

FRÜHERKENNUNG UND PRÄVENTION

Ist Vorbeugen besser als Heilen?

Nur für wenige der empfohlenen und praktizierten Maßnahmen liegen valide Daten zu Nutzen und Schaden vor. Eine verstörende Bestandsaufnahme zur Diskussion*

Ingrid Mühlhauser



Foto: Gerrit Goldewsky/Kooperationsgemeinschaft Mammographie

Brustkrebs-Screening: Jede fünfte Frau erhält im Verlauf von zehn Jahren mindestens einen falschpositiven Befund.

Nach dem zum 1. April in Kraft getretenen GKV-Wettbewerbsstärkungsgesetz sollen „die Versicherten gegenüber der Versicherungsgemeinschaft zu gesundheitsbewusstem und eigenverantwortlichem Verhalten verpflichtet werden“. Chronisch Erkrankte, die nicht an Vorsorge- oder Früherkennungsuntersuchungen teilgenommen haben, sollen bestraft werden. Wer als Chroniker die ermäßigten Zuzahlungen in Anspruch nehmen will, muss den Nachweis erbringen, sich „therapiegerecht“ verhalten zu haben (1).

Der Enthusiasmus für Früherkennungs- und Präventionsmaßnahmen beruht auf der irrigen Annahme, dass diese immer besser und billiger sind als Heilmaßnahmen (2–6). Es gibt inzwischen zahlreiche Beispiele für missglückte Früherkennungs- und Präventionsinitiativen mit zum Teil verheerenden Folgen für die Teilnehmer (2–4). Für viele der propagierten Gesundheitsuntersuchungen fehlen durch randomisierte kontrollierte Studien

(RCT) erbrachte Nachweise für ein positives Nutzen-Schaden-Verhältnis; dies gilt etwa für den Gesundheitscheck, das Screening auf Nierenerkrankungen oder Diabetes, die Früherkennung von Darmkrebs mittels Koloskopie, das Screening auf Prostata- oder Hautkrebs. Für andere Empfehlungen, wie zum Beispiel das Selbstabtasten der Brust, ist der fehlende Nutzen belegt (7).

Mit ausgewählten Beispielen soll auf die Problematik einer ungeprüften und kritiklosen Implementierung von Vorsorge- und Präventionsmaßnahmen aufmerksam gemacht werden.

Beispiel Mammografie-Screening:

Nach den aktualisierten Daten eines Cochrane-Reviews führt das Mammografie-Screening von Frauen zwischen 50 und 69 Jahren zu einer

Abnahme der Brustkrebssterblichkeit um 15 Prozent (8). Von 2 000 Frauen dieser Altersgruppe stirbt in zehn Jahren eine Frau weniger an Brustkrebs. Gleichzeitig erhalten zehn dieser 2 000 Frauen eine Brustkrebsdiagnose und -behandlung, die sie ohne Screening nicht erhalten hätten (sogenannte Überdiagnosen und Übertherapien). Jede fünfte Frau erhält im Verlauf von zehn Jahren (fünf Screeningrunden) mindestens einen falschpositiven Befund. Die Gesamtkrebssterblichkeit bleibt gleich.

Hochgerechnet auf die etwa zehn Millionen Frauen dieser Altersgruppe in Deutschland, hätten durch das Screening über zehn Jahre jährlich 500 Frauen eine Lebensverlängerung, 5 000 Frauen erhielten jedoch jährlich ungerechtfertigt eine Brustkrebsdiagnose und -behandlung; 200 000 Frauen müssten jährlich mit mindestens einem weiter abklärungsbedürftigen Befund rechnen. Die kürzliche Auswertung der Modellprojekte zum Mammografie-Screening in Deutschland hat frühere Annahmen bestätigt (9). Bei verschiedenen Kriterien wurden lediglich Minimalanforderungen der EU-Leitlinien erfüllt (10). Die Teilnehmerate bleibt mit 55 Prozent niedrig, die falschpositive Rate liegt mit sechs Prozent bei der ersten Screeningrunde über den erhofften zwei bis vier Prozent. Relevant sind die sogenannten falschnegativen Befunde beziehungsweise die sogenannten Intervallkarzinome. Das sind jene Brustkrebsfälle, die sich klinisch manifestieren, weil sie durch das Screening nicht diagnostiziert werden. Weder in der Zusammenfassung des Berichts noch in den bereits Wochen vorab veröffentlichten Medienmitteilungen findet man Angaben zu diesem wichtigen Qualitätsparame-

* In der nächsten Ausgabe des Deutschen Ärzteblattes wird sich Stefan N. Willich, Direktor des Instituts für Sozialmedizin, Epidemiologie und Gesundheitsökonomie, mit diesem Diskussionsbeitrag auseinandersetzen.

Nach einem Vortrag auf der 2. Wissenschaftlichen Tagung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 24. November 2006. Ein ausführlicher Artikel zum Vortrag wird in der Zeitschrift für ärztliche Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen veröffentlicht.

ter. Die Rate an Intervallkarzinomen ist jedoch hoch, sie betrug in den ersten elf Monaten 30 Prozent (in Bezug auf die geschätzte Anzahl der in dieser Zeit erwarteten Brustkrebsfälle) und etwa 50 Prozent im zweiten Jahr nach der ersten Mammografie.

Die aktualisierten EU-Leitlinien zum Mammografie-Screening sehen explizit eine umfassende, objektive, evidenzbasierte und täuschungsfreie Information der Frauen als Grundlage für eine sogenannte informierte Entscheidung vor (11). Diese Anforderungen der Leitlinien wurden bisher nicht umgesetzt.

Beispiel Koloskopie-Screening:

Noch zweifelhafter sind die Daten zum Screening auf Darmkrebs mittels der Koloskopie (12–20). Es gibt dazu keine randomisierten kontrollierten Studien (RCT). Die Akzeptanz ist bei einer jährlichen Teilnehmerate zwischen zwei und vier Prozent niedrig (19, 20). Trotz der Bemühungen zur Qualitätssicherung können letzte Zweifel an der hygienischen Sicherheit nicht ausgeschlossen werden (16, 17). Mehr als 80 Prozent der Untersuchten erhalten schmerzstillende oder sedierende Medikamente. Zur Dokumentation unerwünschter Folgen müssten diese nicht nur während der Untersuchung selbst, sondern auch für den Zeitraum von vier Wochen danach dokumentiert werden (13). Das ist zurzeit nicht der Fall. Die massive Darmreinigung und Nahrungskarenz können bei Personen mit Begleiterkrankungen zu kardialen oder anderen Komplikationen, wie Unterzuckerung bei einer Insulinbehandlung, führen. Nach Abschluss der Untersuchung kann es infolge der Sedierung zum Beispiel zu Autounfällen, Knochenbrüchen durch Stürze oder kardialen Komplikationen kommen. Auch wenn diese Ereignisse selten sein mögen, sind sie relevant, da selbst bei einer hohen Akzeptanz des Koloskopie-Screenings vermutlich nur drei bis vier Todesfälle durch Darmkrebs von jeweils 1 000 gescreenten Personen verhindert werden könnten.

Unterstützt wird diese Annahme durch einen aktuellen Review zur Mortalität beim Screening mit einem

Kokultbluttest (12). Bei Teilnehmeraten von etwa 70 Prozent erhielten in den RCT mehr als 30 Prozent der Teilnehmer auch mindestens eine Koloskopie. Nach 13 Jahren gab es zwar eine Reduzierung von Todesfällen infolge von Darmkrebs mit einer Number Needed to Screen von 862 (95 Prozent CI 528–2347), jedoch gleichzeitig eine Zunahme anderer Todesursachen mit einer Num-



Hautkrebs-Screening

ist nicht in randomisierten kontrollierten Studien untersucht worden.

ber Needed to Harm von 211 (95 Prozent CI 114–1475). Die Gesamsterblichkeit blieb unverändert (12).

Beispiel Melanom-Screening: Die Sterblichkeit am Melanom ist seit Jahrzehnten fast unverändert mit nur geringen Unterschieden zwischen verschiedenen Ländern, jedoch mit auffallenden Varianzen in den Diagnoseraten (21–23). Hautkrebs-Screening ist noch nicht in RCT untersucht. Das Saarländische Krebsregister hält als einziges deutsches Krebsregister seit 1970 Daten bereit (21). Die Häufigkeit der Diagnose „malignes Melanom“ ist in den ersten Jahren nach Etablierung des Registers stark gestiegen. Seit Ende der 80er-Jahre sind die Diagnoseraten vor allem für Frauen stabil oder sogar leicht sinkend (21). Im Gegensatz dazu stiegen in Schleswig-Holstein die Diagnoseraten während der Erprobungsphase eines Screenings im Jahr 2001 deutlich an,

um im Jahr 2002 wieder zu fallen (22). Mit Beginn des Screenings Mitte 2003 gab es dann einen neuerlichen starken Anstieg (22). Mehr als 80 Prozent der Diagnosen sind im Stadium I. Hingegen liegen die Diagnoseraten im benachbarten Hamburg im Bundesdurchschnitt (21, 22). Dies sind indirekte Beweise für die Zunahme von Diagnosen im Sinne von Überdiagnosen durch das Screening (6, 23). Ergebnisse aus einer RCT aus Australien werden erst 2015 vorliegen. Die Spezifität der Ganzkörperuntersuchung auf Melanom in diesem Projekt ist mit 86 Prozent und einem positiven Vorhersagewert von 2,5 Prozent jedoch schlecht (24). Problematisch ist außerdem das Fehlen eines validen Goldstandards zur Diagnose des Melanoms (6). Die Übereinstimmung histologischer Befunde ist selbst bei ausgewiesenen Spezialisten und typischen Präparaten erschreckend schlecht (25). Die psychischen Belastungen des Screenings für die Teilnehmer werden nicht ausreichend gewürdigt.

Ist gesunde Ernährung gesund?

Während des letzten Jahres sind verschiedene qualitativ hochwertige Studien zu Aspekten der Primärprävention durch Modifikation der Ernährung publiziert worden. Die Ergebnisse entkräften zahlreiche Dogmen im Zusammenhang mit der sogenannten gesunden Ernährung. In der US-amerikanischen Women's-Health-Initiative(WHI)-Studie mit fast 49 000 Frauen im Alter zwischen 50 und 69 Jahren hat eine fettarme, an Obst, Gemüse und Ballaststoffen reiche Ernährung über acht Jahre weder zu weniger Herzkreislauf- noch zu weniger Brust- und Darmkrebskrankungen geführt (26–29). In weiteren WHI-Teilstudien senkte die Supplementierung mit Kalzium und Vitamin D weder die Darmkrebsraten noch die Anzahl der Knochenbrüche. Es gab jedoch mehr Nierensteinleiden (30, 31). Zudem wird immer deutlicher: Alkohol schützt nicht vor einem Herzinfarkt (32, 33). Die Positivstudien hatten wichtige Störfaktoren nicht berücksichtigt. So findet man in den Gruppen der Nichttrinker nicht nur überzeugte Wassertrinker, sondern

auch Ex-Alkoholiker oder (Herz-) Kranke, die auf Alkohol verzichten, da er ihnen nicht gut bekommt.

Die Vitamin- und Antioxidanzien-Saga: Über Jahre wurde in Apotheken für Betacarotin und andere Vitaminpillen geworben. Betacarotin sollte Raucher vor Lungenkrebs schützen. Mehrere große RCT haben Ernüchterung gebracht. Mehrjährige Verabreichung von Betacarotin beziehungsweise Vitamin A in Form von Vitaminpillen führte nicht zu einer Abnahme, sondern zu einer Zunahme von Lungenkrebs und sogar zu einer Steigerung der Gesamtsterblichkeit (34, 35). Vitamin E kann weder Herzinfarkte noch Krebs verhindern. In hoher Dosierung könnte es jedoch zu einer Erhöhung der Sterblichkeit führen (36, 37). Folsäure und B-Vitamine können zwar erhöhte Homocysteinspiegel senken, Herzinfarkte aber nicht verhindern (38, 39). Im Gegenteil, bei Patienten, die bereits einen Herzinfarkt hatten, steigt das Risiko für Reinfarkte an (39).

Der Hormonskandal: Die Deklaration von Frauen in der Meno- und Postmenopause zu kastrierten Wesen und die über Jahrzehnte massive Verordnung von Östrogen-/Gestagen-therapien zur Anhebung der Hormonspiegel endete als Fiasko. Krankheiten sollten verhindert, das Leben verlängert werden. Prävention geriet hier aber zu einem weltweiten unkontrollierten Experiment mit gesunden Frauen. Die gut gemeinte Vorsorge führte zu erheblichen Gesundheitsschäden und immensen zusätzlichen Kosten (40–42).

Diabetesepidemie – oder leben wir einfach länger? Nach populationsbezogenen Daten aus den Nationalen Gesundheitssurveys und dem MONICA-Projekt Augsburg gibt es keine Zunahme der altersstandardisierten Diabeteshäufigkeit zwischen etwa 1984 und 2001 (43–46). Die Zunahme der Gesamtprävalenz des Diabetes in Deutschland ist neben intensiverer Diagnostik und früherer Therapie wesentlich eine Folge der verbesserten Lebenserwartung. Der überwiegende Anteil der Diabetesdiagnosen betrifft die Gruppe der über 60-Jährigen (47).

Das Körpergewicht mit der besten Lebenserwartung hat sich seit den 70er-Jahren sowohl in den USA als auch in Deutschland zu höheren BMI-Werten hin verschoben (48–50). Für das mittlere Lebensalter ist ein BMI um 27, jenseits des 70. Lebensjahrs ein BMI von 27 bis über 35 mit der geringsten Mortalität assoziiert.

Lebensstiländerungen zur Prävention von Diabetes? Mehrere RCT haben berichtet, dass durch intensive langfristige Interventionen zur Lebensstiländerung Diabetes um bis zu 60 Prozent verhindert werden könne (51–54). Die Kommunikation der Ergebnisse als Veränderungen der Häufigkeiten von Diabetesdiagnosen ist jedoch irreführend, wie in einer Erhebung bei Diabetesexperten gezeigt werden konnte (55, 56). So wurde eine Verminderung der Diabeteshäufigkeit um etwa 60 Prozent von fast allen Befragten als sehr bedeutsam oder bedeutsam erachtet. Die zugrunde liegenden metabolischen Effekte wurden jedoch überwiegend als nicht bedeutsam angesehen. Die Diskrepanz entsteht durch Zuordnung der untersuchten Personen in Kategorien „Diabetes Ja“ beziehungsweise „Diabetes Nein“. Die Studienteilnehmer hatten entsprechend der Einschlusskriterien gerade noch normale Blutzuckerwerte. Schon geringe Schwankungen des Blutzuckers reichen für eine Verschiebung zwischen den Diagnosekategorien. Die Diabetesexperten unterliegen auch anderen Täuschungen bei der Bewertung von Studienergebnissen (55). Relevante Effekte durch Lebensstiländerungen auf kardiovaskuläre Endpunkte sind aufgrund der geringen metabolischen Effekte und der Ergebnisse der WHI-Studie eher unwahrscheinlich (26, 27).

Medizinische Prävention ist teuer: Selbst sehr gut untersuchte und wirksame Programme kosten Geld. Für das qualitätsgesicherte nationale Mammografie-Screening in Deutschland werden von der Kassenzentralen Bundesvereinigung zusätzliche Kosten von jährlich 400 Millionen Euro veranschlagt (4). Die Programme zur Lebensstiländerung

für Diabeteshochrisikogruppen wurden als nicht kosteneffektiv bewertet (51, 57). Selbst eine erfolgreiche Intervention wie die Versorgung von Altenheimbewohnern mit Hüftschutzhosen zur Verhinderung von Hüftfrakturen ist bestenfalls kostenneutral (58). Auch wirksame Impfungen kosten Geld (59, 60). So rechnet die Ständige Impfkommision bei einer Durchimpfungsrate von 80 Prozent gegen Pneumokokken bei unter Zweijährigen mit Impfstoffkosten von mindestens 140 Millionen Euro. Damit könnten sich pro Jahr um bis zu sieben Todesfälle und 15 Folgeschäden in dieser Altersgruppe verhindern lassen (59).

Nichtteilnahme muss sanktionsfrei möglich sein. Früherkennungs- und Vorsorgeprogramme richten sich an gesunde Menschen. Vor der Propagierung solcher Maßnahmen muss daher der Nachweis eines positiven Nutzen-Schaden-Verhältnisses zweifelsfrei belegt sein. Nur für wenige der empfohlenen und praktizierten Maßnahmen liegen valide Daten zu Nutzen und Schaden vor. Selbst für wirksame Interventionen ist der Nutzen gering und der mögliche Schaden für das Individuum fast immer größer als der Nutzen.

Die Evidenz zu möglichem Nutzen und Schaden muss umfassend, objektiv und täuschungsfrei dargestellt werden. Der Zugang zu solchen Informationen muss den Bürgern offenstehen beziehungsweise vor empfohlenen Maßnahmen angeboten werden. Empfohlene evidenzbasierte Programme müssen unter Sicherung von Qualität verfügbar sein. Eine informierte Entscheidung potenzieller Teilnehmer mit der Option der Nichtteilnahme muss sanktionsfrei ermöglicht werden.

■ Zitierweise dieses Beitrags:
Dtsch Arztebl 2007; 104(25): A 1804–7

Anschrift der Verfasserin
Univ.-Prof. Dr. med. Ingrid Mühlhauser
Universität Hamburg
Fakultät für Mathematik, Informatik und Naturwissenschaften, Fachwissenschaft Gesundheit
Martin-Luther-King Platz 6, 20146 Hamburg
E-Mail: Ingrid_Muehlhauser@uni-hamburg.de

 **Literatur im Internet:**
www.aerzteblatt.de/lit2507

LITERATURVERZEICHNIS HEFT 25/2007

FRÜHERKENNUNG UND PRÄVENTION

Ist Vorbeugen besser als Heilen?

Nur für wenige der empfohlenen und praktizierten Maßnahmen liegen valide Daten zu Nutzen und Schaden vor. Eine verstörende Bestandsaufnahme zur Diskussion*

Ingrid Mühlhauser

LITERATUR

- § 62 SGB V nach dem zum 1. April in Kraft getretenen Gesetz zur Stärkung des Wettbewerbs der GKV (WSG).
- Sackett DL: The arrogance of preventive medicine. *CMAJ* 2002; 167: 263–4.
- Mühlhauser I, Meyer G: Evidence Based Medicine: Widersprüche zwischen Surrogatergebnissen und klinischen Endpunkten. *Psychother Psych Med* 2006; 56: 193–201.
- Anonym: Strafkaktion gegen „Vorsorgemuffel“? *arznei-telegramm* 2006; 37: 115–7.
- Schwartz LM, Woloshin S, Fowler FJ, Welch HG: Enthusiasm for cancer screening in the United States. *JAMA* 2004; 291: 71–8.
- Welch HG: Should I be Tested for Cancer? Berkeley, Los Angeles, London: University of California Press 2004.
- Kösters JP, Göttsche PC: Regular self-examination or clinical examination for early detection of breast cancer (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 3, 2003. Oxford: Update Software.2.
- Göttsche PC, Nielsen M: Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 4. Most recent update 12 July 2006.
- Mühlhauser I, Höldke B: Information zum Mammographiescreening - vom Trugschluss zur Ent-Täuschung. *Radiologie* 2002;42:299-304.
- Kooperationsgemeinschaft Mammographie. Mammographie-Screening in Deutschland – Abschlussbericht der Modellprojekte. Köln 2006.
- European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. Fourth Edition, European Communities, 2006.
- Moayyedi P, Achkar E: Does fecal occult blood testing really reduce mortality? A re-analysis of systematic review data. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 380–4.
- Bowles CJA, Leicester R, Romaya C, Swarbrick E, Williams CB, Epstein O: A prospective study of colonoscopy practice in the UK today: are we adequately prepared for national colorectal cancer screening tomorrow? *Gut* 2004; 53: 277–83.
- Sieg A, Theilmeier. Dokumentation der Vorsorge-Koloskopie – Papier oder Internet? *Medical special* 2005 (4): 34–6.
- Towler BP, Irwig L, Glasziou P, Weller D, Kewenter J. Screening for colorectal cancer using the faecal occult blood test, Hemocult. *The Cochrane Library* 2006; most recent update 12-August-2005.
- Bader L, Blumenstock G, Birkner B, Leiß O, Heesemann J, Riemann JF, Selbmann HK. HYGEA (Hygiene in der Gastroenterologie - Endoskop-Aufbereitung): Studie zur Qualität der Aufbereitung von flexiblen Endoskopen in Klinik und Praxis. *Z Gastroenterol* 2002; 40: 157–70.
- Kassenärztliche Vereinigung Mecklenburg-Vorpommern: Qualitätsbericht für das Jahr 2004. *Koloskopie*: 46–7.
- Schmiegel W, Selbmann HK: Leitlinie Kolo- rektales Karzinom 2004, Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechsel- krankheiten.
- Altenhofen L, Knöpnadel J, Brenner G. Polypektomie bei der präventiven Koloskopie – Ergebnisse und Komplikationen. www.zi-berlin.de, letzter Zugriff Februar 2006.
- Weigeldt U, Stuppardt R: Wissenschaftliche Begleitung der Früherkennungs-Koloskopie. 2. Jahresbericht (2004). Gemeinsame Pressekonferenz am 23. Februar 2006 in Berlin. www.kbv.de, letzter Zugriff April 2006.
- Gesundheitsberichterstattung des Bundes. *Hautkrebs*, Heft 22. Robert Koch Institut 2004.
- Katalinic A, Holzmann M, Bartel C, Pritzku- leit R, Gerdemann U, Raspe H: Krebs in Schleswig-Holstein. Band 5, Inzidenz und Mortalität im Jahr 2003. Institut für Krebsregister e.V., Lübeck 2005. www.krebsregister-sh.de, letzter Zugriff 23. 11. 2006.
- Edman RL, Klaus SN: Is routine screening for melanoma a benign practice? *JAMA* 2000; 284: 883–6.
- Aitken JF, Janda M, Elwood M, Youl PH, Ring IT, Lowe JB: Clinical outcomes from skin screening clinics within a community-based melanoma screening program. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54: 105–14.
- Farmer ER, Gonin R, Hanna MP. Discordance in the histopathologic diagnosis of melanoma and melanocytic nevi between ex- pert pathologists. *Hum Pathol* 1996; 27: 528–31.
- Howard BV, Manson JE, Stefanick ML, Beresford SA, Frank G et al: Low-fat dietary pattern and weight change over 7 years. The Women's Health Initiative Dietary Modification Trial. *JAMA* 2006; 295: 39–49.
- Howard BV, Horn V, Hsia J, Manson JA, Stefanick ML et al. Low-fat dietary pattern and risk of cardiovascular disease. The Women's Health Initiative Dietary Modification Trial. *JAMA* 2006; 295: 655–66.
- Prentice RL, Caan B, Chlebowski RT, Patterson R, Kuller LH et al. Low-fat dietary pattern and risk of invasive breast cancer. The Women's Health Initiative Dietary Modification Trial. *JAMA* 2006; 295: 629–42.
- Beresford SAA, Johnson KC, Ritenbaugh C, Lasser NL, Snetselaar LG et al: Low-fat dietary pattern and risk of colorectal cancer. The Women's Health Initiative Dietary Modification Trial. *JAMA* 2006; 295: 643–54.
- Wactawski-Wende J, Kotchen JM, Anderson GL, Assaf AR, Brunner RL et al: Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2006; 354: 684–96.
- Jackson RD, LaCroix AZ, Gass M, Wallace RB, Robbins J et al: Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures. *N Engl J Med* 2006; 354: 669–83.
- Naimi TS, Brown DW, Brewer RD, Giles WH, Mensah G, Serdula MK, Mokdad AH, Hungerford DW, Lando J, Naimi S, Stroup DF: Cardiovascular risk factors and confounders among nondrinking and moderate-drinking U.S. adults. *Am J Prev Med* 2005; 28: 36973.
- Fillmore KM, Kerr WC, Stockwell T, Chikritzhs T, Bostrom A: Moderate alcohol use and reduced mortality risk: Systematic error in prospective studies. *Addiction Research and Theory* 2006; 1–31.
- The Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention Study Group: The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. *N Engl J Med* 1994; 330: 1029–35.
- Omenn GS, Goodman GE, Thornquist MD, et al. Effects of a combination of beta-carotene and vitamin A on lung cancer and

- cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1996; 334: 1150–5.
36. Graat JM, Schouten EG, Kok FJ. Effect of daily vitamin E and multivitamin-mineral supplementation on acute respiratory tract infections in elderly persons. A randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 715–21.
 37. Miller ER, Pastor-Barriuso R, Dalal D, et al. Meta-analysis: high dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality. *Ann Intern Med* 2005; 142: 37–46.
 38. The Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) 2 Investigators. Homocysteine lowering with folic acid and B vitamins in vascular disease. *NEJM* 2006; 354: 1567–77.
 39. Bonna KH, Njolstad I, Ueland PM, Schirmer H, Tverdal A, Steigen T, Wang H, Nordrehaug JE, Arnesen E, Rasmussen K for the NORVIT Trial Investigators: Homocysteine lowering and cardiovascular events after acute myocardial infarction. *NEMJ* 2006; 354: 1578–88.
 40. Mühlhauser I, Kimmeler R, Berger M: Langzeittherapie mit Sexualhormonen zur Krankheitsverhütung und Lebensverlängerung in der Postmenopause. Offene Fragen und Kontroversen unter besonderer Berücksichtigung des Diabetes mellitus. *arznei-telegramm* 1995; 26: 37–44.
 41. Meyer G, Mühlhauser I: Der Hormon-Trugschluss: Sexualhormone (Östrogene/Gestagene) in der Meno-/Postmenopause zur Krankheitsverhütung und Lebensverlängerung. In: Schücking BA (Hrsg.): *Selbstbestimmung der Frau in Gynäkologie und Geburtshilfe*. Osnabrück: V&R unipreß 2003; 103–19.
 42. Petitti D: Commentary: Hormone replacement therapy and coronary heart disease: four lessons. *Internat J Epidemiol* 2004; 33: 461–3.
 43. Thefeld W: Prävalenz des Diabetes mellitus in der erwachsenen Bevölkerung Deutschlands. *Gesundheitswesen* 1999; 61: Sonderheft 2: 85–9.
 44. Döring A, Meisinger C, Thorand B, Löwel H für die MONICA/KORA-Studiengruppe: Ernährungsverhalten und Übergewicht: Untersuchungen in den MONICA/KORA-Studien. *Gesundheitswesen* 2005; 67: Sonderheft 1: 51–6.
 45. Meisinger C, Thorand B, Heier M, Löwel H, Döring A for the KORA Group: Prevalence of known diabetes and antidiabetic therapy between 1984/1985 and 1999/2001 in Southern Germany. *Diabetes Care* 2004; 27: 2985–7.
 46. Meisinger C, Döring A, Heier M, Thorand B, Löwel H for the MONICA/KORA Study Group: Type 2 Diabetes Mellitus in Augsburg – an Epidemiological Overview. *Gesundheitswesen* 2005; 67, Sonderheft 1: 103–9.
 47. Stock SAK, Redaelli M, Wendland G, Civello D, Lauterbach KW: Diabetes – prevalence and cost of illness in Germany: a study evaluating data from the statutory health insurance in Germany. *Diabet Med* 2006; 23: 299–305.
 48. Gesundheitsberichterstattung des Bundes, Heft 16. Benecke A, Vogel H: *Übergewicht und Adipositas*. Robert-Koch-Institut, 2005.
 49. Helmert U, Voges W: Einflussfaktoren für die Mortalitätsentwicklung bei 50- bis 69-jährigen Frauen und Männern in Westdeutschland im Zeitraum 1984–1998. *Z Gerontol Geriatr* 2002; 35: 450–62.
 50. Flegal KM, Graubard BI, Williamson DF, Gail MH: Excess deaths associated with underweight, overweight, and obesity. *JAMA* 2005; 293: 1861–7.
 51. Eddy DM, Schlessinger L, Kahn R. Clinical outcomes and cost-effectiveness of strategies for managing people at high risk for diabetes. *Ann Intern Med* 2005; 143: 251–64.
 52. The Diabetes Prevention Program Research Group. Impact of intensive lifestyle and metformin therapy on cardiovascular disease risk factors in the Diabetes Prevention Program. *Diabetes Care* 2005; 28: 888–94.
 53. Lindström J, Parikka PI, Peltonen M et al: Sustained reduction in the incidence of type 2 diabetes by lifestyle intervention: follow-up of the Finnish Diabetes Prevention Study. *Lancet* 2006; 368: 1673–9.
 54. Tuomilehto J, Wareham N. Glucose lowering and diabetes prevention: are they the same? *Lancet* 2006; 368: 1096–105.
 55. Mühlhauser I, Kasper J, Meyer G, FEND: Understanding of diabetes prevention studies: questionnaire survey of professionals in diabetes care. *Diabetologia* 2006; 49: 1742–6.
 56. Anonym: Diabetesprophylaxe: Was bedeuten die Studienergebnisse? *arznei-telegramm* 2006; 37(7): 61–3.
 57. Biermann E: Sparen Prävention und Therapie Folgekosten beim Typ 2 Diabetes ein? *Diabetologie* 2006; 1: 245–251.
 58. Meyer G, Wegscheider K, Kersten JF, Icks A, Mühlhauser I: Increased use of hip protectors in nursing homes: economic analysis of a cluster randomized, controlled trial. *J Am Geriatr Soc* 2005; 53: 2153–8.
 59. Anonym: Pneumokokken-Konjugatimpfstoff für alle unter Zweijährigen? *arznei-telegramm* 2006; 37(10): 87–9.
 60. Anonym: Meningokokkenimpfung für alle Einjährigen? *arznei-telegramm* 2006; 37(11): 100–1.