etwa 5 % und im neunten Lebensjahrzehnt bei etwa 18% [72]. In deutschen Allgemeinarztpraxen betrug die Prävalenz bei Patienten  $\geq 65$  Jahren 21% (gemessen mit ABI; [73]). Rauchen, Diabetes und Bluthochdruck sind neben Alter die wesentlichen Risikofaktoren [72]. Die Diagnose und Einteilung (Fontaine-Stadien) der PAVK erfolgt vor allem nach der Symptomatik [71]. Ein Knöchel-Arm-Index (Ankle-Brachial Index=ABI)  $<0,9$  erfasst eine PAVK ( $\geq 50\%$  Stenose einer Beinarterie) mit unterschiedlicher (meist hoher) Sensitivität und hoher Spezifität, offenbar unabhängig von der Symptomatik [74] und ist der klinischen Pulsuntersuchung überlegen. Allerdings sterben die meisten Patienten mit PAVK nicht an den Gefäßerkrankungen der Extremitäten, sondern an anderen kardiovaskulären Ereignissen wie Schlaganfall oder Herzinfarkt [75]. Daher ist es bemerkenswert, dass ein niedriger ABI-Wert den prognostischen Wert des Framingham-Scores verbesserte [76] und in einer großen deutschen Studie - auch im asymptomatischen Stadium - risikoadjustiert mit einer erhöhten Mortalität koronarer und zerebraler Erkrankungen assoziiert war [73]. Damit stellt sich die Frage, ob der ABI als ein zusätzlicher Biomarker für kardio/cerebrovaskuläre Erkrankungen bestimmt werden soll. Hierfür muss allerdings zunächst geklärt werden, inwieweit ein ABI-Screening bei asymptomatischen Patienten ohne zusätzlich traditionelle Risikofaktoren hinsichtlich daraus abzuleitender präventiver Maßnahmen sinnvoll ist [77]) und ob bei vorbestimmten Risikopatienten die Art der Präventionsstrategie verändern sollte. Bisher gibt es hierfür keine ausreichende Evidenz [78,79]. Die kürzlich erschienene oben erwähnte dänische randomisierte Studie [55] fand bei Männern zwischen 65 und 74 Jahren zwar eine Verbesserung des Überlebens nach 5 Jahren

(number needed to invite 1:169). Allerdings wurde hier gleichzeitig nach PAVK (ABI), Aortenaneurysma und Bluthochdruck gesucht, ohne Differenzierung der einzelnen Parameter. In einer weiteren methodisch hochwertig eingestuften randomisierten Studie erbrachte die zusätzlich Gabe von 100 mg ASS keine Verbesserung der Endpunkte bei asymptomatischen Patienten mit niedrigem ABI [80].

- *Die DGIM empfiehlt zusätzlich zur Bestimmung von Gesamt-Cholesterin die Bestimmung von HDL- und LDL-Cholesterin zur besseren Abschätzung des kardiovaskulären Risikos im Rahmen der Check-up 35 Untersuchung. Durch Kombination der Lipidwerte mit Parametern der klinischen Untersuchung und der Anamnese, sowie Geschlecht und Alter sollte das 10 Jahres Risiko für eine kardiovaskulär bedingte Todesursache berechnet werden, um ggf. präventive Interventionen vorzuschlagen.*

## Infektionserkrankungen

Für eine Reihe von Infektionserkrankungen gibt es in Deutschland ein standardisiertes Impfprogramm [42]. Unsere Ausführungen beschränken sich auf chronische virale Infektionen im Erwachsenenalter, bei denen eine frühzeitige Diagnose schwerwiegende, potentiell letale Folgeerkrankungen verhindern kann.

### Hepatitis C Virus (HCV)

In Deutschland beträgt die Prävalenz von Antikörpern gegen das Hepatitis C-Virus etwa 0,3% bis 0,5% (ca. 0,2% HCV-RNA positiv) [81–83]. Da über 50% der Infizierten eine meist asymptomatische chronische Hepatitis erleiden (mit der Entwicklung einer Leberzirrhose bei 20-25% und eines HCC bei 1-3 % der Patienten nach 25 bis 30 Jahren [84,85] und nun sehr effektive Therapien existieren, die Virämie in allen Stadien der chronischen Hepatitis C [86] zu beseitigen, stellt sich die Frage des generellen Screenings. Dies umso mehr als keine Impfung möglich ist und die überwiegende Mehrzahl der Infizierten bei ungezielter Testung nichts von der Infektion wusste [82]. Das RKI [87] diskutiert eine Testung bei Gruppen mit einer erhöhten Prävalenz (Migranten aus Ländern mit hoher HCV-Prävalenz, HIV-Infizierte, iv Drogengebrauchende, Bluttransfusionen vor 1992) oder bei medizinischem Personal. Die USPSTF empfiehlt zusätzlich ein Screening bei Menschen, die zwischen 1945 und 1965 geboren wurden [79]. Ein Review [88] diskutiert ein kosteneffektives Vorgehen bei Neugeborenen, Drogenanamnese und Hochrisikopopulationen. Da das IQWiG derzeit [89] den Nutzen eines generellen Screenings auf Hepatitis C hinsichtlich Morbidität, Mortalität, Nebenwirkungen und Lebensqualität bewertet, möchte die DGIM diesen Bericht und die Diskussionen zu diesem Bericht vor einer Empfehlung abwarten. Auf alle Fälle sollte aber eine strukturierte Anamnese Risikopersonen erfassen, um hier ggf. einen Test zu veranlassen. Dies gilt besonders in Anbetracht der Tatsache, dass gut ein Fünftel der deutschen Bevölkerung einen Migrationshintergrund hat und vor allem ehemalige sowie aktive Drogenkonsumenten eine erhöhte Virämie-Rate haben.

### Hepatitis B

Die Prävalenz der Hepatitis B Virus (HBV) Infektion in Deutschland liegt unter 1% (RKI, [82]) und die Infektion heilt bei über 95% der im Erwachsenenalter Infizierten

spontan aus [90]. Die STIKO empfiehlt eine Impfung im Säuglings- bzw. Kindesalter. Etwa ein Drittel der Deutschen haben mindestens eine Impfdosis erhalten. Da erst seit 1995/96 die HBV-Impfung im Kindesalter von der STIKO empfohlen wird, ist davon auszugehen, dass die Mehrzahl der über 35-Jährigen nicht gegen Hepatitis B geimpft ist. D.h., im Rahmen der Check-up 35 Untersuchung werden sich auch einigen unerkannte chronische Hepatitis B-Virus Träger befinden. Ob es sinnvoll ist, hier auf asymptomatische HBV Träger zu screenen, ist völlig offen. Die Nutzenbewertung des IQWiG [91], die gerade läuft, sollte abgewartet werden. Aufgrund der höheren Prävalenz einer chronischen Hepatitis B in Risikogruppen wie Patienten mit Herkunft aus Hochprävalenzländern (1. und 2. Generation), Patienten mit Bluttransfusionen und Operationen vor 1970, MSM (Männer, die Sex mit Männern haben), sowie Haushaltsangehörige von Patienten mit chronischer Hepatitis B, sollte nicht-geimpften Personen mit diesen Risikofaktoren eine Testung angeboten werden.

### Humanes Immundefizienz-Virus (HIV)

Die Mehrzahl der in Deutschland infizierten Menschen sind mit HIV-1 infiziert. Nur 0,4% der Neuinfektionen betrafen das HIV-2. Die Prävalenz der HIV-1 Infektion wird in Deutschland nach Daten und Schätzungen des RKI 2016 [92] auf 0,1% geschätzt, die der noch nicht diagnostizierten Menschen auf 0,015%. Die Inzidenz entspricht geschätzt etwa 4,5 Neuinfektionen/100.000 Einwohner im Jahr. Diese Zahlen liegen natürlich in Großstädten (z.B. Berlin, Köln, Hamburg, Frankfurt, Düsseldorf) bzw. bei Risikogruppen - vor allem im dritten bis fünften Lebensjahrzehnt (z.B. MSM, heterosexuelle Partner von Risikopersonen oder Drogenabhängige) - höher. Vom CDC wird - vorwiegend aufgrund zweier Studien [93,94]- empfohlen, ab einer Prävalenz von 0,1% in den jeweiligen Regionen allen Personen zwischen 13 und 64 Jahren einen HIV-Test bei einem Arztkontakt anzubieten. Das RKI sieht das für Deutschland nicht und empfiehlt kein generelles Screening. Das Angebot zu einem HIV-Test sollte daher auf bestimmte Gruppen beschränkt werden:

- Patienten mit sexuell übertragbaren Infektionen,
- Partner von Personen mit sexuell übertragbaren Infektionen,
- Männer die Sex mit Männern haben (MSM), zumindest in Großstädten,
- aktiver oder früherer Drogengebrauch bzw. entsprechende Partner,
- Herkunft aus einem Land mit hoher HIV-Prävalenz (> 1%) bzw. Sexualpartner aus diesem Land,
- schwangere Frauen,
- Patienten mit Indikatorerkrankungen (z.B. TBC, erhöhte Infektneigung oder Lymphome)
- Patienten vor medizinisch indizierter Immunsuppression.

Die Zugehörigkeit zu diesen Gruppen sollte möglichst beim Check-up 35 durch eine strukturierte Anamnese im persönlichen Gespräch angesprochen werden.

- *Die DGIM empfiehlt eine strukturierte Anamnese auf erhöhte Risiken für eine HBV-, HCV- oder HIV-Infektion, um ggf. eine entsprechende Testung vorzuschlagen. Die rechtzeitige Diagnose und Therapie der Infektion verhindert lebensbedrohliche Komplikationen, reduziert das Übertragungsrisiko und damit die Weiterverbreitung des Virus.*

## Alkoholkrankheiten

Der chronische Gebrauch von Alkohol führt zu einer ganzen Reihe von Folgekrankheiten, die nahezu alle Körperorgane betreffen. Indirekt kommen Unfälle (vor allem Autounfälle) und die Folgen psychischer Störungen hinzu.

Nach einer britischen Todesursachenstatistik stehen allerdings die Folgen des alkoholtoxischen Leberschadens ganz im Vordergrund [95].

Die Anfälligkeit zum Alkoholmissbrauch und auch zu den körperlichen Folgekrankheiten hat eine deutliche genetische Komponente [96,97]. Der Pro-Kopf-Konsum von Reinalkohol liegt in Deutschland über dem Durchschnitt der EU-Mitgliedstaaten. Nach einem Gesundheitssurvey des RKI (DEGS1) konsumieren in Deutschland knapp 15% der Frauen und knapp 20% der Männer zwischen 18 und 79 Jahren Alkohol in riskanten Mengen [98]. 2014 starben etwa 14.000 Erwachsene an den direkten Folgen einer Alkoholkrankheit [99]. Wenn man die indirekten Folgen einbezieht, dürfte die Zahl deutlich höher liegen. Somit stellt die direkte und indirekte alkoholbedingte Morbidität und Mortalität ein relevantes Gesundheitsproblem in Deutschland dar. Eine Alkohol-assoziierte Lebererkrankungen kann durch pathologische Lebertests bei einigen Patienten erfasst werden. Allerdings ist die Sensitivität und Spezifität dieser Tests schlecht. Ein klinisch stummer chronischer fortgeschrittener Leberschaden wird durch die einfache Bestimmung der „Leberparameter“ im Serum meist nicht erfasst [100]. Wahrscheinlich ist es am besten, durch standardisierte Fragen zur Selbsteinschätzung [37] im Rahmen der Check-up Anamnese ein Problembewusstsein zu erzeugen. Die AWMF-Leitlinie [101] empfiehlt hier ein Fragebogen basiertes Screening, um schädlichen Alkoholkonsum proaktiv zu erfassen und Frühinterventionen einzuleiten.

- *Die DGIM empfiehlt beim Check-up 35 im Rahmen der strukturierten Anamnese eine Erhebung des Alkoholkonsums, ggf. unter Verwendung eines standardisierten Fragebogens (z.B. AUDIT C), um rechtzeitig zu intervenieren und Folgeerkrankungen zu verhindern.*

## Lebererkrankungen

Der Endzustand der meisten chronischen Lebererkrankungen (viral, alkoholisch, autoimmun oder metabolisch) ist die Leberfibrose/-zirrhose. Man nimmt in Deutschland eine Prävalenz von etwa 1% an [100]. Nach anderen Studien soll bis zu 7 % der westlichen Erwachsenenpopulation eine unbemerkte Leberfibrose haben [102]. Bei 75% der Betroffenen wird sie erst bei Krankheitszeichen einer Dekompensation diagnostiziert. Dann ist die Fünfjahresmortalität mit 20% bis 60% hoch [103]. Eine Diagnose im asymptomatischen Stadium ist erstrebenswert. Nutzenanalysen zu einem Screening auf eine Leberfibrose/-zirrhose gibt es allerdings bisher nicht. Hier sollten laufende Studien abgewartet werden.

## Fettleber

Knapp ein Viertel der Deutschen sind übergewichtig [104]. 30 – 90 % dieser Patienten haben eine Fettleber [105]. In Deutschland wird die Prävalenz der Fettleber auf 20-30% geschätzt [106,107]. Ein echoreiches Muster in der Ultraschalluntersuchung der Leber mit und ohne erhöhte Transaminasen wird zur Diagnose herangezogen

[107]. Weiterhin kann die Fettleber durch Alkohol hervorgerufen sein, und es gibt Mischformen.

Besonders gefährdet sind Patienten mit Zeichen des metabolischen Syndroms und/oder Diabetes mellitus Typ 2 [107]. Eine leberbedingte Mortalität und Morbidität ist wahrscheinlich nur mit einer gleichzeitigen Entzündung (NASH, kann nur histologisch gesichert werden) und/oder Leberfibrose (kann nur über die histologische Untersuchung, eine Elastizitätsmessung der Leber oder eine Kombination von Laborparametern festgestellt werden) assoziiert [108]. Aber selbst diese Risikogruppe ist mehr durch die Folgen kardiovaskulärer Erkrankungen und Krebserkrankungen [109,110] bedroht. Dennoch plädieren die Europäischen Gesellschaften für Lebererkrankungen (EASL), Diabetes (EASD) und Adipositas (EASO), bei allen Patienten mit einer Adipositas oder Hinweis auf ein metabolisches Syndrom auf eine Fettlebererkrankung mittels der Bestimmung von Transaminasen mit oder ohne Ultraschall zu untersuchen [111], um auf Änderungen des Lebensstils hinzuwirken.

Patienten mit nicht-alkoholischen und alkoholischen Fettlebererkrankungen haben – vorwiegend wohl aufgrund angeborener Faktoren – teilweise eine überlappende Pathophysiologie. Beide Erkrankungen können durch eine Änderung des Ernährungsverhaltens (Gewichtsabnahme/Kalorienreduktion/Abstinenz), vor allem in den Frühstadien, gut behandelt werden. Schon vorhandene körperliche Schäden sind dann zum Teil oder ganz reversibel.

Allerdings sind individuelle Interventionen zur Erzeugung von Verhaltensänderungen zwar bedingt erfolgreich [112], aber sie sind deutlich weniger effektiv als staatliche Interventionen [113,114].

Die metabolische Lebererkrankung (durch Alkohol oder andere Fehlernährung) hat also eine hohe Prävalenz in Deutschland, wie auch in vielen anderen Ländern westlicher Zivilisation. Da körperliche Folgen dieser pathophysiologischen Veränderungen durch eine Änderung des Lebensstils prinzipiell zu verhindern oder zu behandeln sind [115,116], stellt sich die Frage des Screenings. Allerdings fehlen hier bisher gute Analysen, ob ein solches Screening sinnvoll ist. Die deutsche [106] und auch die Europäische Leitlinie [111] empfehlen kein generelles Screening. Hinzu kommt, dass im Check-up vorhandene Parameter wie Anamnese (Alkoholkrankheit), körperliche Untersuchung auf Größe, Gewicht und ggf. Taillenumfang zusammen mit der Bestimmung der Glukose die Risikogruppen für eine Fettlebererkrankung schon relativ gut eingrenzen, sodass hier bei entsprechender Risikokonstellation weiter nach einer Fettlebererkrankung gesucht werden kann [106,111]. Es stellt sich lediglich die Frage, ob Patienten für eine weitere Diagnostik/Überwachung durch Einbeziehung eines Leberwertes und der Triglyceride noch besser selektioniert werden. Dann böte sich am ehesten die  $\gamma$ GT zur Bestimmung des Fatty liver index (FLI) [117] an.

### Leberwerte (ALT und $\gamma$ -GT)

Etwa 10-25% der Menschen in Deutschland [107,118] haben erhöhte Leberwerte (Aminotransferasen). Die Ursachen sind vielfältig. Erhöhte Werte können verschiedene chronische Lebererkrankungen bei asymptomatischen Individuen nur mit begrenzter Sensitivität und Spezifität diagnostizieren. Der positive Vorhersagewert ist entsprechend niedrig. Eine Virushepatitis kann besser durch die entsprechenden virologischen Tests diagnostiziert werden. Eine Fettlebererkrankung wird wahrscheinlich mit höherer Sensitivität durch Übergewicht und/oder Diabetes mellitus erfasst, die Alkoholkrankheit durch standardisierte Fragen (siehe oben). Auch für die Prädik-

tion einer nicht alkoholischen Steatohepatitis ist der Werte einer ALT-Bestimmung begrenzt [119]. Allerdings weist eine Analyse der Framingham-Studie darauf hin, dass erhöhte Transaminasen mit der häufigeren Entwicklung eines metabolischen Syndroms oder kardiovaskulärer Erkrankungen assoziiert sind [120]. Eine erhöhte  $\gamma$ -GT ist mit dem Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse und einer erhöhten Gesamtmortalität assoziiert [121,122]. Solange es jedoch keine guten prospektiven systematischen Analysen zum Wert der Bestimmung der ALT oder der  $\gamma$ -GT bei allgemeinen Gesundheitsuntersuchungen gibt, ist die Einbeziehung in den Check-up 35 nicht sinnvoll.

## **Intestinale Erkrankungen**

Erkrankungen des Magen-Darm-Trakts, insbesondere das irritable Darmsyndrom [123] dyspeptische Beschwerden, die Refluxerkrankung [124] oder maligne Erkrankungen des Magen-Darm-Trakts [125] haben eine hohe Prävalenz in Deutschland. Die chronisch entzündlichen Darmerkrankungen sind - zumindest in skandinavischen Ländern - deutlich seltener [126]. Im Rahmen eines Check-ups ist es wichtig, Frühformen zu erfassen, um die Prognose der Betroffenen zu verbessern. Dies gilt ganz wesentlich für das kolorektale Karzinom, für das ein eigenes Vorsorgeprogramm besteht. Für die anderen oben erwähnten Magen-Darmerkrankungen gibt es keine ausreichende Evidenz, die ein Früherkennungsprogramm rechtfertigt. Das gilt auch für das Pankreas-Magen- und Ösophaguskarzinom in Deutschland.

Nur bei Risikopatienten (adipöse Männer über 50 Jahre mit chronischer Refluxerkrankung) kann eine Screening-Endoskopie erwogen werden, um Vorstufen eines Adenokarzinoms zu erfassen und zu behandeln [127,128].

Die *Helicobacter pylori* Infektion ist mit dem Magenkarzinom assoziiert und die Eradikation des Bakteriums reduziert das Risiko zu erkranken. Allerdings ist ein Erreger-Screening asymptomatischer Menschen, mit dem Ziel der Behandlung und Verhinderung von Magenkrebs für Populationen außerhalb des asiatischen Raums mit einer relativ niedriger Magenkarzinominzidenz nicht gesichert [129–131]. In Deutschland wird eine *Helicobacter pylori*-Eradikation nur für Risikopersonen (erstgradig Verwandte von Magenkarzinompatienten, frühere Magen neoplasien, Langzeitbehandlung mit Protonen-Pumpen-Blockern und bestimmte entzündliche Veränderungen der Magenschleimhaut) empfohlen [132]. Dies unterstreicht die Rolle der Anamnese.

Für die Zöliakie wurde wiederholt ein Screening diskutiert.

## Zöliakie

Die Zöliakie hat in Deutschland eine Prävalenz von knapp 1 % [133]. Es handelt sich um eine autoimmune Erkrankung mit genetischer Prädisposition, die über die primäre Manifestation an der Schleimhaut des oberen Dünndarms zu einer Multisystemerkrankung werden kann. Die Zöliakie kann auch mit anderen Autoimmunerkrankungen wie z.B. Diabetes mellitus Typ 1 vergesellschaftet sein. Typische Zeichen sind Folgezustände der Malabsorption (chronische Durchfälle, Gewichtsverlust und Blähungen ohne sonstige Hinweise auf eine extraintestinale Organerkrankung). Durch eine glutenfreie Diät ist die Krankheit erfolgreich behandelbar, und es können Auftreten Folgezuständen der Erkrankung bzw. Komplikationen deutlich reduziert oder verhindert werden. Serologische Tests (IgA Antikörper gegen Transglutaminase, Endomysium-Antikörper) erfassen asymptomatische oder oligosymptomatische Zöliakie-

Erkrankungen mit hoher Sensitivität. Es gibt jedoch keine ausreichende Evidenz, dass die Screen-entdeckte Zöliakie im Vergleich zur klinisch entdeckten Zöliakie entscheidend besser verläuft, was ein Screening rechtfertigen würde [134]. Wenn, müsste mit dem Screening auch vor dem 35. Lebensjahr begonnen werden. Aber die Schwelle zur Antikörpertestung bei Angabe entsprechender intestinaler Symptome sollte niedrig sein. Daher empfiehlt die DGIM bei der Check-up 35 Untersuchung auf die Zeichen eines Malabsorptionssyndroms zu achten, um ggf. eine Antikörperbasierte Diagnostik auf eine Zöliakie durchzuführen und Spätfolgen zu verhindern.

## **Nierenerkrankungen**

Derzeit werden im Check-up 35 mögliche Nierenerkrankungen durch eine Harnstreifenuntersuchung erfasst. Ziele ist es, hiermit asymptomatische Patienten, ggf. durch Induktion weiterer Untersuchungen, zu detektieren, die ernsthafte systemische Erkrankungen, glomeruläre oder tubuläre Nierenschäden oder Erkrankungen der ableitenden Harnwege haben. Ein Screening ist deshalb sinnvoll, weil hierdurch nebenwirkungsfreie oder –arme Interventionen eingeleitet werden können (antihypertensive Therapie, engmaschige Verlaufskontrollen, Behandlung eines bisher nicht bekannten Diabetes mellitus oder seltener Systemerkrankungen etc.), die den Krankheitsverlauf gegenüber einem Symptom-getriggerten Ansatz verbessern. Die akzeptierten Grenzwerte für einen chronischen Nierenschaden sind eine Albuminurie von  $\geq 30$  mg/d (oder ein Albumin: Kreatinin-Verhältnis von  $\geq 30$ mg/g) und/oder eine glomeruläre Filtrationsrate (GFR)  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> jeweils mindestens über drei Monate [135,136]. Entsprechende Veränderung dieser Parameter sind unabhängige Prädiktoren für Mortalität in einer Allgemeinbevölkerung [137]. Die Standard-Urinstreifen erfassen allerdings eine Albuminurie in der Regel erst ab 300 mg/l bzw. pro Tag.

Chronische Nierenerkrankungen sind in den Stadien 1-3a, d.h. bei einer GFR  $> 45$  ml/min häufig asymptomatisch [138]. Es gibt bisher keine kontrollierten Studien, dass Patienten mit Screen-entdeckten chronischen Nierenerkrankungen von einer frühen Behandlung im asymptomatischen Stadium profitieren, obwohl Patienten mit asymptomatischer chronischer Nierenfunktionsstörung im frühen Stadium im Vergleich zu Nierengesunden eine erhöhte Mortalität und eine erhöhte Rate an kardiovaskulären Erkrankungen haben. Es ist aber gut belegt, dass der Einsatz von ACE-Hemmern und Angiotensin-II-Rezeptorblockern das Fortschreiten wirksam verhindert oder verlangsamt [139] und dadurch die Mortalität beeinflusst werden kann [140]. Aufgrund der fehlenden Evidenz aus kontrollierten Interventionsstudien empfiehlt das American College of Physicians kein Screening auf Nierenerkrankungen bei asymptomatischen Erwachsenen [138], während die American Society of Nephrology ein generelles Screening befürwortet. Andere Fachgesellschaften empfehlen dann ein Screening auf Nierenerkrankungen, wenn ein Bluthochdruck und/oder ein Diabetes mellitus Typ 2 vorliegen [141].

Für Deutschland geht man von mindestens 2 Millionen Menschen (2,5%) mit chronischer Nierenerkrankung aus [142]. Die Tendenz ist steigend. Für die USA wird angenommen, dass 5% der Erwachsenen ohne Diabetes, Bluthochdruck oder Adipositas unter 52 Jahren eine chronische Nierenerkrankung haben [138]. Das wäre – übertragen auf Deutschland – der Anteil, der von einem Screen auf Nierenerkrankungen bei Menschen ohne Bluthochdruck oder Diabetes mellitus profitieren würde. Hochdruck und Diabetes werden ja im Check-up bereits abgefragt. Trotz der geringen Evidenz (siehe oben!) unterstützen die DGIM und die Deutsche Gesellschaft für Nephrologie die Durchführung eines Screenings auf Nierenerkrankungen, weil die vorgeschlage-

nen Parameter leicht zu erfassen sind und angenommen wird, dass hierdurch eine wirkungsvolle Prävention fortgeschrittener Nierenerkrankungen erzielt werden kann. Hinzu kommt, dass hierdurch wahrscheinlich auch erhebliche Kosten der Nierenersatztherapie verhindert werden können (siehe CORETH-Projekt, Halle). Dabei sollten weiterhin der Harnstreifen mit der Möglichkeit der gleichzeitigen Bestimmung von Albumin angewandt werden [143], sowie zusätzlich die Bestimmung der geschätzten GFR [144], um dadurch die Möglichkeit zu haben, die Prognose einer chronischen Nierenerkrankung aus der Konstellation von GFR und Albumin/g Kreatinin im Spot-Urin abzuschätzen. Eine Tabelle mit kategorischen Einteilungen erlaubt dann, das Risiko der Gesamtmortalität, der kardiovaskulären Mortalität und des zunehmenden Nierenversagens mit Hilfe der beiden Parameter abzuschätzen [145]. Bei Risikokonstellationen in der Anamnese (z.B. Diabetes mellitus oder Hypertonie) sollte ein Mikroalbumin-Teststreifen eingesetzt oder besser der Albumin-Kreatinin-Quotient bestimmt werden.

Ein Cochrane review suchte systematisch nach kontrollierten Studien, die ein Krankheitsscreening mit und ohne Teststreifen verglichen. Es wurden keine verwertbaren Studien gefunden, und damit konnte durch diese Methode die Evidenz eines Vor- oder Nachteils der Harnstreifenuntersuchung in diesem Zusammenhang nicht abgeschätzt werden [146].

- *Die DGIM empfiehlt bei der Check-up 35 Untersuchung eine Kreatinin-Bestimmung im Serum und eine Urinuntersuchung mittels Harnteststreifen, um eine chronische Nierenerkrankung frühzeitig zu erkennen.*

## Stoffwechselerkrankungen

### Diabetes mellitus

Die Auswertung von knapp 67 Millionen GKV-Versicherten ergab eine alters- sowie geschlechtsstandardisierte Prävalenz eines Diabetes mellitus von 9,9% für das Jahr 2010 [147], davon hat die überwiegende Mehrzahl einen Typ-2-Diabetes (5,8 Millionen). Das Risiko steigt zwischen dem 40. und 80. Lebensjahr steil an. Eine Studie des Robert-Koch-Instituts (DEGS1) schätzt die Prävalenz des Typ-2-Diabetes in der Bevölkerung zwischen 18 und 79 Jahren auf insgesamt 7,4% [148,149]. Patienten mit Übergewicht oder Adipositas, Bluthochdruck, Hyperlipidämie und erhöhter Nüchtern glukose im Blut profitieren von einer intensivierten Verhaltensschulung [150], wobei fraglich ist, ob das auch für Menschen unter 40 Jahren gilt [151]. Da sich der Typ-2-Diabetes langsam über die gestörte Glukose-Toleranz entwickelt, könnte eine frühe Diagnose bei asymptomatischen Patienten das kardiovaskuläre Erkrankungsrisiko durch rechtzeitige Änderung des Lebensstils senken. Hierfür gibt es Evidenz [59]. Dennoch ist für Deutschland der Nutzen eines generellen Bevölkerungsscreenings bisher nicht sicher nachgewiesen [152]. Ein Review zum Screening auf Typ 2 Diabetes [153] konnte keine Evidenz finden, dass die 10 Jahre Mortalität durch das Screening auf Diabetes verbessert wird, dass jedoch Lebensstil-Interventionen über einen längeren Zeitraum (23 Jahre, [59]) einen positiven Effekt haben. Die USPSTF [150] empfiehlt ein populationsbasiertes Screening zwischen 40 und 70 Jahren beschränkt auf übergewichtige (BMI > 25 kg/m<sup>2</sup>) bzw. adipöse (BMI > 30kg/m<sup>2</sup>) Menschen. Eine erneute Testung sollte bei übergewichtigen Patienten mit normalen Glukose-Parametern nach 3 Jahren erfolgen. Die American Diabetes Association (ADA, Dia-

betes Care 2017) empfiehlt eine Testung Diabetes/Prädiabets bei über 45-Jährigen mit einem BMI  $\geq 25$  und einem oder mehr Risikofaktoren wie HbA1c  $\geq 5,7\%$ , Verwandten ersten Grades mit Diabetes, hohem ethnischen Risiko, anamnestisch Gestations-Diabetes, CVD, Hochdruck, HDL-Cholesterin  $< 35\text{mg/dl}$  oder Triglyceride  $>250\text{ mg/dl}$ . Eine Retestung sollte bei normwertigen Parametern nach 3 Jahren erfolgen. Die Empfehlung der Canadian Task Force on Preventive Health Care [154] sind wie folgt: Feststellung des Diabetes-Risikos bei allen Erwachsenen in einem Zeitabstand von 3-5 Jahren mittels des FINRISK oder CANRISK Scores, ggf. dann Screening alle 3-5 Jahre mittel HbA1C-Test ( $\geq 6,5\%$ ).

Die DDG empfiehlt ein Diabetesscreening bei vorhandenen Risikofaktoren wie u.a. Übergewicht, Verwandte ersten Grades mit Diabetes, Hypertonie, Dyslipidämie und nicht-alkoholischer Fettleber [155]. Dabei sollten ein HbA1c-Test und die Nüchtern-Glukose bestimmt werden. Zwei Parameter erlauben Sicherung bzw. Ausschluss der Diagnose und eine bessere Einschätzung bei Grenzwerten. Sensitivität und Spezifität zur Diagnose eines Diabetes oder Prädiabetes wurden durch die Kombination verbessert [156]. HbA1c- Werte von  $\geq 6,5\%$  ( $48\text{ mmol/mol}$ ) oder der Plasmaglukose von  $\geq 126\text{ mg/dl}$  ( $7\text{ mmol/l}$ ) sind für einen Diabetes mellitus diagnostisch, wobei bei der Bestimmung der Plasmaglukose auf die Präanalytik bzw. spezielle Entnahmeröhrchen geachtet werden sollte [155]. Als abnorme Nüchtern-glukose (Prädiabetes) gelten Werte zwischen  $100$  und  $125\text{ mg/dl}$  ( $5,6$ - $6,9\text{ mmol/l}$ ) bzw. HbA1c  $5,7$ - $6,4\%$ . Diese Menschen haben häufig bereits ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko, bedürfen einer intensiven therapeutischen Lebensstilberatung und einer jährlichen Nachuntersuchung. Den Patienten sollte beim Check-up 35 zusätzlich ein standardisierter Selbsttest-Fragebogen ausgehändigt werden [40], der in Deutschland bezüglich der Identifizierung von Menschen mit erhöhtem Diabetes-Risiko evaluiert ist.

- *Die DGIM empfiehlt, im Rahmen des Check-up 35 strukturiert (entsprechend der jährlich aktualisierten Praxisempfehlungen der DDG) auf Risiken für eine diabetische Stoffwechsellage zu befragen und zu untersuchen. Bei vorhandenen Risikofaktoren sollten der HbA1c-Wert und die Glukose aus venösem Plasma bestimmt werden, um so früh wie möglich einen Diabetes mellitus zu erkennen und entsprechende Interventionen einzuleiten.*

### Angeborene Stoffwechselkrankheiten

Die Anzahl jugendlicher und erwachsener Patienten mit monogenetisch bedingten Stoffwechselerkrankungen wird im deutschen Sprachraum auf  $40.000$  bis  $50.000$  Menschen geschätzt [157]. Über  $500$  unterschiedliche Defekte sind bekannt. Viele dieser Erkrankungen manifestieren sich bereits im Kindesalter. Dreizehn sind Ziel des deutschen Neugeborenen-screenings [158,159] im Rahmen der U2-Untersuchung. Diese im Kindesalter festgestellten Krankheiten werden idealerweise strukturiert in die Erwachsenenmedizin übergeleitet (Transition). Einige der Erkrankungen, wie beispielsweise die hereditäre Hämochromatose manifestieren sich aber erst im Erwachsenenalter. Da es für viele dieser Erkrankungen prognostisch bedeutsame Behandlungen gibt, sollten sie rechtzeitig erkannt werden. Bei Erkrankungen, die sich erst im Erwachsenenalter mit einem langsamen Verlauf manifestieren, besteht häufig eine erhebliche Zeitverzögerung bis zur Diagnose - oder diese wird gar nicht gestellt. Dies gilt selbst für relativ häufige Störungen wie den Alpha-1-Antitrypsin-Mangel [160].

Die häufigsten genetisch bedingten Stoffwechselerkrankungen bei Erwachsenen in Deutschland sind der Alpha-1-Antitrypsin-Mangel, die monogene familiäre Hypercholesterinämie, die unten abgehandelte Hämochromatose, Porphyrien, die Phenylketonurie und die klinisch sehr heterogenen Mitochondriopathien [161,162]. Für keine dieser Erkrankungen ist der Vorteil eines Screenings bei asymptomatischen erwachsenen Patienten gesichert, zumal auch die Penetranz für einige der genetischen Defekte nicht hoch ist (Alpha-1-Antitrypsin-Mangel, Hämochromatose, [163]). Lediglich hinsichtlich der familiären Hypercholesterinämie wird eine generelle Untersuchung von Kindern zwischen 9 und 11 Jahren diskutiert bzw. empfohlen [164]. Die Check-up 35 Untersuchung bietet die Möglichkeit, eine symptom- bzw. befundgesteuerte Diagnostik zu veranlassen. D.h., die Aufmerksamkeit des Allgemeininternisten für solche seltenen Erkrankungen sollte auch über die Phase des Medizinstudiums hinaus geschärft sein, besonders bei fluktuierenden kognitiven Störungen, Muskel- und Knochenschmerzen, progredienten zentralnervösen Defekten, Adynamie, unklarer Hepatosplenomegalie, unklaren Cholestasezeichen oder Xanthelasmen. Die familiäre Hypercholesterinämie wird durch die Bestimmung von HDL-Cholesterin entdeckt.

### Hereditäre Hämochromatose

Die Eisenspeicherkrankheit ist in Deutschland die häufigste angeborene Stoffwechselerkrankung. Sie beruht auf einer pathologischen Eisenspeicherung des Körpers. Bei klinischer Manifestation hat die Mehrzahl der Patienten pathologische Leberwerten und eine auffällige Hautpigmentierung. Etwa die Hälfte hat Arthralgien, einen Diabetes und klagt über Schwäche, ein Drittel hat kardiale Veränderungen. Die rechtzeitige Diagnose erlaubt, durch Aderlässe diese und andere Krankheitsfolgen des genetischen Defektes zu verhindern bzw. Frühformen zu behandeln [165].

Die Allelfrequenz für der relevantesten Variante des HFE-Gens (p.C282Y) beträgt in Deutschland rund 4% [166]. Etwa einer von 250 Einwohnern ist homozygot in der kaukasischen Population [166,167]. Die klinische Penetranz dieses Gendefektes ist jedoch kaum höher als 30%, d.h. nur jeder Dritte, also einer von 750 Einwohnern, würde ohne eine Intervention ernsthaft erkranken. Nach einer älteren großen Studie ist die Penetranz sogar noch deutlich niedriger [168]. Nach den derzeitigen Leitlinien ist ein generelles Populationsscreening, welches bei der Blutabnahme in einem Check-up Transferrinsättigung und die Ferritinkonzentration einbeziehen müsste, nicht gerechtfertigt. Die US-amerikanische Leitlinie empfiehlt ein Screening bei Verwandten ersten Grades mit hereditärer Hämochromatose. Dies unterstreicht die Bedeutung der Anamnese, wenn auch umstritten ist, ob durch diesen Filter wirklich mehr klinisch relevante Fälle entdeckt werden [169]. Die DGIM und die DGVS empfehlen jedoch bei positiver Familienanamnese oder bei Zeichen einer Lebererkrankung unklarer Ursache, bei unklaren Gelenkschmerzen, bei Pigmentveränderungen der Haut - insbesondere bei gleichzeitigem Diabetes – auf eine Eisenüberladung zu testen. Ein generelles Screening im Rahmen der Check-up 35 Untersuchung wird nicht empfohlen.

## Endokrine Erkrankungen

### Osteoporose

Mit zunehmendem Lebensalter kommt es physiologisch zu einer Abnahme der Knochendichte. Verstärkt wird dieser Prozess durch einen zunehmenden Abbau in der Menopause, oder auch durch Medikamente wie vor allem Glukokortikoide, Untergewicht und durch Erkrankungen wie primärer Hyperparathyreoidismus, rheumatoide Arthritis und Diabetes mellitus. Weitere ungünstige Faktoren sind Nikotinkonsum, Immobilisierung, Sturzneigung oder eine positive Familienanamnese. Das Risiko für Osteoporose-bedingte Frakturen steigt allein mit dem Lebensalter kontinuierlich an, bei Frauen früher als bei Männern [170]. Daraus resultieren in vielen Fällen eine eingeschränkte Mobilität, eine höhere Mortalität und eine höhere Rate an stationärer Betreuung. Gut dokumentiert ist die Anzahl der Hüftfrakturen in Deutschland. So lag die jährliche altersabhängige Inzidenz von Hüftfrakturen im Jahr 2004 bei den 50-59 jährigen Frauen bei 0,05%, bei den 70-74 jährigen Frauen bei 0,4%, bei den 80-84 jährigen bei 1,6% und erreichte bei über 90 jährigen Frauen einen Wert von 3,6 % [171,172]. Das Risiko für osteoporotische Frakturen verzehnfacht sich demnach allein zwischen dem 70. und 90. Lebensjahr und ist bei über 90 Jährigen etwa 80 mal höher als im Alter von 50 Jahren [173]. Der Dachverband Osteologie [174] empfiehlt eine Knochendichtemessung mittels DXA bei einem Risiko für eine osteoporotische Fraktur von > 20 % in den nächsten 10 Jahren, was bei einer gesunden Frau mit 70 Jahren, bei einem gesunden Mann mit 80 Jahren und bei entsprechenden Risikofaktoren früher erreicht wird [175].

- *Die DGIM empfiehlt, im Rahmen des Check-up 35 auf Risiken für pathologische Frakturen zu achten, um Maßnahmen zu einer Osteoporose- und Frakturprophylaxe einzuleiten.*

### Schilddrüse

Schilddrüsenknoten sind ein häufiges Problem in Deutschland. In Populationsbasierten Studien [176], Study of Health in Pomerania (SHIP) und SHIP-TREND-Studie), konnte gezeigt werden, dass die Prävalenz der Schilddrüsenknoten trotz verbesserter Jodversorgung von 18,5% im Zeitraum 1998–2001 (SHIP) auf 30,5% von 2008–2012 (SHIP-TREND-Studie) anstieg.

Die Sonographie ist zwar die sensitivste Methode zur Detektion von SD-Knoten, es handelt sich hier jedoch – nach aktuellen Studien mit geringer Patientenpräselektion - fast immer um gutartige Knoten [177]. Zur Charakterisierung der Knoten hat die Sonographie bisher jedoch keine ausreichende Spezifität. Zudem ist das Risiko in Deutschland, in den nächsten 10 Jahren an Schilddrüsenkrebs zu versterben, mit <0,1% sehr niedrig [178].

Sonographische Screening-Untersuchungen haben in Studien zu einem massiven Anstieg der SD-Karzinominzidenz, meist papillären Mikrokarzinomen, und damit auch operativen Komplikationen geführt, nicht jedoch zu einer Absenkung der Mortalitätsrate [179,180]. Aufgrund dieser Daten, sowie der potenziellen Schäden durch Übertherapie (insbesondere Rekurrensparesen, permanenter Hypoparathyreoidismus), wird von einem generellen Sonographie-Screening auf Schilddrüsenknoten in allen Altersgruppen abgeraten [181].

Eine Schilddrüsenultraschalluntersuchung sollte nur bei positivem Tastbefund und bei einer Risikoanamnese, wie z.B. familiärer Häufung von SD-Karzinomen oder Z. n. Radiatio des Halses, durchgeführt werden. In vielen ärztlichen Routine-Blutabnahmen wird TSH bestimmt (z.B. in einer Krankenkassen-Stichprobe bei 25% der Hausarztpatienten [182]), so dass auch eine klinisch asymptomatische TSH-Erhöhung  $> 4,0$  uU/ml relativ häufig (0,5 – 6,1%) diagnostiziert wird und zu weiteren unnötigen Untersuchungen führt. Eine TSH-Bestimmung sollte daher nur bei Symptomen einer Unter- oder Überfunktion, bei Schilddrüsenknoten  $> 1$  cm und in einer Frühschwangerschaft (rechtzeitige Diagnose einer Hypothyreose, um kindliche Defekte zu vermeiden) durchgeführt werden.

Aus der Sicht der Endokrinologie ist somit die Abtastung der Schilddrüse die wesentliche Untersuchung beim Check-up 35.

## **Lungenerkrankungen**

### Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD)/Asthma

Chronische Lungenerkrankungen haben, besonders begünstigt durch das Rauchen oder andere exogene inhalative Belastungen, in Deutschland eine hohe Lebenszeitprävalenz: Etwa 10 % für die chronische Bronchitis [183] oder 10% für Asthma bronchiale [184]. Die Prävalenz der COPD in Deutschland beträgt knapp 8% [185].

Die Mehrzahl der Patienten mit Asthma bronchiale werden in der Kindheit/Jugend symptomatisch. Es gibt aber auch Asthmaerkrankungen, die erst im 3. oder 4. Lebensjahrzehnt auftreten. Die COPD ist typischerweise eine Erkrankung des höheren Lebensalters, vereinzelt kann die Erkrankung auch schon im 4. Lebensjahrzehnt diagnostiziert werden. Dann sollte auch ein alpha-1-Antitrypsin-Mangel bedacht werden [160]. Eine COPD wird in Verdacht genommen, wenn Individuen eine entsprechende Exposition aufweisen (in erster Linie aktives Zigarettenrauchen) und Dyspnoe bei Anstrengung mit oder ohne Husten und Auswurf haben. Die reproduzierbare und objektive Diagnose beruht dann auf der Spirometrie [186]. Diese wird aber nicht im Rahmen der Check-up 35 Untersuchung empfohlen. Stattdessen sollte auf das Symptom Atemnot geachtet werden.

### Lungenkarzinom

Das Lungenkarzinom ist in Deutschland das zweithäufigste Karzinom (Inzidenz) bei den Männern (nach Prostata) und das dritthäufigste (nach Brust und Darm) bei den Frauen [187]. Unter den Krebstodesursachen nimmt bei den Männern das Lungenkarzinom vor dem Dick/Enddarm-Krebs den ersten Platz und bei den Frauen nach dem Mammakarzinom den zweiten Platz ein [187]. Im National Lung Cancer Screening Trial der USA senkte eine niedrigzeitige Computertomographie des Thorax die krebsspezifische und die Gesamtmortalität signifikant bei starken Rauchern und Exrauchern im Alter von 55-74 Jahren [188].

Die Frage, ob asymptomatische Menschen von einem Screening auf ein Lungenkarzinom profitieren, wird kontrovers beurteilt. Wenn, profitiert hinsichtlich der Senkung der Krebs- und Gesamtmortalität nur eine ausgesuchte Gruppe von Menschen, nämlich Erwachsene zwischen 55 und 74 (bis 80?) Jahren, deren Raucher-Anamnese

mindestens 30 pack-years aufweist und die noch Rauchen bzw. deren Zeit als Aktivraucher nicht länger als 15 Jahre zurückliegt. Der einzige Test, der hier eingesetzt werden sollte, ist ein hochauflösendes Niedrigdosis-CT. Ein Röntgen-Thorax und Sputumuntersuchungen sind nicht ausreichend [189–191]. Entscheidend ist die gezielte strukturierte Anamnese, die in den Check-up inkludiert sein sollte. Auf die hohe Rate falsch positiver Tests müssen die Patienten hingewiesen werden und ihre Bereitschaft, Folgeuntersuchungen/-therapien zuzulassen sollte vorher geklärt werden. Die Komplikationen invasiver Diagnostik und Überdiagnostik müssen bedacht werden [192]. Die Ergebnisse weiterer randomisierter Studien zum CT-Screening, vor allem auch aus Europa, stehen aus. Möglicherweise ergeben sich hier auch noch weitere Erkenntnisse zu Risikofaktoren, die einen noch gezielteren Einsatz des CTs erlauben [193]. Die aktuelle deutsche Leitlinie [194], die derzeit überarbeitet wird, spricht sich daher noch nicht für ein Lungenkarzinom-Screening mittels CT bei älteren Rauchern aus.

- *Die DGIM empfiehlt, im Rahmen des Check-up 35 Belastungsdyspnoe, Husten, Auswurf und Zigarettenrauchen abzufragen, um eine COPD und/oder auch ein Bronchialkarzinom-Risiko zu erfassen, welches weitere diagnostische und/oder interventionelle Maßnahmen rechtfertigt.*

## **Sonstige Krebserkrankungen**

Für die eine Reihe von Krebserkrankungen werden GKV-Versicherten in gesonderten Programmen Früherkennungsuntersuchungen angeboten: Gynäkologische Tumoren ab 20 Jahren bzw. 30 Jahren (erweitert) jährlich und gezielt auf Brustkrebs durch Mammographie alle zwei Jahre zwischen 50 und 69 Jahren; Hautkrebs ab 35 Jahren alle zwei Jahre; männliches Genitale und Prostata ab 45 Jahren jährlich und Darm/Enddarmkrebs zwischen 50 und 55 Jahren jährlich (okkultes Blut) bzw. ab 55 Jahren alle zwei Jahre oder ab 55 Jahren zwei Früherkennungs-Darmspiegelungen im Abstand von 10 Jahren. Die Check-up 35 Untersuchung bietet die Möglichkeit, auf diese Angebote hinzuweisen.

- *Die DGIM empfiehlt, im Rahmen der zweijährigen Check-up 35 Untersuchung zu den gegebenen Zeitpunkten auf die gesonderten Krebsfrüherkennungsuntersuchungen hinzuweisen, um eine Vorsorge oder frühe Diagnose zu ermöglichen.*

## **Rheumatische Erkrankungen**

Rheumatische Erkrankungen und Erkrankungen und des Bewegungsapparates haben eine hohe Prävalenz in Deutschland. Eine Diagnosestellung vor Auftreten von Symptomen (wie im Check-up 35-Konzept intendiert) ist weder möglich noch sinnvoll. Die diagnostisch und prognostisch akzeptierten Parameter der Rheumatologie haben erst nach der Diagnosestellung und in Begleitung passender klinischer Symptome eine akzeptable Spezifität. Der positive prädiktive Wert von häufig als „Suchparameter“ abgenommenen Laborwerten wie Rheumafaktor, citrullin-Antikörper (ACPA; CCP-Ak) antinukleäre Antikörper oder HLA B27 für das Auftreten einer chronisch entzündlichen rheumatischen Erkrankung ist viel zu gering als dass sie im Screening eingesetzt werden sollten [195–197]. Entscheidend ist die differentialdiagnostische

Einbeziehung von chronisch entzündlichen bzw. systemischen immunologischen Erkrankungen bei unklaren Gelenksymptomen oder Hauterscheinungen.

Die Osteoporose stellt eine in der Rheumatologie sehr relevante Komplikation dar, da viele einschlägige Risikofaktoren (z. B. Steroidtherapie, Immobilität, weibliches Geschlecht) wirksam sind, und die chronische, systemische Entzündung gerade bei Rheumatoider Arthritis und Spondyloarthritis als eigenständige Risikofaktoren für künftige osteoporotische Frakturen erkannt wurden. Allerdings liegt im Altersbereich unter 50 Jahren keine relevante Frakturhäufigkeit (Prävalenz unter 0,05%) vor, so dass ein präventives diagnostisches Vorgehen in dieser Altersgruppe nicht sinnvoll ist, jedoch bei älteren Menschen (siehe Absatz Osteoporose) bedacht werden sollte.

## **Demenz**

Das Screening auf kognitive Defekte im Alter wird zunehmend diskutiert und vom NHS auch ab 65 Jahren angeboten. Es gibt Hinweise, dass die Prävalenz der Demenz bei Patienten in der primärärztlichen Versorgung höher ist als bisher angenommen und dass hier Versorgungslücken bestehen, die deutlich verbessert werden können [198]. Hinzu kommt, dass Cholinesterasehemmer einen schwachen, aber in den meisten kontrollierten Studien konsistenten und signifikanten Effekt auf die kognitive Funktion haben, d.h. sie leicht verbessern bzw. die Zunahme der Dysfunktion verlangsamen [199,200]. Allerdings sind die bisherigen Daten für Deutschland hinsichtlich der Durchführbarkeit und der diagnostischen Wertigkeit entsprechender Tests zum Screening, hinsichtlich der Auswirkung der Versorgung Screen-entdeckter Erkrankungen im Vergleich zur symptomorientierten Behandlung und hinsichtlich des Langzeiteffektes der nur schwach wirksamen Medikamente zu unklar. Hier bedarf es weiterer Studien. Es stellt sich auch die Frage, ob – und wenn ja ab wann – die Check-up 35 Untersuchung nicht in ein präventives geriatrisches Assessment [201,202] übergehen sollte, die dann Untersuchungen auf kognitive Defekte einschließt.

## **Diskussion**

Das wesentliche Ziel allgemeiner Gesundheitsuntersuchungen ist die möglichst frühe komplikationsarme Entdeckung von gut behandelbaren Erkrankungen oder die Verhinderung von Erkrankungen. Ein gutes Beispiel hierfür sind Impfprogramme, die in den letzten Jahrzehnten entwickelt wurden.

Darüber hinaus gibt es in Deutschland seit knapp 30 Jahren einen „Gesundheits-Check“, der GKV-Versicherten ermöglicht, sich vom 36. Lebensjahr an alle zwei Jahre untersuchen zu lassen. Der Check zielt vor allem darauf ab, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Nierenerkrankungen - oder solche bei denen die Nieren beteiligt sind - sowie Stoffwechselerkrankungen, insbesondere Diabetes mellitus, rechtzeitig zu erfassen (siehe Einleitung). Das Programm wurde während der letzten drei Jahrzehnte nur unwesentlich geändert. Naturgemäß sind in diesem Zeitraum eine Reihe neuer Erkenntnisse entstanden. Die Epidemiologie der Erkrankungen, Altersstruktur, der Anteil von Menschen mit Migrationshintergrund und auch die Möglichkeiten der Diagnose und Behandlung haben sich geändert. Die Prüfung und Überarbeitung eines solchen Programms sollte aber nicht nur die Krankheitsentwicklung, neue Daten zur Prävention, Diagnose und Behandlung berücksichtigen, sondern auch Studien zur Evidenz, sowie Kosten-Nutzen-Analysen. Leider liegen solche Daten für Deutschland nicht oder unzureichend vor. Hier liegen Aufgaben für eine künftige Versor-

gungsforschung. Insofern ist das vorliegende Papier ein Diskussionsbeitrag, der sich aus der Literatur und der Absprache mit den Vertretern der Schwerpunktgesellschaften der Inneren Medizin herleitet. Es ist keine strikt Evidenz-basierte Analyse, die sich z.B. an den Wilson/Junger Kriterien und ihren späteren Modifikationen orientiert [1].

Die erwähnte und diskutierte Metaanalyse [18] früherer randomisierter Studien fand keinen Effekt allgemeiner Gesundheitsuntersuchungen auf die Gesamtmortalität oder die kardiovaskuläre Mortalität. Das veranlasste einige Länder, entsprechende Gesundheits-Checks abzulehnen. Nach Veröffentlichung dieser Metanalyse erschienen kürzlich zwei weitere randomisierte kontrollierte Studien aus Dänemark mit hoher Fallzahl. In der einen Studie [203] führte die Einladung zu einem Screening für Risiken einer koronaren Herzerkrankung bei 30-60 Jährigen mit anschließender wiederholter und standardisierte Beratung hinsichtlich des Lebensstils zu keiner Minderung von ischämischer Herzerkrankung, Schlaganfall oder Mortalität über 10 Jahre. Gut die Hälfte folgte der Einladung und erhielt nach Kalkulation des 10 Jahres-Risikos für eine ischämische Herzerkrankung entsprechende Empfehlungen, die unterschiedlich über 5 Jahre wahrgenommen wurden. Die Studie zeigt, dass ein populationsbasiertes Screening mit nachfolgender Intervention kardiovaskuläre Endpunkte und Überleben gegenüber der Kontrollgruppe nicht beeinflusst. Eine weitere schon oben erwähnte Studie [55], in der eine große Zahl von Männern zwischen 65 und 74 Jahren ebenfalls populationsbasiert auf ein Aortenaneurysma, periphere arterielle Erkrankung oder Hypertonie nach Einladung (gut 70% Akzeptanz) gescreent wurde und bei einer entsprechenden Diagnose Lebensstilinterventionen und einer medikamentösen Therapie zugeführt wurde, zeigte nach einer medianen Nachbeobachtung von gut 4 Jahren einen minimalen, aber signifikanten Überlebensvorteil der Screen-Gruppe (169 Männer mussten eingeladen werden, um ein Leben zu retten). Der günstige Effekt wurde am ehesten dem Einsatz einer entsprechenden Pharmakotherapie zugeordnet. Populationsbasierte Gesundheits-Checks haben somit nur einen geringen Effekt auf die Gesundheit einer Bevölkerung. Dies hängt nicht nur von der Bereitschaft an solchen Gesundheitsuntersuchungen teilzunehmen ab, sondern auch von der Effizienz der Intervention und der individuellen Adhärenz zu diesen Interventionen. Gesundheitspolitische Maßnahmen auf regionaler, nationaler und internationaler sind hier deutlich wirksamer [204].

Trotz dieser Argumente plädiert die DGIM, den Check-up 35 (der ja kein populationsbasiertes Präventionsprogramm mit Einladungsverfahren ist) beizubehalten, da sie eine Reihe von „weichen“ positiven Faktoren sieht. Diese sind unter anderen:

- Ermöglichung einer symptomunabhängigen Gesundheits-Beurteilung und Aufklärung durch den Hausarzt,
- Unterstützung einer regelmäßigen strukturierten Anamnese und körperlichen Untersuchung,
- Unterstützung einer längerfristigen Arzt/Patienten-Beziehung mit der Möglichkeit, Erkrankungen rechtzeitig zu entdecken und Lebensstil-Interventionen regelmäßig zu besprechen,
- Filterfunktion, auch um Patienten den Disease Management Programmen (DMP) - derzeit Diabetes, KHK, Brustkrebs, Asthma, COPD – zuzuführen,
- indirekte positive Evidenz für solche allgemeinen Gesundheitsuntersuchungen (positive Beeinflussung von Surrogatendpunkten bei Lebensstiländerung, [60,205]),
- fehlende Hinweise, dass ein solches Programm generell Schäden setzt (z.B. durch Überdiagnostik oder Übertherapie etc., [55]).

Die DGIM empfiehlt, noch stärker für das Programm zu werben, da eine interne Befragung ergab, dass der Check-up bei den Patienten zu wenig bekannt ist. Allerdings ist es fraglich, ob eine so erzielte erhöhte Teilnahmerate die bekannten sozialen Gradienten bei Vorsorgeprogrammen aufheben. Hier sollte auch eine Zusammenarbeit mit Betriebsärzten geprüft werden.

Die Empfehlungen der DGIM bauen auf dem vorhandenen Programm, welches vor allem kardiovaskuläre, renale und assoziierte Stoffwechselstörungen erfassen soll, auf, besprechen aber weitere wichtige behandelbare/zu verhindernde Krankheiten, die bisher nicht im Leistungsangebot der gesetzlichen Krankenkassen erfasst sind. Hier bietet sich für eine Früherkennung die Kombination mit der Check-up 35 Untersuchung an. Bei den meisten dieser Erkrankungen rät die DGIM allerdings nicht zu spezifischen Laboruntersuchungen, sondern plädiert dafür, Anamnese und körperliche Untersuchung zu schärfen, um ggf. gezielte Untersuchungen vorzunehmen. So kann dem einzelnen Patienten eine möglichst optimale Versorgung zugänglich gemacht werden. Dies betrifft auch die häufigsten angeborenen Stoffwechselerkrankungen im Erwachsenenalter, die nicht durch das Neugeborenen-Screening erfasst werden, wie z.B. die Hämochromatose oder den Alpha-1-Antitrypsinmangel, aber auch häufige chronische Infektionserkrankungen (HIV, HBV, HCV), endokrine Störungen (Osteoporose, Schilddrüsenerkrankungen) oder hepatische Folgen der zunehmenden Prävalenz der Adipositas und des Alkoholkonsums in Deutschland.

Für Erkrankungen, die auf Neubildungen beruhen und bei denen eine Prävention bzw. Früherkennung sinnvoll ist, gibt es eigene Programme. Die Check-up 35 Untersuchung ermöglicht allerdings a) auf die Teilnahme an solchen Vorsorge-/Früherkennungsuntersuchungen hinzuweisen und b) familiäre Risiken zu erfragen. Für das Lungenkarzinom bei Rauchern, besonders hinsichtlich eines CT-Screenings, müssen weitere Studien abgewartet werden. Auch hier käme die Kombination mit dem Check-up 35 Programm erst in späteren Lebensjahrzehnten in Frage.

Die DGIM empfiehlt, folgende zusätzlichen Parameter in den Check-up hineinzunehmen: HDL-Cholesterin, LDL-Cholesterin, Serum-Kreatinin und HbA1c (nach Evaluation auf Risikofaktoren). Dies ergibt sich aus den oben aufgeführten Daten. Das 10-Jahres-Risiko für eine kardiovaskuläre Erkrankung [66] kann dadurch exakter bestimmt werden, eine klinisch stumme Nierenerkrankung besser erfasst werden [135] und ein manifester Diabetes oder Prädiabetes eher bzw. sicherer diagnostiziert werden [156].

Neben den oben erwähnten Laborparametern haben wir eine ganze Reihe weiterer Biomarker [206–208] erwähnt, die das Risiko für potentielle Erkrankungen oder die Prognose von Krankheitszuständen erfassen. Das Arsenal dieser Parameter wird ständig erweitert. Aber auch bekannte Parameter wie z.B. Blutbild/Anämie [209] oder CRP-Werte [210] sind unzureichend evaluiert. Hier gibt es zu wenige Studien zur Relevanz dieser Parameter in Bezug auf definierte Patientenendpunkte oder auch die Gesundheitsökonomie [208]. Eine gezielte Forschungsförderung könnte hier Abhilfe schaffen.

Die Analyse eines Programms wie der Check-up 35 Untersuchung ist äußerst komplex, da viele Faktoren berücksichtigt werden müssen. Im Sinne der einzelnen Patienten sind es Endpunkte wie Lebenserwartung, Lebensqualität oder krankheitsfreie Zeit. Gleichzeitig beeinflussen Gesundheitsbewusstsein und Akzeptanz ein solches Programm. Für die Ärztinnen und Ärzte sind es Fragen zur medizinischen Evidenz, Fragen der Interaktion mit dem Patienten, der diagnostischen und therapeutischen Folgeentscheidungen, Fragen der Praktikabilität oder der Vergütung, die die Einstel-

lung zu einem solchen Programm beeinflussen. Nicht immer ist es zulässig, Ergebnisse aus unterschiedlichen Populationen zu verknüpfen. Die Kostenträger müssen zusätzlich ökonomische Frage berücksichtigen und der Gesetzgeber muss auch gesellschaftsrelevante Aspekte einbeziehen, die u.a. auch die Freiheit des einzelnen Individuums einschließen. Die Patienten sollten auch hinsichtlich möglicher Überdiagnosen oder psychischer Belastungen aufgeklärt werden.

Es ist unbestritten, dass der Altersbeginn eines allgemeinen Check-ups, die Zeitintervalle und auch das Lebensalter, ab welchem diese Untersuchung nicht mehr angeboten wird, durch gute Studien zum natürlichen Krankheitsverlauf, zur Epidemiologie und zur Kosten-Nutzen-Analysen bestimmt sein sollten. Es ist auch evident, dass dieses Zeitraster für die unterschiedlichen Parameter nicht identisch sein kann. Unser Diskussionsbeitrag hält sich nicht strikt an diese Vorgabe, u.a. weil gute diesbezügliche Analysen fehlen. Unter Berücksichtigung der praktischen Durchführbarkeit und vorhandener Studien erscheint es sinnvoll, das 36. Lebensjahr als Beginn und ein zweijähriges Intervall für spätere Untersuchungen zu wählen. Eine inhaltlich sicher gerechtfertigte flexiblere Handhabung einschließlich der Festlegung einer Altersobergrenze bedarf einer sehr viel tieferen Analyse. So empfiehlt die USPSFT eine Blutdruckmessung schon ab dem 18. Lebensjahr, oder die AOK Württemberg bietet schon ab dem 18. Lebensjahr einen Check an [211].

Die DGIM sieht, dass eine effektive Prävention für manche Folgekrankheiten (Alkohol, Ernährung, Rauchen) vor allem durch gesundheitspolitische Maßnahmen erreicht wird [204,212] und weniger durch individuelle Arzt-Patienten Kontakte. Gleichzeitig ist aber die Förderung der Arzt-Patienten Interaktion ein hohes Gut, um Krankheiten rechtzeitig zu erkennen, möglichst zu verhindern und um den Patienten einen vertrauten Ansprechpartner an die Seite zu stellen. Die Kostenträger und die Gesundheitspolitik sollten aber auch auf das Gesundheitsverhalten der jüngeren Generation und ihre Affinität zu elektronischen Medien und sozialen Netzwerken eingehen. Dies wird die Akzeptanz und den Modus allgemeiner Gesundheitsuntersuchungen in Zukunft erheblich beeinflussen (siehe oben) und mag auch schon jetzt erklären, warum das Programm mehr von älteren Patienten wahrgenommen wird. Die neuen Medien sind auf Dauer aus der Arzt-Patienten-Beziehung nicht mehr wegzudenken.

Für viele der besprochenen Erkrankungen spielt - wie wiederholt dargelegt - die Anamnese, u. z. die Eigen- und Familienanamnese, zusammen mit der körperlichen Untersuchung, wie oben erwähnt, eine zentrale Rolle. Diese sollte so präzise und standardisiert wie möglich erhoben werden. Hier fehlt im Alltag einer Hausärztin/eines Hausarztes häufig die Zeit. Darum plädieren wir zu prüfen, ob es sinnvoll ist, dem Patienten vorab einen gut strukturierten einheitlichen Fragebogen ggf. auch in elektronischer Form, auszuhändigen. Im dänischen Gesundheitssystem sind solche strukturierten Fragen etabliert [203]. Es ist denkbar, dass Hausärztinnen/Hausärzte durch Integration einer entsprechenden Software nach Ausfüllen eines Fragenkatalogs angeregt/aufgefordert werden, bestimmte Erkrankungen zu bedenken. Das ersetzt aber keinesfalls das Patientengespräch, die Untersuchung und die Wahrnehmung der individuellen Persönlichkeit mit einer Erörterung der Lebensgewohnheiten. Wir regen an, hier die Voraussetzungen zu prüfen, wie standardisierte Anamnesebögen, ausreichende Zeitfenster, die Wahrnehmung digitaler Entwicklungen und die Vergütung weiterentwickelt werden können.

Psychische Störungen gehören nach den Muskel- und Skeletterkrankungen zu den häufigsten Ursachen für Arbeitsunfähigkeit in Deutschland, und sie führen noch vor Herz-Kreislaufkrankungen zur höchsten Anzahl an Krankenhaustagen [213]. Es ist nicht Aufgabe einer wissenschaftlichen Fachgesellschaft für Inneren Medizin, diese

Erkrankungen in Bezug auf die Check-up 35 Untersuchung zu besprechen. Gleichwohl wird der Hausarzt mit solchen Störungen auch bei der Check-up 35 Untersuchung häufig konfrontiert sein. Hier stellt sich die Frage, inwieweit beim Check-up psychische Störungen direkt angesprochen werden sollen. Die USPSTF empfiehlt ein Depressionsscreening bei Erwachsenen mit dem Grad B [11]. Wir empfehlen hier Kontakt mit der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN) aufzunehmen.

Ob und wie Untersuchungen auf eine Demenz im höheren Alter vorgenommen werden sollten, bedarf weiterer Analysen in Zusammenarbeit mit den Geriatern, Neurologen und Psychiatern. In diesem Zusammenhang muss auch geklärt werden, wann die Check-up 35 Untersuchungen enden sollten.

Wir regen an, einmal systematisch zu analysieren, welche Menschen in den deutschen Hausarztpraxen die Allgemeinuntersuchung wahrnehmen. Es gibt einige Hinweise, dass vorwiegend ältere, sozial besser gestellte Patienten im Rahmen dieses Checks untersucht werden. Viele dieser Patienten haben chronische Beschwerden, sodass möglicherweise einige Check-up 35 Parameter im Rahmen anderer Konsultationen erfasst werden/wurden. Dann ist es Ziel, wie in unserem Diskussionspapier dargelegt, das Beschwerdebild richtig einzuordnen und ggf. auch ein fixiertes Einschätzungsmuster zu hinterfragen, um ggf. auf ausstehende Diagnosen zu kommen.

Es ist aber auch ein Ziel, gerade jüngere Menschen vermehrt auf die Check-up 35 Untersuchung hinzuweisen. Eine hohe Adhärenz an ein solches Programm ist wünschenswert und sollte angestrebt werden, unter Achtung der freien Entscheidung des Individuums.

Die jetzige Check-up 35 Untersuchung wird in Zukunft sehr viel mehr einer Veränderung des Krankheitsspektrums, aber auch weiteren Entwicklung der Forschung Rechnung tragen müssen. Es werden zunehmend diagnostische und prognostische Parameter (Biomarker) entwickelt, um Frühformen einer Erkrankung oder Risiken für eine Erkrankung festzustellen. Ein Beispiel hierfür sind große genetische Assoziationsuntersuchungen [214,215]. Hier wird es wichtig sein, kontinuierlich zu diskutieren und ggf. auch zu untersuchen, ob und in welcher Form solche Erkenntnisse Eingang in eine allgemeine Gesundheitsuntersuchung haben sollen.

## Zusammenfassung

Die Check-up 35 Untersuchung sollte beibehalten werden. Die DGIM empfiehlt HbA1c (bei Risikofaktoren für Diabetes), Kreatinin, HDL- und LDL-Cholesterin als zusätzliche Parameter in das Programm aufzunehmen. Die Voraussetzungen für eine sorgfältige, strukturierte Anamnese und ausreichende Zeit für die dazu gehörende körperliche Untersuchung sowie für eine Befunderörterung sollten gegeben sein. Hierdurch kann auch die Diagnostik und ggf. Therapie wesentlicher Erkrankung induziert werden, die nicht dem Screen der im Programm angewandten Serumbiomarker unterliegen.

Die Erörterung der weiteren Versorgungsforschung sollte unbedingt oben diskutierte Fragen aufnehmen und ggf. fördern, um den Wert und die Ausgestaltung der Check-up 35 Untersuchung besser einschätzen zu können.



Das Diskussionspapier wurde in einer Arbeitsgruppe erarbeitet, der folgende Mitglieder angehören:

<i>Institution</i>	<i>Mitglieder</i>
<i>Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)</i>	<i>Ulrich R. Fölsch, Tilman Sauerbruch (federführend)</i>
<i>Deutsche Gesellschaft für Angiologie (DGA) Allgemeininternisten</i>	<i>Wulf Ito Eva Hintz</i>
<i>Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)</i>	<i>Barbara Bitzer, Baptist Gallwitz, Dirk Müller-Wieland</i>
<i>Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie (DGE)</i>	<i>Jörg Bojunga, Sven Diederich, Heide Siggelkow</i>
<i>Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)</i>	<i>Frank Lammert, Marc Nguyen-Tat, Heiner Wedemeyer</i>
<i>Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO)</i>	<i>Bernhard Wörmann</i>
<i>Deutsche Gesellschaft für Infektiologie (DGI)</i>	<i>Gerd Fätkenheuer, Thomas Harrer</i>
<i>Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK)</i>	<i>Helmut Gohlke, Ulf Landmesser</i>
<i>Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (DGfN)</i>	<i>Dominik M. Alscher, M. Grieger, Andreas Kribben</i>
<i>Deutsche Gesellschaft für Pneumologie (DGP)</i>	<i>Michael Pfeifer, Klaus Rabe, Claus Vogelmeier</i>
<i>Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh)</i>	<i>Hannes Lorenz</i>

*Wir danken Gerald Klose, Klaus Mann, Stefan Sauerland und Stephan vom Dahl für ihre konstruktive Diskussion.*

## Literatur

- 1 WHO | Revisiting Wilson and Jungner in the genomic age: a review of screening criteria over the past 40 years. WHO Im Internet: <http://www.who.int/bulletin/volumes/86/4/07-050112/en/>
- 2 Criteria for appraising the viability, effectiveness and appropriateness of a screening programme - GOV.UK. Im Internet: <https://www.gov.uk/government/publications/evidence-review-criteria-national-screening-programmes/criteria-for-appraising-the-viability-effectiveness-and-appropriateness-of-a-screening-programme>
- 3 § 23 SGB 5 - Einzelnorm. Im Internet: [https://www.gesetze-im-internet.de/sgb\\_5/\\_23.html](https://www.gesetze-im-internet.de/sgb_5/_23.html)
- 4 GU-RL\_2016-07-21\_iK-2017-01-01.pdf. Im Internet: [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1268/GU-RL\\_2016-07-21\\_iK-2017-01-01.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1268/GU-RL_2016-07-21_iK-2017-01-01.pdf)
- 5 Regus S, Sonntag U, Bockelbrink A, Welke J, Braun V, Heintze C. [Check up 35: what benefits do general practitioners in Brandenburg see?]. Z Evid Fortbild Qual Gesundheitswes 2011; 105: 421–426
- 6 Streich W. Ist die Ausweitung der Gesundheitsuntersuchung wünschenswert? Z Allg Med 2010; 86: 51–52 Hauswaldt J, Junius-Walker U, Kersting M, Hummers-Pradier E. Im Internet: <https://www.online-zfa.de/article/streich-w-ist-die-ausweitung-der-gesundheitsuntersuchung-wuenschwenswert-z-allg-med-2010-86-51-52/kommentar-meinung-commentary-opinion/y/m/43>
- 7 Ärzteblatt DÄG Redaktion Deutsches. Social Status and Participation in Health Checks in Men and Women in Germany (11.10.2013). Im Internet: <http://www.aerzteblatt.de/int/archive/article?id=147482>
- 8 Startseite - gesundheitsinformation.de. Im Internet: <https://www.gesundheitsinformation.de/>
- 9 Früherkennung & Vorsorge. Bundesgesundheitsministerium Im Internet: <http://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/praevention/frueherkennung-vorsorge.html>
- 10 Jansky M, Mattlinger C, Nguyen-Tat M, Galle P, Lammert F, Jäger J, Wahlster P, Wangler J. Abklärung von Leberwert erhöhungen in der hausärztlichen Praxis - Versorgungsrealität in Deutschland. Deutsche medizinische Wochenschrift (1946) 2017;
- 11 USPSTF A and B Recommendations - US Preventive Services Task Force. Im Internet: <https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Name/uspstf-a-and-b-recommendations/>
- 12 Choices NHS. What is an NHS Health Check - NHS Choices. 2016; Im Internet: <http://www.nhs.uk/Conditions/nhs-health-check/Pages/What-is-an-NHS-Health-Check-new.aspx>
- 13 Gesundenuntersuchung - was wird gemacht? Gesundheitsportal Im Internet: <https://www.gesundheit.gv.at/leben/gesundheitsvorsorge/vorsorgeuntersuchung/was-wird-gemacht>
- 14 Maindal HT, Støvring H, Sandbaek A. Effectiveness of the population-based Check your health preventive programme conducted in primary care with 4 years follow-up [the CORE trial]: study protocol for a randomised controlled trial. Trials 2014; 15: 341
- 15 Canadian Task Force on Preventive Health Care. Im Internet: <https://canadiantaskforce.ca/>
- 16 Brunner-Ziegler S, Rieder A, Stein KV, Koppensteiner R, Hoffmann K, Dorner TE. Predictors of participation in preventive health examinations in Austria. BMC Public Health 2013; 13: 1138

- 17 Cheong AT, Khoo EM, Tong SF, Liew SM. Correction: To Check or Not to Check? A Qualitative Study on How the Public Decides on Health Checks for Cardiovascular Disease Prevention. *PLoS ONE* 2016; 11: e0162152
- 18 Krogsbøll LT, Jørgensen KJ, Grønhøj Larsen C, Gøtzsche PC. General health checks in adults for reducing morbidity and mortality from disease: Cochrane systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2012; 345: e7191
- 19 Prochazka AV, Caverly T. General health checks in adults for reducing morbidity and mortality from disease: summary review of primary findings and conclusions. *JAMA Intern Med* 2013; 173: 371–372
- 20 Sox HC. The health checkup: was it ever effective? Could it be effective? *JAMA* 2013; 309: 2496–2497
- 21 Virgini V, Meindl-Fridez C, Battegay E, Zimmerli LU. Check-up examination: recommendations in adults. *Swiss Med Wkly* 2015; 145: w14075
- 22 Si S, Moss JR, Sullivan TR, Newton SS, Stocks NP. Effectiveness of general practice-based health checks: a systematic review and meta-analysis. *Br J Gen Pract* 2014; 64: e47-53
- 23 Prochazka AV, Lundahl K, Pearson W, Oboler SK, Anderson RJ. Support of Evidence-Based Guidelines for the Annual Physical Examination: A Survey of Primary Care Providers. *Arch Intern Med* 2005; 165: 1347–1352
- 24 Kruse CS, Goswamy R, Raval Y, Marawi S. Challenges and Opportunities of Big Data in Health Care: A Systematic Review. *JMIR Med Inform* 2016; 4: e38
- 25 Chawla NV, Davis DA. Bringing big data to personalized healthcare: a patient-centered framework. *J Gen Intern Med* 2013; 28 Suppl 3: S660-665
- 26 Raghupathi W, Raghupathi V. Big data analytics in healthcare: promise and potential. *Health Inf Sci Syst* 2014; 2: 3
- 27 Staat & Gesellschaft - Todesursachen - Statistisches Bundesamt (Destatis). Im Internet: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Todesursachen/Todesursachen.html>
- 28 [gesundheitsbericht\\_2017.pdf](https://www.diabetesde.org/system/files/documents/gesundheitsbericht_2017.pdf). Im Internet: [https://www.diabetesde.org/system/files/documents/gesundheitsbericht\\_2017.pdf](https://www.diabetesde.org/system/files/documents/gesundheitsbericht_2017.pdf)
- 29 Köster I, Huppertz E, Hauner H, Schubert I. Costs of Diabetes Mellitus (CoDiM) in Germany, direct per-capita costs of managing hyperglycaemia and diabetes complications in 2010 compared to 2001. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2014; 122: 510–516
- 30 Heidemann C, Du Y, Paprott R, Haftenberger M, Rathmann W, Scheidt-Nave C. Temporal changes in the prevalence of diagnosed diabetes, undiagnosed diabetes and prediabetes: findings from the German Health Interview and Examination Surveys in 1997-1999 and 2008-2011. *Diabet Med* 2016; 33: 1406–1414
- 31 16\_th059\_DD\_G\_Positionspapier\_sa\_rz.indd - DDG-Agenda\_2025\_TASK\_Force\_20161116.pdf. Im Internet: [https://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Dokumente\\_Startseite/Aktuelles/DDG-Agenda\\_2025\\_TASK\\_Force\\_20161116.pdf](https://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Dokumente_Startseite/Aktuelles/DDG-Agenda_2025_TASK_Force_20161116.pdf)
- 32 Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, Hadden D, Turner RC, Holman RR. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321: 405–412
- 33 Tancredi M, Rosengren A, Svensson A-M, Kosiborod M, Pivodic A, Gudbjörnsdóttir S, Wedel H, Clements M, Dahlqvist S, Lind M. Excess Mortality among Persons with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373: 1720–1732

- 34 Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD, Bloomgarden ZT, Fonseca VA, Garber AJ, Grunberger G, Guerin CK, Bell DSH, Mechanick JI, Pessah-Pollack R, Wyne K, Smith D, Brinton EA, Fazio S, Davidson M. AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS AND AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY GUIDELINES FOR MANAGEMENT OF DYSLIPIDEMIA AND PREVENTION OF CARDIOVASCULAR DISEASE. *Endocr Pract* 2017; 23: 1–87
- 35 Goff DC, Lloyd-Jones DM, Bennett G, Coady S, D'Agostino RB, Gibbons R, Greenland P, Lackland DT, Levy D, O'Donnell CJ, Robinson JG, Schwartz JS, Shero ST, Smith SC, Sorlie P, Stone NJ, Wilson PWF, Jordan HS, Nevo L, Wnek J, Anderson JL, Halperin JL, Albert NM, Bozkurt B, Brindis RG, Curtis LH, DeMets D, Hochman JS, Kovacs RJ, Ohman EM, Pressler SJ, Sellke FW, Shen W-K, Smith SC, Tomaselli GF, American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014; 129: S49-73
- 36 Siu AL, U.S. Preventive Services Task Force. Screening for high blood pressure in adults: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2015; 163: 778–786
- 37 Friedmann PD. Clinical practice. Alcohol use in adults. *N Engl J Med* 2013; 368: 365–373
- 38 Reinert DF, Allen JP. The Alcohol Use Disorders Identification Test: An Update of Research Findings. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 2007; 31: 185–199
- 39 Heatherton TF, Kozlowski LT, Frecker RC, Fagerström KO. The Fagerström Test for Nicotine Dependence: a revision of the Fagerström Tolerance Questionnaire. *Br J Addict* 1991; 86: 1119–1127
- 40 DIfE test. Im Internet: <http://drs.dife.de/>
- 41 WHO | Global recommendations on physical activity for health. WHO Im Internet: [http://www.who.int/dietphysicalactivity/factsheet\\_recommendations/en/](http://www.who.int/dietphysicalactivity/factsheet_recommendations/en/)
- 42 Impfkalender.pdf. Im Internet: [http://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/STIKO/Empfehlungen/Aktuelles/Impfkalender.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](http://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/STIKO/Empfehlungen/Aktuelles/Impfkalender.pdf?__blob=publicationFile)
- 43 Herzinfarkt-Risiko-Test. Im Internet: <http://www.herzstiftung.de/Herzinfarkt-Risiko-Test.php>
- 44 arriba - Startseite. Im Internet: <https://www.arriba-hausarzt.de/>
- 45 Familiärer Brust- und Eierstockkrebs. Im Internet: [https://www.krebshilfe.de/fileadmin/Downloads/PDFs/Blaue\\_Ratgeber/024\\_0017.pdf](https://www.krebshilfe.de/fileadmin/Downloads/PDFs/Blaue_Ratgeber/024_0017.pdf)
- 46 Steinke V, Engel C, Büttner R, Schackert HK, Schmiegel WH, Propping P. Hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC)/Lynch syndrome. *Dtsch Arztebl Int* 2013; 110: 32–38
- 47 Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M, Christiaens T, Cifkova R, De Backer G, Dominiczak A, Galderisi M, Grobbee DE, Jaarsma T, Kirchhof P, Kjeldsen SE, Laurent S, Manolis AJ, Nilsson PM, Ruilope LM, Schmieder RE, Sirnes PA, Sleight P, Viigimaa M, Waeber B, Zannad F, Task Force Members. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2013; 31: 1281–1357

- 48 Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, Hoes AW, Jennings CS, Landmesser U, Pedersen TR, Reiner Ž, Riccardi G, Taskinen M-R, Tokgozoglu L, Verschuren WMM, Vlachopoulos C, Wood DA, Zamorano JL, Authors/Task Force Members, Additional Contributor. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2016; 37: 2999–3058
- 49 Piper MA, Evans CV, Burda BU, Margolis KL, O'Connor E, Whitlock EP. Diagnostic and predictive accuracy of blood pressure screening methods with consideration of rescreening intervals: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2015; 162: 192–204
- 50 State & society - Causes of death - The 10 most frequent causes of death - Federal Statistical Office (Destatis). Im Internet: <https://www.destatis.de/EN/FactsFigures/SocietyState/Health/CausesDeath/Tables/MostFrequentCausesDeath.html>
- 51 hypertonie.pdf. Im Internet: [https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsT/hypertonie.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsT/hypertonie.pdf?__blob=publicationFile)
- 52 Neuhauser HK, Adler C, Rosario AS, Diederichs C, Ellert U. Hypertension prevalence, awareness, treatment and control in Germany 1998 and 2008-11. *J Hum Hypertens* 2015; 29: 247–253
- 53 Miura T, Minamisawa M, Ueki Y, Abe N, Nishimura H, Hashizume N, Mochidome T, Harada M, Oguchi Y, Yoshie K, Shoin W, Saigusa T, Ebisawa S, Motoki H, Koyama J, Ikeda U, Kuwahara K. Impressive predictive value of ankle-brachial index for very long-term outcomes in patients with cardiovascular disease: IMPACT-ABI study. *PLoS ONE* 2017; 12: e0177609
- 54 Hajibandeh S, Hajibandeh S, Shah S, Child E, Antoniou GA, Torella F. Prognostic significance of ankle brachial pressure index: A systematic review and meta-analysis. *Vascular* 2017; 25: 208–224
- 55 Lindholt JS, Sjøgaard R. Population screening and intervention for vascular disease in Danish men (VIVA): a randomised controlled trial. *Lancet* 2017; 390: 2256–2265
- 56 Gößwald A, Schienkiewitz A, Nowossadeck E, Busch MA. [Prevalence of myocardial infarction and coronary heart disease in adults aged 40-79 years in Germany: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1)]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2013; 56: 650–655
- 57 Taylor F, Huffman MD, Macedo AF, Moore THM, Burke M, Davey Smith G, Ward K, Ebrahim S. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; CD004816
- 58 He J, Irazola V, Mills KT, Poggio R, Beratarrechea A, Dolan J, Chen C-S, Gibbons L, Krousel-Wood M, Bazzano LA, Nejamis A, Gulayin P, Santero M, Augustovski F, Chen J, Rubinstein A. Effect of a Community Health Worker–Led Multi-component Intervention on Blood Pressure Control in Low-Income Patients in Argentina: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017; 318: 1016–1025
- 59 Li G, Zhang P, Wang J, An Y, Gong Q, Gregg EW, Yang W, Zhang B, Shuai Y, Hong J, Engelgau MM, Li H, Roglic G, Hu Y, Bennett PH. Cardiovascular mortality, all-cause mortality, and diabetes incidence after lifestyle intervention for people with impaired glucose tolerance in the Da Qing Diabetes Prevention Study: a 23-year follow-up study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; 2: 474–480
- 60 Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas M-I, Corella D, Arós F, Gómez-Gracia E, Ruiz-Gutiérrez V, Fiol M, Lapetra J, Lamuela-Raventos RM, Serra-Majem L, Pintó X, Basora J, Muñoz MA, Sorlí JV, Martínez JA, Martínez-González MA,

- PREDIMED Study Investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med* 2013; 368: 1279–1290
- 61 2016-10-20\_US-BAA-RL\_Erstfassung-RL\_BAnz.pdf. Im Internet: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2746/2016-10-20\\_US-BAA-RL\\_Erstfassung-RL\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2746/2016-10-20_US-BAA-RL_Erstfassung-RL_BAnz.pdf)
- 62 Stamler J, Wentworth D, Neaton JD. Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356,222 primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *JAMA* 1986; 256: 2823–2828
- 63 Klose G, Laufs U, März W, Windler E. Familial hypercholesterolemia: developments in diagnosis and treatment. *Dtsch Arztebl Int* 2014; 111: 523–529
- 64 de Ferranti SD, Rodday AM, Mendelson MM, Wong JB, Leslie LK, Sheldrick RC. Prevalence of Familial Hypercholesterolemia in the 1999 to 2012 United States National Health and Nutrition Examination Surveys (NHANES). *Circulation* 2016; 133: 1067–1072
- 65 Hippisley-Cox J, Coupland C, Brindle P. Development and validation of QRISK3 risk prediction algorithms to estimate future risk of cardiovascular disease: prospective cohort study. *BMJ* 2017; 357: j2099
- 66 Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, De Bacquer D, Ducimetière P, Jousilahti P, Keil U, Njølstad I, Oganov RG, Thomsen T, Tunstall-Pedoe H, Tverdal A, Wedel H, Whincup P, Wilhelmsen L, Graham IM. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003; 24: 987–1003
- 67 Esser U. Pocket-Leitlinie: Diagnostik und Therapie der Dyslipidämien (Version 2016). Im Internet: <https://leitlinien.dgk.org/2017/pocket-leitlinien-diagnostik-und-therapie-der-dyslipidaemien/>
- 68 Ingelsson E, Schaefer EJ, Contois JH, McNamara JR, Sullivan L, Keyes MJ, Pencina MJ, Schoonmaker C, Wilson PWF, D’Agostino RB, Vasan RS. Clinical utility of different lipid measures for prediction of coronary heart disease in men and women. *JAMA* 2007; 298: 776–785
- 69 Emerging Risk Factors Collaboration, Di Angelantonio E, Sarwar N, Perry P, Kaptoge S, Ray KK, Thompson A, Wood AM, Lewington S, Sattar N, Packard CJ, Collins R, Thompson SG, Danesh J. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. *JAMA* 2009; 302: 1993–2000
- 70 Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E, Hegele RA, Krauss RM, Raal FJ, Schunkert H, Watts GF, Borén J, Fazio S, Horton JD, Masana L, Nicholls SJ, Nordestgaard BG, van de Sluis B, Taskinen M-R, Tokgözoğlu L, Landmesser U, Laufs U, Wiklund O, Stock JK, Chapman MJ, Catapano AL. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J* 2017; 38: 2459–2472
- 71 Lawall H, Diehm C, Hoffmann U, Reinecke H. [Update PAVK: Epidemiology, comorbidity and prognosis of peripheral arterial obstructive disease]. *Dtsch Med Wochenschr* 2015; 140: 1798–1802
- 72 Fowkes FGR, Rudan D, Rudan I, Aboyans V, Denenberg JO, McDermott MM, Norman PE, Sampson UKA, Williams LJ, Mensah GA, Criqui MH. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis. *Lancet* 2013; 382: 1329–1340
- 73 Diehm C, Allenberg JR, Pittrow D, Mahn M, Tepohl G, Haberl RL, Darius H, Burghaus I, Trampisch HJ, German Epidemiological Trial on Ankle Brachial Index

- Study Group. Mortality and vascular morbidity in older adults with asymptomatic versus symptomatic peripheral artery disease. *Circulation* 2009; 120: 2053–2061
- 74 Dachun Xu null, Jue Li null, Liling Zou null, Yawei Xu null, Dayi Hu null, Pagoto SL, Yunsheng Ma null. Sensitivity and specificity of the ankle--brachial index to diagnose peripheral artery disease: a structured review. *Vasc Med* 2010; 15: 361–369
- 75 Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR, Bakal CW, Creager MA, Halperin JL, Hiratzka LF, Murphy WRC, Olin JW, Puschett JB, Rosenfield KA, Sacks D, Stanley JC, Taylor LM, White CJ, White J, White RA, Antman EM, Smith SC, Adams CD, Anderson JL, Faxon DP, Fuster V, Gibbons RJ, Hunt SA, Jacobs AK, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B, American Association for Vascular Surgery, Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease, American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation, National Heart, Lung, and Blood Institute, Society for Vascular Nursing, TransAtlantic Inter-Society Consensus, Vascular Disease Foundation. ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease): endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter-Society Consensus; and Vascular Disease Foundation. *Circulation* 2006; 113: e463-654
- 76 Ankle Brachial Index Collaboration, Fowkes FGR, Murray GD, Butcher I, Heald CL, Lee RJ, Chambless LE, Folsom AR, Hirsch AT, Dramaix M, deBacker G, Wautrecht J-C, Kornitzer M, Newman AB, Cushman M, Sutton-Tyrrell K, Fowkes FGR, Lee AJ, Price JF, d'Agostino RB, Murabito JM, Norman PE, Jamrozik K, Curb JD, Masaki KH, Rodríguez BL, Dekker JM, Bouter LM, Heine RJ, Nijpels G, Stehouwer CDA, Ferrucci L, McDermott MM, Stoffers HE, Hooi JD, Knottnerus JA, Ogren M, Hedblad B, Witteman JC, Breteler MMB, Hunink MGM, Hofman A, Criqui MH, Langer RD, Fronck A, Hiatt WR, Hamman R, Resnick HE, Guralnik J, McDermott MM. Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. *JAMA* 2008; 300: 197–208
- 77 Alahdab F, Wang AT, Elraiyah TA, Malgor RD, Rizvi AZ, Lane MA, Prokop LJ, Montori VM, Conte MS, Murad MH. A systematic review for the screening for peripheral arterial disease in asymptomatic patients. *J Vasc Surg* 2015; 61: 42S–53S
- 78 Andras A, Ferket B. Screening for peripheral arterial disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; CD010835
- 79 Moyer VA, U.S. Preventive Services Task Force. Screening for hepatitis C virus infection in adults: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2013; 159: 349–357
- 80 Fowkes FGR, Price JF, Stewart MCW, Butcher I, Leng GC, Pell ACH, Sandercock PAG, Fox KAA, Lowe GDO, Murray GD, Aspirin for Asymptomatic Athero-

- sclerosis Trialists. Aspirin for prevention of cardiovascular events in a general population screened for a low ankle brachial index: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010; 303: 841–848
- 81 Poethko-Müller C, Zimmermann R, Hamouda O, Faber M, Stark K, Ross RS, Thamm M. [Epidemiology of hepatitis A, B, and C among adults in Germany: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1)]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2013; 56: 707–715
- 82 Wolfram I, Petroff D, Bätz O, Jedrysiak K, Kramer J, Tenckhoff H, Berg T, Wiegand J, German Check-Up 35+ Study Group. Prevalence of elevated ALT values, HBsAg, and anti-HCV in the primary care setting and evaluation of guideline defined hepatitis risk scenarios. *J Hepatol* 2015; 62: 1256–1264
- 83 Bruggmann P, Berg T, Øvrehus ALH, Moreno C, Brandão Mello CE, Roudot-Thoraval F, Marinho RT, Sherman M, Ryder SD, Sperl J, Akarca U, Balik I, Bihl F, Bilodeau M, Blasco AJ, Buti M, Calinas F, Calleja JL, Cheinquer H, Christensen PB, Clausen M, Coelho HSM, Cornberg M, Cramp ME, Dore GJ, Doss W, Duberg AS, El-Sayed MH, Ergör G, Esmat G, Estes C, Falconer K, Félix J, Ferraz MLG, Ferreira PR, Frankova S, García-Samaniego J, Gerstoft J, Giria JA, Gonçalves FL, Gower E, Gschwantler M, Guimarães Pessôa M, Hézode C, Hofer H, Husa P, Idilman R, Kåberg M, Kaita KDE, Kautz A, Kaymakoglu S, Krajden M, Krarup H, Laleman W, Lavanchy D, Lázaro P, Marotta P, Mauss S, Mendes Correa MC, Müllhaupt B, Myers RP, Negro F, Nemecek V, Örmeci N, Parkes J, Peltekian KM, Ramji A, Razavi H, Reis N, Roberts SK, Rosenberg WM, Sarmiento-Castro R, Sarrazin C, Semela D, Shiha GE, Sievert W, Stärkel P, Stauber RE, Thompson AJ, Urbanek P, van Thiel I, Van Vlierberghe H, Vandijck D, Vogel W, Waked I, Wedemeyer H, Weis N, Wiegand J, Yosry A, Zekry A, Van Damme P, Aleman S, Hindman SJ. Historical epidemiology of hepatitis C virus (HCV) in selected countries. *J Viral Hepat* 2014; 21 Suppl 1: 5–33
- 84 Lingala S, Ghany MG. Natural History of Hepatitis C. *Gastroenterol Clin North Am* 2015; 44: 717–734
- 85 Wirth TC, Manns MP. The impact of the revolution in hepatitis C treatment on hepatocellular carcinoma. *Ann Oncol* 2016; 27: 1467–1474
- 86 Nuño Solinís R, Arratibel Ugarte P, Rojo A, Sanchez Gonzalez Y. Value of Treating All Stages of Chronic Hepatitis C: A Comprehensive Review of Clinical and Economic Evidence. *Infect Dis Ther* 2016; 5: 491–508
- 87 *Epidemiologisches Bulletin* 30/2015 - 30\_15.pdf. Im Internet: [https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2015/Ausgaben/30\\_15.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2015/Ausgaben/30_15.pdf?__blob=publicationFile)
- 88 Coward S, Leggett L, Kaplan GG, Clement F. Cost-effectiveness of screening for hepatitis C virus: a systematic review of economic evaluations. *BMJ Open* 2016; 6: e011821
- 89 iqwig.de - [S16-04] Screening auf Hepatitis C. Im Internet: <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/nichtmedikamentoeseverfahren/s16-04-screening-auf-hepatitis-c.7584.html>
- 90 Trépo C, Chan HLY, Lok A. Hepatitis B virus infection. *Lancet* 2014; 384: 2053–2063
- 91 iqwig.de - [S16-03] Screening auf Hepatitis B. Im Internet: <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/nichtmedikamentoeseverfahren/s16-03-screening-auf-hepatitis-b.7583.html>

- 92 Jahrbuch\_2016.pdf. Im Internet:  
[http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Jahrbuch/Jahrbuch\\_2016.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Jahrbuch/Jahrbuch_2016.pdf?__blob=publicationFile)
- 93 Paltiel AD, Weinstein MC, Kimmel AD, Seage GR, Losina E, Zhang H, Freedberg KA, Walensky RP. Expanded screening for HIV in the United States--an analysis of cost-effectiveness. *N Engl J Med* 2005; 352: 586–595
- 94 Sanders GD, Bayoumi AM, Sundaram V, Bilir SP, Neukermans CP, Rydzak CE, Douglass LR, Lazzeroni LC, Holodniy M, Owens DK. Cost-effectiveness of screening for HIV in the era of highly active antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 2005; 352: 570–585
- 95 alc-eng-2013-rep.pdf. Im Internet:  
<http://content.digital.nhs.uk/catalogue/PUB10932/alc-eng-2013-rep.pdf>
- 96 Stickel F, Datz C, Hampe J, Bataller R. Pathophysiology and Management of Alcoholic Liver Disease: Update 2016. *Gut Liver* 2017; 11: 173–188
- 97 Risky drinking and alcohol use disorder: Epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, course, assessment, and diagnosis. Im Internet:  
<http://www.uptodate.com/contents/risky-drinking-and-alcohol-use-disorder-epidemiology-pathogenesis-clinical-manifestations-course-assessment-and-diagnosis>
- 98 Journal of Health Monitoring | 2017/2 | Alkoholkonsum bei Erwachsenen - JoHM\_2017\_02\_Alkoholkonsum\_Erwachsene.pdf. Im Internet:  
[http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsJ/FactSheets/JoHM\\_2017\\_02\\_Alkoholkonsum\\_Erwachsene.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsJ/FactSheets/JoHM_2017_02_Alkoholkonsum_Erwachsene.pdf?__blob=publicationFile)
- 99 JoHM\_2016\_01\_alkohol4.pdf. Im Internet:  
[http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsJ/FactSheets/JoHM\\_2016\\_01\\_alkohol4.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsJ/FactSheets/JoHM_2016_01_alkohol4.pdf?__blob=publicationFile)
- 100 Harris R, Harman DJ, Card TR, Aithal GP, Guha IN. Prevalence of clinically significant liver disease within the general population, as defined by non-invasive markers of liver fibrosis: a systematic review. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017; 2: 288–297
- 101 S3 - Leitlinie “Screening, Diagnose und Behandlung alkoholbezogener Störungen”. Im Internet: [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_sleitlinien/076-001k\\_S3\\_Alkohol\\_2016-02\\_01.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_sleitlinien/076-001k_S3_Alkohol_2016-02_01.pdf)
- 102 Ginès P, Graupera I, Lammert F, Angeli P, Caballeria L, Krag A, Guha IN, Murad SD, Castera L. Screening for liver fibrosis in the general population: a call for action. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2016; 1: 256–260
- 103 Jepsen P, Ott P, Andersen PK, Sørensen HT, Vilstrup H. Clinical course of alcoholic liver cirrhosis: a Danish population-based cohort study. *Hepatology* 2010; 51: 1675–1682
- 104 Mensink GBM, Schienkiewitz A, Haftenberger M, Lampert T, Ziese T, Scheidt-Nave C. [Overweight and obesity in Germany: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1)]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2013; 56: 786–794
- 105 Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 274–285
- 106 Roeb E, Steffen HM, Bantel H, Baumann U, Canbay A, Demir M, Drebber U, Geier A, Hampe J, Hellerbrand C, Pathil-Warth A, Schattenberg JM, Schramm C,

- Seitz HK, Stefan N, Tacke F, Tannapfel A, Lynen Jansen P, Bojunga J. [S2k Guideline non-alcoholic fatty liver disease]. *Z Gastroenterol* 2015; 53: 668–723
- 107 Baumeister SE, Völzke H, Marschall P, John U, Schmidt C-O, Flessa S, Alte D. Impact of fatty liver disease on health care utilization and costs in a general population: a 5-year observation. *Gastroenterology* 2008; 134: 85–94
- 108 Angulo P, Kleiner DE, Dam-Larsen S, Adams LA, Bjornsson ES, Charatcharoenwitthaya P, Mills PR, Keach JC, Lafferty HD, Stahler A, Haflidadottir S, Bendtsen F. Liver Fibrosis, but No Other Histologic Features, Is Associated With Long-term Outcomes of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology* 2015; 149: 389–397.e10
- 109 Angulo P. GI epidemiology: nonalcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 883–889
- 110 Bedogni G, Miglioli L, Masutti F, Castiglione A, Crocè LS, Tiribelli C, Bellentani S. Incidence and natural course of fatty liver in the general population: the Dionysos study. *Hepatology* 2007; 46: 1387–1391
- 111 Byrne CD, Targher G. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease: is universal screening appropriate? *Diabetologia* 2016; 59: 1141–1144
- 112 Kaner EFS, Dickinson HO, Beyer F, Pienaar E, Schlesinger C, Campbell F, Saunders JB, Burnand B, Heather N. The effectiveness of brief alcohol interventions in primary care settings: a systematic review. *Drug Alcohol Rev* 2009; 28: 301–323
- 113 Holm AL, Veerman L, Cobiac L, Ekholm O, Diderichsen F. Cost-effectiveness of preventive interventions to reduce alcohol consumption in Denmark. *PLoS ONE* 2014; 9: e88041
- 114 Moodie R, Stuckler D, Monteiro C, Sheron N, Neal B, Thamarangsi T, Lincoln P, Casswell S, Lancet NCD Action Group. Profits and pandemics: prevention of harmful effects of tobacco, alcohol, and ultra-processed food and drink industries. *Lancet* 2013; 381: 670–679
- 115 Gelli C, Tarocchi M, Abenavoli L, Di Renzo L, Galli A, De Lorenzo A. Effect of a counseling-supported treatment with the Mediterranean diet and physical activity on the severity of the non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2017; 23: 3150–3162
- 116 Misciagna G, Del Pilar Díaz M, Caramia DV, Bonfiglio C, Franco I, Noviello MR, Chiloiro M, Abbrescia DI, Mirizzi A, Tanzi M, Caruso MG, Correale M, Reddavid R, Inguaggiato R, Cisternino AM, Osella AR. Effect of a Low Glycemic Index Mediterranean Diet on Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. A Randomized Controlled Clinici Trial. *J Nutr Health Aging* 2017; 21: 404–412
- 117 Bedogni G, Bellentani S, Miglioli L, Masutti F, Passalacqua M, Castiglione A, Tiribelli C. The Fatty Liver Index: a simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population. *BMC Gastroenterol* 2006; 6: 33
- 118 Wedemeyer H, Hofmann WP, Lueth S, Malinski P, Thimme R, Tacke F, Wiegand J. [ALT screening for chronic liver diseases: scrutinizing the evidence]. *Z Gastroenterol* 2010; 48: 46–55
- 119 Verma S, Jensen D, Hart J, Mohanty SR. Predictive value of ALT levels for non-alcoholic steatohepatitis (NASH) and advanced fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Liver Int* 2013; 33: 1398–1405
- 120 Goessling W, Massaro JM, Vasan RS, D'Agostino RB, Ellison RC, Fox CS. Aminotransferase levels and 20-year risk of metabolic syndrome, diabetes, and cardiovascular disease. *Gastroenterology* 2008; 135: 1935–1944, 1944.e1

- <sup>121</sup> Kengne AP, Czernichow S, Stamatakis E, Hamer M, Batty GD. Gamma-glutamyltransferase and risk of cardiovascular disease mortality in people with and without diabetes: pooling of three British Health Surveys. *J Hepatol* 2012; 57: 1083–1089
- <sup>122</sup> Ghouri N, Preiss D, Sattar N. Liver enzymes, nonalcoholic fatty liver disease, and incident cardiovascular disease: a narrative review and clinical perspective of prospective data. *Hepatology* 2010; 52: 1156–1161
- <sup>123</sup> Althaus A, Broicher W, Wittkamp P, Andresen V, Lohse AW, Löwe B. Determinants and frequency of irritable bowel syndrome in a German sample. *Z Gastroenterol* 2016; 54: 217–225
- <sup>124</sup> Wilm S, Helmert U. The prevalence of fullness, heartburn and nausea among persons with and without diabetes mellitus in Germany. *Z Gastroenterol* 2006; 44: 373–377
- <sup>125</sup> Krebsprävalenz in Deutschland - Krebsprävalenz.pdf. Im Internet: [http://www.krebsdaten.de/Krebs/SharedDocs/Downloads/Krebspraevalenz.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](http://www.krebsdaten.de/Krebs/SharedDocs/Downloads/Krebspraevalenz.pdf?__blob=publicationFile)
- <sup>126</sup> Burisch J, Munkholm P. The epidemiology of inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 2015; 50: 942–951
- <sup>127</sup> Porschen R, Buck A, Fischbach W, Gockel I, Görling U, Grenacher L, Hollerbach S, Hölscher A, Körber J, Messmann H, Meyer HJ, Miehke S, Möhler M, Nöthlings U, Pech U, Schmidberger H, Schmidt M, Stahl M, Stuschke M, Thuss-Patience P, Trojan J, Vanhoefer U, Weimann A, Wenz F, Wullstein C. S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus (Langversion 1.0 – September 2015, AWMF-Registernummer: 021/023OL). *Z Gastroenterol* 2015; 53: 1288–1347
- <sup>128</sup> American Gastroenterological Association, Spechler SJ, Sharma P, Souza RF, Inadomi JM, Shaheen NJ. American Gastroenterological Association medical position statement on the management of Barrett’s esophagus. *Gastroenterology* 2011; 140: 1084–1091
- <sup>129</sup> Ford AC, Forman D, Hunt RH, Yuan Y, Moayyedi P. Helicobacter pylori eradication therapy to prevent gastric cancer in healthy asymptomatic infected individuals: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2014; 348: g3174
- <sup>130</sup> O’Connor A, O’Morain CA, Ford AC. Population screening and treatment of Helicobacter pylori infection. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2017; 14: 230–240
- <sup>131</sup> Lee Y-C, Chiang T-H, Liou J-M, Chen H-H, Wu M-S, Graham DY. Mass Eradication of Helicobacter pylori to Prevent Gastric Cancer: Theoretical and Practical Considerations. *Gut Liver* 2016; 10: 12–26
- <sup>132</sup> Fischbach W, Malfertheiner P, Lynen Jansen P, Bolten W, Bornschein J, Buderus S, Glocker E, Hoffmann JC, Koletzko S, Labenz J, Mayerle J, Miehke S, Mössner J, Peitz U, Prinz C, Selgrad M, Suerbaum S, Venerito M, Vieth M, Verantwortlich für die DGVS. [S2k-guideline Helicobacter pylori and gastroduodenal ulcer disease]. *Z Gastroenterol* 2016; 54: 327–363
- <sup>133</sup> Laass MW, Schmitz R, Uhlig HH, Zimmer K-P, Thamm M, Koletzko S. The prevalence of celiac disease in children and adolescents in Germany. *Dtsch Arztebl Int* 2015; 112: 553–560
- <sup>134</sup> Choung RS, Murray JA. The US Preventive Services Task Force Recommendation on Screening for Asymptomatic Celiac Disease: A Dearth of Evidence. *JAMA* 2017; 317: 1221–1223
- <sup>135</sup> Summary of Recommendation Statements. *Kidney Int Suppl (2011)* 2013; 3: 5–14

- 136 Stevens PE, Levin A, Kidney Disease: Improving Global Outcomes Chronic Kidney Disease Guideline Development Work Group Members. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Ann Intern Med* 2013; 158: 825–830
- 137 Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium, Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, de Jong PE, Coresh J, Gansevoort RT. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet* 2010; 375: 2073–2081
- 138 Qaseem A, Hopkins RH, Sweet DE, Starkey M, Shekelle P, Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Screening, monitoring, and treatment of stage 1 to 3 chronic kidney disease: A clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2013; 159: 835–847
- 139 Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, Landa M, Maschio G, de Jong PE, de Zeeuw D, Shahinfar S, Toto R, Levey AS, AIPRD Study Group. Progression of chronic kidney disease: the role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition: a patient-level meta-analysis. *Ann Intern Med* 2003; 139: 244–252
- 140 Adler AI, Stevens RJ, Manley SE, Bilous RW, Cull CA, Holman RR, UKPDS Group. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: The United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney International* 2003; 63: 225–232
- 141 Saunders MR, Cifu A, Vela M. Screening for Chronic Kidney Disease. *JAMA* 2015; 314: 615–616
- 142 Girndt M, Trocchi P, Scheidt-Nave C, Markau S, Stang A. The Prevalence of Renal Failure. Results from the German Health Interview and Examination Survey for Adults, 2008-2011 (DEGS1). *Dtsch Arztebl Int* 2016; 113: 85–91
- 143 Chang C-C, Su M-J, Ho J-L, Tsai Y-H, Tsai W-T, Lee S-J, Yen T-H, Chu F-Y. The efficacy of semi-quantitative urine protein-to-creatinine (P/C) ratio for the detection of significant proteinuria in urine specimens in health screening settings. *Springerplus* 2016; 5: 1791
- 144 Inker LA, Schmid CH, Tighiouart H, Eckfeldt JH, Feldman HI, Greene T, Kusek JW, Manzi J, Van Lente F, Zhang YL, Coresh J, Levey AS, CKD-EPI Investigators. Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C. *N Engl J Med* 2012; 367: 20–29
- 145 Levey AS, de Jong PE, Coresh J, El Nahas M, Astor BC, Matsushita K, Gansevoort RT, Kasiske BL, Eckardt K-U. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney Int* 2011; 80: 17–28
- 146 Krogsbøll LT, Jørgensen KJ, Gøtzsche PC. Screening with urinary dipsticks for reducing morbidity and mortality. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 1: CD010007
- 147 Tamayo T, Brinks R, Hoyer A, Kuß OS, Rathmann W. The Prevalence and Incidence of Diabetes in Germany. *Dtsch Arztebl Int* 2016; 113: 177–182
- 148 Rathmann W, Scheidt-Nave C, Roden M, Herder C. Type 2 Diabetes: Prevalence and Relevance of Genetic and Acquired Factors for Its Prediction. *Dtsch Arztebl Int* 2013; 110: 331–337
- 149 Heidemann C, Du Y, Schubert I, Rathmann W, Scheidt-Nave C. [Prevalence and temporal trend of known diabetes mellitus: results of the German Health Interview

- and Examination Survey for Adults (DEGS1)]. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2013; 56: 668–677
- 150 Siu AL, U S Preventive Services Task Force. Screening for Abnormal Blood Glucose and Type 2 Diabetes Mellitus: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med* 2015; 163: 861–868
- 151 Booth GL, Kapral MK, Fung K, Tu JV. Relation between age and cardiovascular disease in men and women with diabetes compared with non-diabetic people: a population-based retrospective cohort study. *Lancet* 2006; 368: 29–36
- 152 EBL\_Alter\_2004.pdf. Im Internet: [https://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Leitlinien/Evidenzbasierte\\_Leitlinien/EBL\\_Alter\\_2004.pdf](https://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Leitlinien/Evidenzbasierte_Leitlinien/EBL_Alter_2004.pdf)
- 153 Selph S, Dana T, Blazina I, Bougatsos C, Patel H, Chou R. Screening for type 2 diabetes mellitus: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2015; 162: 765–776
- 154 Connor Gorber S, Singh H, Pottie K, Jaramillo A, Tonelli M. Process for guideline development by the reconstituted Canadian Task Force on Preventive Health Care. *CMAJ* 2012; 184: 1575–1581
- 155 untitled - dus\_2016\_S2\_Supplement\_Praxisempfehlungen\_Müller-Wieland\_Definition\_\_Klassifikation\_und\_Diagnostik\_des\_DM\_Online-PDF.pdf. Im Internet: [https://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Leitlinien/Praxisleitlinien/2016/dus\\_2016\\_S2\\_Supplement\\_Praxisempfehlungen\\_M%C3%BCller-Wieland\\_Definition\\_\\_Klassifikation\\_und\\_Diagnostik\\_des\\_DM\\_Online-PDF.pdf](https://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Leitlinien/Praxisleitlinien/2016/dus_2016_S2_Supplement_Praxisempfehlungen_M%C3%BCller-Wieland_Definition__Klassifikation_und_Diagnostik_des_DM_Online-PDF.pdf)
- 156 Yan S-T, Xiao H-Y, Tian H, Li C-L, Fang F-S, Li X-Y, Cheng X-L, Li N, Miao X-Y, Yang Y, Wang L-C, Zou X-M, Ma F-L, He Y, Sai X-Y. The cutoffs and performance of glycated hemoglobin for diagnosing diabetes and prediabetes in a young and middle-aged population and in an elderly population. *Diabetes Res Clin Pract* 2015; 109: 238–245
- 157 Dahl S vom, Lammert F, Ullrich K, Wendel U. Angeborene Stoffwechselkrankheiten bei Erwachsenen. Springer-Verlag, 2015
- 158 Erweitertes -Neugeborenen-Screening -Elterninformation zur Früherkennung von -angeborenen Stoff-wech-sel-defekten und -endokrinen Störungen bei -Neugeborenen - 2016-11-02\_G-BA\_Flyer\_Erweitertes\_Neugeborenen-Screening\_bf.pdf. Im Internet: [https://www.g-ba.de/downloads/83-691-234/2016-11-02\\_G-BA\\_Flyer\\_Erweitertes\\_Neugeborenen-Screening\\_bf.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/83-691-234/2016-11-02_G-BA_Flyer_Erweitertes_Neugeborenen-Screening_bf.pdf)
- 159 Harms E, Olgemöller B. Neonatal screening for metabolic and endocrine disorders. *Dtsch Arztebl Int* 2011; 108: 11–21; quiz 22
- 160 Stoller JK, Aboussouan LS. A review of  $\alpha$ 1-antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 185: 246–259
- 161 Parikh S, Goldstein A, Karaa A, Koenig MK, Anselm I, Brunel-Guitton C, Christodoulou J, Cohen BH, Dimmock D, Enns GM, Falk MJ, Feigenbaum A, Frye RE, Ganesh J, Griesemer D, Haas R, Horvath R, Korson M, Kruer MC, Mancuso M, McCormack S, Raboisson MJ, Reimschisel T, Salvarinova R, Saneto RP, Scaglia F, Shoffner J, Stacpoole PW, Sue CM, Tarnopolsky M, Van Karnebeek C, Wolfe LA, Cunningham ZZ, Rahman S, Chinnery PF. Patient care standards for primary mitochondrial disease: a consensus statement from the Mitochondrial Medicine Society. *Genet Med* 2017;
- 162 Koopman WJH, Willems PHGM, Smeitink JAM. Monogenic mitochondrial disorders. *N Engl J Med* 2012; 366: 1132–1141

- 163 American Thoracic Society, European Respiratory Society. American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: standards for the diagnosis and management of individuals with alpha-1 antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 818–900
- 164 Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents, National Heart, Lung, and Blood Institute. Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: summary report. *Pediatrics* 2011; 128 Suppl 5: S213–256
- 165 Niederau C, Fischer R, Pürschel A, Stremmel W, Häussinger D, Strohmeyer G. Long-term survival in patients with hereditary hemochromatosis. *Gastroenterology* 1996; 110: 1107–1119
- 166 European Association For The Study Of The Liver. EASL clinical practice guidelines for HFE hemochromatosis. *J Hepatol* 2010; 53: 3–22
- 167 Bacon BR, Adams PC, Kowdley KV, Powell LW, Tavill AS, American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis and management of hemochromatosis: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2011; 54: 328–343
- 168 Beutler E, Felitti VJ, Koziol JA, Ho NJ, Gelbart T. Penetrance of 845G--> A (C282Y) HFE hereditary haemochromatosis mutation in the USA. *Lancet* 2002; 359: 211–218
- 169 Powell LW, Dixon JL, Ramm GA, Purdie DM, Lincoln DJ, Anderson GJ, Subramaniam VN, Hewett DG, Searle JW, Fletcher LM, Crawford DH, Rodgers H, Allen KJ, Cavanaugh JA, Bassett ML. Screening for hemochromatosis in asymptomatic subjects with or without a family history. *Arch Intern Med* 2006; 166: 294–301
- 170 Felsenberg D, Wieland E, Hammermeister C, Armbrecht G, Gowin W, Raspe H. [Prevalence of vertebral spinal deformities in women and men in Germany. EVOS group in Germany]. *Med Klin (Munich)* 1998; 93 Suppl 2: 31–34
- 171 Hadji P, Klein S, Gothe H, Häussler B, Kless T, Schmidt T, Steinle T, Verheyen F, Linder R. The epidemiology of osteoporosis--Bone Evaluation Study (BEST): an analysis of routine health insurance data. *Dtsch Arztebl Int* 2013; 110: 52–57
- 172 Icks A, Haastert B, Wildner M, Becker C, Meyer G. [Hip fracture incidence in Germany: analysis of the national hospital discharge registry 2004]. *Dtsch Med Wochenschr* 2008; 133: 125–128
- 173 Kanis JA, Adachi JD, Cooper C, Clark P, Cummings SR, Diaz-Curiel M, Harvey N, Hiligsmann M, Papaioannou A, Pierroz DD, Silverman SL, Szulc P, Epidemiology and Quality of Life Working Group of IOF. Standardising the descriptive epidemiology of osteoporosis: recommendations from the Epidemiology and Quality of Life Working Group of IOF. *Osteoporos Int* 2013; 24: 2763–2764
- 174 1 - DVO-Leitlinie Osteoporose 2014 Kurzfassung und Langfassung Version 1a 12 01 2016.pdf. Im Internet: <http://www.dv-osteologie.org/uploads/Leitlinie%202014/DVO-Leitlinie%20Osteoporose%202014%20Kurzfassung%20und%20Langfassung%20Version%201a%2012%2001%202016.pdf>
- 175 Pfeilschifter J, German Specialist Organisation for Osteology. 2006 DVO-guideline for prevention, diagnosis, and therapy of osteoporosis for women after menopause, for men after age 60 executive summary guidelines. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2006; 114: 611–622

- 176 Khattak RM, Ittermann T, Nauck M, Below H, Völzke H. Monitoring the prevalence of thyroid disorders in the adult population of Northeast Germany. *Popul Health Metr* 2016; 14: 39
- 177 Durante C, Costante G, Lucisano G, Bruno R, Meringolo D, Paciaroni A, Puxeddu E, Torlontano M, Tumino S, Attard M, Lamartina L, Nicolucci A, Filetti S. The natural history of benign thyroid nodules. *JAMA* 2015; 313: 926–935
- 178 Krebs - Schilddrüsenkrebs. Im Internet: [http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Schilddruesenkrebs/schilddruesenkrebs\\_node.html](http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Schilddruesenkrebs/schilddruesenkrebs_node.html)
- 179 Ahn HS, Kim HJ, Welch HG. Korea's thyroid-cancer „epidemic“--screening and overdiagnosis. *N Engl J Med* 2014; 371: 1765–1767
- 180 Lee J-H, Shin SW. Overdiagnosis and screening for thyroid cancer in Korea. *Lancet* 2014; 384: 1848
- 181 US Preventive Services Task Force, Bibbins-Domingo K, Grossman DC, Curry SJ, Barry MJ, Davidson KW, Doubeni CA, Epling JW, Kemper AR, Krist AH, Kurth AE, Landefeld CS, Mangione CM, Phipps MG, Silverstein M, Simon MA, Siu AL, Tseng C-W. Screening for Thyroid Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA* 2017; 317: 1882–1887
- 182 Erhöhter TSH-Wert in der Hausarztpraxis. Im Internet: [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/053-046l\\_S2k\\_erhoehter\\_TSH\\_Wert\\_2017-04.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/053-046l_S2k_erhoehter_TSH_Wert_2017-04.pdf)
- 183 Weissbuch\_Lunge\_Leseprobe\_fuer\_WEBSITE\_DGP.pdf. Im Internet: [http://www.sdgp.de/fileadmin/pneumologie/downloads/Aktuelles/2014/Weissbuch\\_Lunge\\_Leseprobe\\_fuer\\_WEBSITE\\_DGP.pdf?cntmark](http://www.sdgp.de/fileadmin/pneumologie/downloads/Aktuelles/2014/Weissbuch_Lunge_Leseprobe_fuer_WEBSITE_DGP.pdf?cntmark)
- 184 Chronische\_Bronchitis.pdf. Im Internet: [https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsF/Geda2012/Chronische\\_Bronchitis.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsF/Geda2012/Chronische_Bronchitis.pdf?__blob=publicationFile)
- 185 Aumann I, Prenzler A. Epidemiologie und Kosten der COPD in Deutschland – Eine Literaturrecherche zu Prävalenz, Inzidenz und Krankheitskosten. *Kliniker* 2013; 42: 168–172
- 186 Vogelmeier CF, Criner GJ, Martínez FJ, Anzueto A, Barnes PJ, Bourbeau J, Celli BR, Chen R, Decramer M, Fabbri LM, Frith P, Halpin DMG, López Varela MV, Nishimura M, Roche N, Rodríguez-Roisin R, Sin DD, Singh D, Stockley R, Vestbo J, Wedzicha JA, Agustí A. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017 Report: GOLD Executive Summary. *Arch Bronconeumol* 2017; 53: 128–149
- 187 Krebs in Zahlen. Im Internet: <https://www.dkfz.de/de/presse/zahlen-krebs.html>
- 188 National Lung Screening Trial Research Team, Aberle DR, Adams AM, Berg CD, Black WC, Clapp JD, Fagerstrom RM, Gareen IF, Gatsonis C, Marcus PM, Sicks JD. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med* 2011; 365: 395–409
- 189 Canadian Task Force on Preventive Health Care, Lewin G, Morissette K, Dickinson J, Bell N, Bacchus M, Singh H, Tonelli M, Jaramillo Garcia A. Recommendations on screening for lung cancer. *CMAJ* 2016; 188: 425–432
- 190 Moyer VA, U.S. Preventive Services Task Force. Screening for lung cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2014; 160: 330–338
- 191 Deffebach ME, Humphrey L. Screening for lung cancer. *UpToDate* 2017; Im Internet: <https://www.uptodate.com/contents/screening-for-lung-cancer>

- 192 Chudgar NP, Bucciarelli PR, Jeffries EM, Rizk NP, Park BJ, Adusumilli PS, Jones DR. Results of the national lung cancer screening trial: where are we now? *Thorac Surg Clin* 2015; 25: 145–153
- 193 Krebsfrüherkennung in Deutschland 2014. Im Internet: [https://www.dgho.de/informationen/gesundheitspolitische-schriftenreihe/140507-Krebsfrueerkennung\\_in\\_Deutschland\\_2014-WEB-FINAL.pdf](https://www.dgho.de/informationen/gesundheitspolitische-schriftenreihe/140507-Krebsfrueerkennung_in_Deutschland_2014-WEB-FINAL.pdf)
- 194 Goeckenjan G, Sitter H, Thomas M, Branscheid D, Flentje M, Griesinger F, Niederle N, Stuschke M, Blum T, Deppermann K-M, Ficker JH, Freitag L, Lübke AS, Reinhold T, Späth-Schwalbe E, Ukena D, Wickert M, Wolf M, Andreas S, Auberger T, Baum RP, Baysal B, Beuth J, Bickeböller H, Böcking A, Bohle RM, Brüske I, Burghuber O, Dickgreber N, Diederich S, Dienemann H, Eberhardt W, Eggeling S, Fink T, Fischer B, Franke M, Friedel G, Gauler T, Gütz S, Hautmann H, Hellmann A, Hellwig D, Herth F, Heussel CP, Hilbe W, Hoffmeyer F, Horneber M, Huber RM, Hübner J, Kauczor H-U, Kirchbacher K, Kirsten D, Kraus T, Lang SM, Martens U, Mohn-Staudner A, Müller K-M, Müller-Nordhorn J, Nowak D, Ochmann U, Passlick B, Petersen I, Pirker R, Pokrajac B, Reck M, Riha S, Rube C, Schmittel A, Schönfeld N, Schütte W, Serke M, Stamatis G, Steingraber M, Steins M, Stoelben E, Swoboda L, Teschler H, Tessen HW, Weber M, Werner A, Wichmann H-E, Irlinger Wimmer E, Witt C, Worth H, German Respiratory Society, German Cancer Society. Prevention, diagnosis, therapy, and follow-up of lung cancer: interdisciplinary guideline of the German Respiratory Society and the German Cancer Society. *Pneumologie* 2011; 65: 39–59
- 195 Biesen R, Burmester G-R, Hiepe F. [Rheumatoid factor or antinuclear antibodies as incidental finding]. *Internist (Berl)* 2014; 55: 1157–1164
- 196 Shmerling RH, Delbanco TL. How useful is the rheumatoid factor? An analysis of sensitivity, specificity, and predictive value. *Arch Intern Med* 1992; 152: 2417–2420
- 197 Joven BE, Navarro-Compán V, Rosas J, Fernandez Dapica P, Zarco P, de Miguel E, Esperanza Working Group. Diagnostic Value and Validity of Early Spondyloarthritis Features: Results From a National Spanish Cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2017; 69: 938–942
- 198 Thyrian JR. [People with dementia in primary care : Prevalence, incidence, risk factors and interventions]. *Z Gerontol Geriatr* 2017; 50: 32–38
- 199 Moyer VA, U.S. Preventive Services Task Force. Screening for cognitive impairment in older adults: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2014; 160: 791–797
- 200 Lin JS, O'Connor E, Rossom RC, Perdue LA, Eckstrom E. Screening for cognitive impairment in older adults: A systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2013; 159: 601–612
- 201 [10.1055-s-2003-816024.pdf](https://www.online-zfa.de/media/archive/2003/12/10.1055-s-2003-816024.pdf). Im Internet: <https://www.online-zfa.de/media/archive/2003/12/10.1055-s-2003-816024.pdf>
- 202 Stuck AE, Egger M, Hammer A, Minder CE, Beck JC. Home Visits to Prevent Nursing Home Admission and Functional Decline in Elderly People: Systematic Review and Meta-regression Analysis. *JAMA* 2002; 287: 1022–1028
- 203 Jørgensen T, Jacobsen RK, Toft U, Aadahl M, Glümer C, Pisinger C. Effect of screening and lifestyle counselling on incidence of ischaemic heart disease in general population: Inter99 randomised trial. *BMJ* 2014; 348: g3617
- 204 Jørgensen T, Capewell S, Prescott E, Allender S, Sans S, Zdrojewski T, De Bacquer D, de Sutter J, Franco OH, Løgstrup S, Volpe M, Malyutina S, Marques-Vidal P, Reiner Z, Tell GS, Verschuren WMM, Vanuzzo D, PEP section of

- EACPR. Population-level changes to promote cardiovascular health. *Eur J Prev Cardiol* 2013; 20: 409–421
- 205 Aadahl M, von Huth Smith L, Pisinger C, Toft UN, Glümer C, Borch-Johnsen K, Jørgensen T. Five-year change in physical activity is associated with changes in cardiovascular disease risk factors: the Inter99 study. *Prev Med* 2009; 48: 326–331
- 206 FDA-NIH Biomarker Working Group. BEST (Biomarkers, EndpointS, and other Tools) Resource. Silver Spring (MD): Food and Drug Administration (US), 2016  
Im Internet: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK326791/>
- 207 Fassett RG, Venuthurupalli SK, Gobe GC, Coombes JS, Cooper MA, Hoy WE. Biomarkers in chronic kidney disease: a review. *Kidney Int* 2011; 80: 806–821
- 208 Oosterhoff M, van der Maas ME, Steuten LMG. A Systematic Review of Health Economic Evaluations of Diagnostic Biomarkers. *Appl Health Econ Health Policy* 2016; 14: 51–65
- 209 Kengne AP, Czernichow S, Hamer M, Batty GD, Stamatakis E. Anaemia, haemoglobin level and cause-specific mortality in people with and without diabetes. *PLoS ONE* 2012; 7: e41875
- 210 Peters SAE, Visseren FLJ, Grobbee DE. Biomarkers. Screening for C-reactive protein in CVD prediction. *Nat Rev Cardiol* 2013; 10: 12–14
- 211 AOK Check 18+ - Hausarzt-BW. Im Internet: <https://www.hausarzt-bw.de/aok-check-18-plus>
- 212 Sheron N. Alcohol and liver disease in Europe--Simple measures have the potential to prevent tens of thousands of premature deaths. *J Hepatol* 2016; 64: 957–967
- 213 Psychische Erkrankungen. Statista Im Internet: <https://de.statista.com/statistik/studie/id/6522/dokument/psychische-erkrankungen--statista-dossier-2012/>
- 214 Abul-Husn NS, Manickam K, Jones LK, Wright EA, Hartzel DN, Gonzaga-Jauregui C, O'Dushlaine C, Leader JB, Lester Kirchner H, Lindbuchler DM, Barr ML, Giovanni MA, Ritchie MD, Overton JD, Reid JG, Metpally RPR, Wardeh AH, Borecki IB, Yancopoulos GD, Baras A, Shuldiner AR, Gottesman O, Ledbetter DH, Carey DJ, Dewey FE, Murray MF. Genetic identification of familial hypercholesterolemia within a single U.S. health care system. *Science* 2016; 354
- 215 Dewey FE, Murray MF, Overton JD, Habegger L, Leader JB, Fetterolf SN, O'Dushlaine C, Hout CVV, Staples J, Gonzaga-Jauregui C, Metpally R, Pendergrass SA, Giovanni MA, Kirchner HL, Balasubramanian S, Abul-Husn NS, Hartzel DN, Lavage DR, Kost KA, Packer JS, Lopez AE, Penn J, Mukherjee S, Gosalia N, Kanagaraj M, Li AH, Mitnau LJ, Adams LJ, Person TN, Praveen K, Marcketta A, Lebo MS, Austin-Tse CA, Mason-Suares HM, Bruse S, Mellis S, Phillips R, Stahl N, Murphy A, Economides A, Skelding KA, Still CD, Elmore JR, Borecki IB, Yancopoulos GD, Davis FD, Faucett WA, Gottesman O, Ritchie MD, Shuldiner AR, Reid JG, Ledbetter DH, Baras A, Carey DJ. Distribution and clinical impact of functional variants in 50,726 whole-exome sequences from the DiscovEHR study. *Science* 2016; 354: aaf6814