

Nephrologe 2016 · 11:246–251
 DOI 10.1007/s11560-016-0054-5
 Online publiziert: 9. Mai 2016
 © The Author(s) 2016. This article is available at
 SpringerLink with Open Access.

Redaktion
 J. Lutz, Mainz



G. Mayer

Universitätsklinik für Innere Medizin IV (Nephrologie und Hypertensiologie), Medizinische Universität
 Innsbruck, Innsbruck, Österreich

Progrediente Nierenerkrankungen

Risikovorhersagemodelle und prädiktive Biomarker

Chronische Nierenerkrankungen („chronic kidney diseases“, CKD) haben eine hohe Inzidenz und Prävalenz und stellen große diagnostische, therapeutische und ökonomische Anforderungen an Patienten, Ärzte und das Gesundheitssystem. Obwohl wirksame progressionsverzögernde Interventionen zur Verfügung stehen, können diese nicht bei allen Betroffenen den Eintritt einer terminalen Niereninsuffizienz verhindern. Daher besteht ein hoher klinischer Bedarf für neue Medikamente, die allerdings erst ihre Wirksamkeit und Sicherheit beweisen müssen, und dies ist, wie Beispiele der jüngsten Vergangenheit zeigen, nicht einfach [4, 6]. Ein Problem dabei ist, dass das Fortschreiten der Erkrankung sehr variabel ist und viele Patienten in Studien eingeschlossen und/oder lange beobachtet werden müssen, um eine ausreichende Zahl von „harten“ Endpunkten zu akkumulieren. Außerdem erschwert es diese Variabilität, Patienten über ihr Risiko adäquat aufzuklären, und Gesundheitsökonomien können die Kosten neuer Interventionen schwer einordnen. Darüber hinaus ist der Phänotyp „progrediente Nierenerkrankung“ pathophysiologisch heterogen [19].

» Die Suche nach Biomarkern zur Vorhersage der Prognose verläuft besonders intensiv

Manche Prozesse, wie die Hypertonie, spielen wahrscheinlich eine generelle Rolle, während andere, die ebenfalls das Fortschreiten der Erkrankung beschleunigen,

nicht bei allen Patienten und/oder zu jedem Zeitpunkt gleichermaßen aktiv sind. Medikamente, die primär auf diese Vorgänge abzielen, wirken nur in Subgruppen, was für Studien, die klinische Praxis und die Gesundheitsökonomie ähnliche Probleme aufwirft wie die Heterogenität der Progressionsrate. Daher verläuft in der Nephrologie die Suche nach Biomarkern (BM), die für die Vorhersage der Prognose und/oder des Ansprechens auf eine Therapie eingesetzt werden können, besonders intensiv. Im Dezember 2015 gab es in PubMed rund 30.000 Einträge zu den Begriffen „renal disease“ und „biomarker“, 11.604 aus den letzten 5 Jahren. Neben dem offenkundigen klinischen Bedarf haben auch die neuen „High-throughput-omics“-Technologien zu diesem Boom beigetragen. Dieser Artikel beschäftigt sich mit einigen methodischen, statistischen und konzeptionellen Aspekten, die im Zusammenhang mit den verschiedenen Indikationen zum Einsatz von BM auftauchen.

Prognostische Biomarker und Modelle zur Risikoberechnung

Stärken und Schwächen von Risikomodellen

BM bilden die Grundlage mathematischer Modelle zur Risikovorhersage. Die Anforderungen an ein prognostisches Modell unterscheiden sich von jenen, die an einen diagnostischen Test gestellt werden. In der Diagnostik ist das Ereignis (d. h. die Erkrankung) bereits eingetre-

ten, während eine prognostische Aussage versucht, über stochastische Methoden die Wahrscheinlichkeit abzuschätzen. Für den Kliniker ist es wichtig, dass Risikomodelle für „seinen“ Patienten Gültigkeit haben, möglichst genau sind und relevante Endpunkte vorhersagen. Zur Entwicklung und Validierung müssen repräsentative, große, gut dokumentierte Populationen zur Verfügung stehen. Eine Faustregel besagt, dass für jeden evaluierten BM mindestens 10 Ereignisse von Interesse vorkommen müssen, um das Problem des „model overfitting“ zu vermeiden, wobei der Trend dahin geht, diese Prämisse aufzugeben [16]. „Overfitted“-Modelle unterschätzen das Risiko bei niedrigem, überschätzen es aber bei hohem Risiko; in unabhängigen Populationen verlieren sie an Präzision. Daher versucht man, die Zahl der Parameter z. B. durch schrittweise Auswahl zu reduzieren. Eine wesentliche Frage ist, was vorhergesagt werden soll.

Wie oben ausgeführt, besteht ein hoher klinischer Bedarf für die Vorhersage der Progressionsrate [1], und bis zum Jahr 2013 wurden 23 Modelle publiziert [22]. Allerdings wurde deren methodische Qualität ebenso kritisiert wie die Heterogenität der gewählten Endpunkte [2]. Darüber hinaus muss in der Nephrologie die hohe Mortalität als „competing risk“ berücksichtigt werden, weil dadurch das Auftreten des Ereignisses von Interesse verhindert wird (der Tod verhindert die Progression). Erst wenn diese Voraussetzungen erfüllt sind, sollte das Modell entwickelt und dessen „Qualität“ durch Maßzahlen beschrieben werden (s. un-

ten; [12]). Im Bereich der kardiovaskulären Medizin ist der Framingham Risk Score (FRS) das bekannteste Beispiel für ein Risikomodell. Er schätzt die absolute Wahrscheinlichkeit eines kardiovaskulären Ereignisses innerhalb der nächsten 10 Jahre [8] und ist so gut validiert, dass damit Risikogruppen (> 20 %, 10–20 %, < 10 %) definiert werden, für die spezifische Behandlungsrichtlinien gelten [10]. Trotzdem gibt es Kritik an derartigen Berechnungen [12]. So trifft der FRS eine Aussage über die nächsten Jahre, nicht aber über das „Lebenszeitrisiko“.

» Für den Kliniker ist es wichtig, dass Risikomodelle für „seinen“ Patienten Gültigkeit haben

Wenn Risikomodelle auch das Lebensalter beinhalten, führt dies aber dazu, dass ältere Patienten (mit einem durch das Alter höheren, aber nicht modifizierbaren Risiko) eher der Hochrisikogruppe zugeteilt und bevorzugt behandelt werden, während jüngerer Patienten mit evtl. sogar stärker ausgeprägten modifizierbaren Risikofaktoren und einem höheren „lifetime risk“ die Therapie zumindest vorübergehend vorenthalten wird. Allerdings gibt es inzwischen auch Modelle, die das Lebenszeitrisiko anzeigen [11]. Risikomodelle können auch herangezogen werden, um Patienten über ihr individuelles Schicksal aufzuklären. Dafür ist eine Aussage über das absolute dem Wissen über das relative Risiko vorzuziehen, wobei ersteres jedoch auch korrekt kommuniziert werden muss. Wenn durch den FRS ein 7 %iges Risiko für ein Ereignis vorausgesagt wird, besagt dies, dass von 100 ähnlichen Patienten 7 ein Ereignis haben und 93 nicht. Die daraus abgeleitete Kritik, dass Risikoalgorithmen nicht sinnvoll sind, weil sie keine Aussage über ein Individuum erlauben, ist eher naiv, da auch unsere Therapieempfehlungen meist auf das Wohl einer Gruppe und nicht des einzelnen Patienten abgestimmt sind. Trotzdem sollten individuelle Faktoren in die Interpretation einer Risikovorhersage mit einbezogen werden. Viele Modelle berücksichtigen starke „konventionelle“ Risikofaktoren, die in der Population häufig angetrof-

fen werden, während seltene (für ein Individuum aber sehr wichtige) Einflüsse während der statistischen Entwicklung des Modells eliminiert werden, da sie für die große Gruppe nicht signifikant sind (z. B. massive Adipositas).

Risikomodelle zur Progression von Nierenerkrankungen

In den letzten Jahren wurden einige Vorhersagemodelle für die Progression von CKD veröffentlicht [22], eines der besten stammt von einer kanadischen Arbeitsgruppe [20, 21]. Der Rechner ermittelt das Risiko einer terminalen Niereninsuffizienz bei Patienten mit einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) zwischen 10 und 59 ml/min/1.73 m², für die Entwicklung standen neben demographischen und klinischen Daten auch Laborwerte zur Verfügung. Eine Kombination aus Alter, Geschlecht, eGFR und Albuminurie am Studienbeginn erzielte einen optimalen c-Index-Wert von 0,91 (Basismodell). Risikovorhersagemodelle sollen Individuen mit einem zukünftigen Ereignis von jenen unterscheiden, die dieses nicht entwickeln. Diese Eigenschaft nennt man Diskrimination, und die c („concordance“)-Statistik entspricht konzeptionell der AUC („area under the curve“) der ROC („receiver operating characteristic“-Kurve. Der c-Index-Wert sagt aus, um wie viel wahrscheinlicher es ist, dass ein zufällig ausgewählter Proband mit einem Ereignis auch einen höheren Risiko-Score hat. Der Wert kann zwischen 1 (perfekte Diskrimination) und 0,5 (Modell ist nicht besser als ein Münzwurf) schwanken, das 95 %-Konfidenzintervall des c-Index-Wertes sollte 0,5 nicht beinhalten [24].

Mittelwerte/Mediane zwischen 0,5 und 0,7 gelten als inadäquat, zwischen 0,7 und 0,8 als adäquat (hier liegt z. B. der FRS bei den meisten Populationen) und zwischen 0,8 und 0,9 als sehr gut. Werte über 0,9 sind exzellent, sodass man eigentlich annehmen muss, dass das obige Modell nicht mehr wesentlich verbessert werden kann. Allerdings kann man aus der c-Statistik nicht ablesen, ob das absolute Risiko annähernd korrekt widerspiegelt wird (wie nahe kommt

die Vorhersage an das beobachtete Risiko heran?). Diese Eigenschaft beschreibt die Kalibration [3, 25], welche grafisch erfasst werden kann, indem man das tatsächliche und das geschätzte Risiko, in Quintilen geteilt, nebeneinander abbildet. Daneben kann man aber auch formale statistische Verfahren heranziehen (z. B. Akaike-Informationskriterium), und in der kanadischen Studie kam man zum Schluss, dass zusätzlich zu den in der c-Statistik gewählten Parametern die Serumphosphat-, -bikarbonat-, -albumin- und -kalziumwerte mit einbezogen werden sollten. Abschließend definierten die Autoren 3 Risikokategorien und versuchten zu klären, ob das „komplette“ Modell die Population diesen Kategorien anders zuordnet als das Basismodell („risk reclassification analysis“). Manche der Gruppenänderungen erfolgen gerechtfertigt, andere nicht, und ein p-Wert unter 0,05 des „net reclassification improvement“ zeigt an, dass die korrekte Reklassifikation signifikant häufiger erfolgt als die inkorrekte. Auch dies wurde in der oben zitierten Studie gezeigt. Dunkler et al. versuchten, das Fortschreiten der Nephropathie (De-novo-Mikroalbuminurie bzw. Makroalbuminurie, Verdopplung des Serumkreatinins oder ESRD [„end-stage renal disease“]) in der ONTARGET-Population [23] vorherzusagen, für die Validierung wurde die ORIGIN-Kohorte [15] herangezogen. In Anbetracht der hohen Mortalität wurde das „competing risk of death“ ebenfalls berücksichtigt [5]. Auch hier inkludierte das optimale Modell die Albuminurie, die eGFR, das Geschlecht und das Alter. Der c-Index-Wert betrug aber nur 0,68 und konnte auch durch die Zugabe anderer Parameter nicht verbessert werden, was evtl. ein Hinweis darauf ist, dass es schwieriger ist, das Risiko der terminalen Niereninsuffizienz in frühen Stadien der Erkrankung vorherzusagen. Ein anderer interessanter Aspekt zeigt sich in einer Studie von Pena et al., in der das Hinzufügen von vielen, gut ausgewählten „neuen“, die Pathophysiologie der Erkrankung repräsentierenden BM den c-Index-Wert eines Modells aus konventionellen Prognosefaktoren nicht verbesserte [17].

Dazu muss man sagen, dass sich die c-Statistik eines Modells, welches bereits starke prognostische Marker enthält, nur dann deutlich verändert, wenn die Odds-Ratio neuer BM in der univariaten Testung hoch ist (z. B. > 9). Dies kann, wenn überhaupt, nur durch Markerkombinationen erreicht werden [26]. Looker et al. untersuchten 207 potenzielle BM, um die rasche Progression einer Nephropathie bei Diabetes mellitus Typ 2 (definiert als ein GFR-Verlust von > 40 % innerhalb von 3,5 Jahren) vorherzusagen. Das Basismodell mit klinischen Daten erreichte eine AUC von 0,706, erst die Zugabe von 14 BM verbesserte diesen Wert auf 0,868 [13].

» Trotz Omics-Technologien und neuer Biomarker ist es kaum gelungen, Risikovorhersagemodelle zu verbessern

Allgemein fällt auf, dass es trotz des Einsatzes von Omics-Technologien und den daraus resultierenden vielen neuen BM in der letzten Zeit kaum gelungen ist, im kardiovaskulären Bereich Risikovorhersagemodelle signifikant zu verbessern. Wahrscheinlich liegt dies daran, dass bei vielen dieser Marker eine Kolinearität mit bereits im Modell enthaltenen Faktoren vorliegt. Allerdings gibt es auch Beispiele dafür, dass im intermediären Risikobereich signifikante Fortschritte möglich sind. Obwohl sich der c-Index-Wert des FRS in der Women's Health Study durch die zusätzliche Inklusion des CRP (C-reaktives Protein)-Wertes für die gesamte Population nicht veränderte, stieg für Frauen mit einem FRS zwischen 5 und 9 % bei einem CRP-Wert über 10 dieser therapierelevant auf über 10 % an [18].

Prädiktive Biomarker und personalisierte Medizin

Viele neue BM werden primär danach beurteilt, ob sie in der Lage sind, die Prognosevorhersage zu verbessern. Dabei ist es nicht von Bedeutung, ob sie für die Erkrankung typische oder wichtige Bereiche der Pathophysiologie repräsentieren. Nehmen wir als Beispiel den BM

Nephrologie 2016 · 11:246–251 DOI 10.1007/s11560-016-0054-5
© The Author(s) 2016. This article is available at SpringerLink with Open Access.

G. Mayer

Progrediente Nierenerkrankungen. Risikovorhersagemodelle und prädiktive Biomarker

Zusammenfassung

In den letzten Jahren wurden neue diagnostische, prognostische und prädiktive Biomarker (BM) beschrieben. Prognostische BM müssen nicht notwendigerweise pathogenetisch wichtige Prozesse repräsentieren, sie werden vor allem eingesetzt um Vorhersagemodelle zu etablieren/zu verbessern. Gute Modelle zielen auf relevante Endpunkte ab und nehmen auf Störfaktoren (z. B. „competing risk“) Rücksicht. Sie werden in Kohorten entwickelt, welche im Idealfall zu diesem Zweck etabliert wurden, und anschließend in unabhängigen Populationen validiert; ihre Qualität wird durch statistische Kennzahlen der Diskrimination und Kalibration beschrieben. Leider erfüllen nur wenige Modelle zur Vorhersage des Progressionsrisikos chronischer Nierenerkrankungen (CKD) all diese Anforderungen. In der kardiovaskulären Medizin gibt es dagegen gut etablierte Rechner wie den Framingham Risk Score. Hier hat sich gezeigt, dass neue BM die

Vorhersagegenauigkeit nicht generell, wohl aber in Subgruppen (z. B. bei intermediärem Risiko) verbessern. Prädiktive BM helfen bei therapeutischen Entscheidungen („companion diagnostics“). Sie nehmen auf den molekularen Erkrankungsprozess und die Medikamentenwirkung gleichermaßen Rücksicht. Da im Bereich der CKD das Wissen darüber zunimmt und neue Medikamente entwickelt werden, ist anzunehmen, dass prädiktive BM vermehrt Beachtung finden werden, wenn sie von Klinikern und Gesundheitsökonomern auch akzeptiert werden. Beispiele aus anderen Fachgebieten zeigen, dass dies am ehesten zu erwarten ist, wenn die BM gemeinsam mit einem neuen Medikament auf den Markt gebracht werden.

Schlüsselwörter

Biomarker · Diagnose · Prognose · Risikovorhersagemodelle · „Companion diagnostics“

Progressive renal diseases. Risk prediction models and predictive biomarkers

Abstract

In recent years many publications have dealt with new diagnostic, prognostic and predictive biomarkers (BM). Prognostic BMs do not necessarily represent pathophysiologically relevant disease processes but they are often used to establish or improve risk prediction models. Good models estimate the risk of clinically relevant endpoints and take important aspects, such as competing risks into consideration. They are developed in representative cohorts ideally established for this purpose and validated in independent populations; their quality is assessed by statistical parameters describing discrimination and calibration. For the prediction of risk of chronic renal disease progression only few models meet all these criteria. In contrast validated risk estimators, such as the Framingham risk score, are available in cardiovascular medicine. It has been shown that in these models the addition of new BMs does not usually

increase the predictive power in general but only in subgroups of the population (e. g. those with intermediate risk). Predictive biomarkers support therapeutic decisions and are marketed as companion diagnostics. They reflect the molecular pathophysiology of the disease as well as the mode of action of the medication used. Because our knowledge on these processes in the field of chronic renal disease is increasing and new drugs will enter the market, it can therefore be assumed that more predictive biomarkers will become available. Before these can be utilized in clinical practice they have to gain acceptance by clinicians as well as healthcare economists. Examples from other disciplines show that this is most likely for BMs that enter the market at the same time as a new drug.

Keywords

Biomarkers · Diagnosis · Prognosis · Risk prediction model · Companion diagnostics

Hier steht eine Anzeige.



„GFR“. Eine reduzierte GFR ist ein exzellenter negativer prognostischer Marker, allerdings liefert die GFR keine Aussage über die Genese und daher auch Therapie der Erkrankung.

Wenn dem Phänotyp „progrediente Nierenerkrankung“ verschiedene pathogenetische Prozesse zugrunde liegen und diese nicht bei allen Patienten immer gleich aktiv sind, entsteht ein Problem. Omics-Technologien und systembiologische Analysen erlauben es inzwischen, diese unterschiedlichen Prozesse zumindest teilweise abzubilden und durch BM zu charakterisieren [14]. Über diese könnten dann Patienten einer besseren, weil zielgerichteten Therapie zugeführt werden. Wenn man diese prädiktiven BM aber in Bezug auf ihre prognostische Potenz mit der GFR vergleicht, ist letztere natürlich für eine Population überlegen.

Pharmakodynamisch prädiktive BM werden, wie die ihnen verwandten pharmakokinetischen, in manchen Bereichen der Medizin bereits als sog. „companion diagnostics“ (CD) eingesetzt. Die FDA-Definition für ein CD ist, dass dieses „essential for safe and effective use of a corresponding specific therapeutic product“ [9] ist. Lange Zeit waren CD vor allem Marker aus dem Bereich der Pharmakogenetik, durch deren Einsatz die Arzneimittelsicherheit erhöht werden sollte (z. B. Variationen des Cytochrom-P450-Enzymsystems). Erst in den letzten Jahren hat die Zahl der pharmakodynamischen prädiktiven BM zugenommen, was eng mit dem Aufstieg der personalisierten Medizin zusammenhängt. Dieser Entwicklung stehen jedoch noch viele Hürden im Wege. Frueh et al. haben sich mit diesen beschäftigt und 3 Entwicklungsszenarien entwickelt [7]:

1. Ein prädiktiver BM wird gemeinsam mit einem Medikament entwickelt, wie dies z. B. für die Kombination von Trastuzumab und der Her2/neu-Färbung bei Mammakarzinomen geschehen ist. Während für die Zulassung von Medikamenten strenge Vorgaben erfüllt werden müssen und auch entsprechende finanzielle Mittel zur Verfügung gestellt werden, ist die Regelung und Finanzierung von Studien zu diagnostischen Tests

wesentlich unklarer. In diesem Szenario profitiert der Test von der Medikamentenentwicklung in mehrfacher Hinsicht. Er wird im Umfeld der strengen Medikamentenstudie evaluiert, die Hersteller des Medikaments und des Tests haben ähnliche Interessen, und Kliniker akzeptieren den Test, weil nur dadurch der Zugang zum Medikament gesichert ist. Für die Kostenträger wiederum ist es einfach, eine „Cost-benefit/effectiveness“-Analyse durchzuführen.

2. Ein neuer prädiktiver BM wird für ein Medikament eingeführt, welches sich bereits im klinischen Einsatz befindet. Wenn er einen anderen, bereits etablierten Marker ersetzt, ist die Evaluierung einfach (Sensitivität, Spezifität, Kosten). Wesentlich komplexer ist die Lage, wenn dies nicht der Fall ist, da die klinische Praxis verändert werden muss und sowohl Kliniker als auch Ökonomen von der Sinnhaftigkeit überzeugt werden müssen. Ein erfolgreiches Beispiel ist die Bestimmung des HLA-B*5701-Genotyps vor dem Einsatz von Abacavir, da damit eine rasch auftretende und schwere Nebenwirkung verhindert werden kann. Wenn der Nutzen nicht so unmittelbar absehbar ist (wie z. B. bei der Bestimmung des CYP2C19-Genotyps beim Einsatz von Clopidogrel) hat sich gezeigt, dass die Akzeptanz im klinischen Alltag kaum erreicht wird.
3. Ein drittes Szenario ergibt sich, wenn ein Test nicht mit einem bestimmten Medikament assoziiert ist, sondern eher prinzipiell die weitere Therapie steuert (konservative oder chirurgische Therapie, adjuvante Chemotherapie ja oder nein). Eine Kosten-Nutzen-Rechnung ist schwierig, allerdings werden derartige Tests häufig in Bereichen mit hohem Bedarf an Entscheidungshilfen und teurer Therapie eingesetzt (OncotypeDX, Foundation One im Bereich der Tumorthherapie).

Zusammengefasst, ist es bei der Entwicklung von prädiktiven BM oft schwierig, die Finanzierung von adäquaten klini-

schen Validierungsstudien zu sichern. Die FDA trägt diesem Umstand Rechnung und hat eine sehr „weiche“ Stellungnahme abgegeben, welcher Evidenzgrad notwendig ist, um derartige Tests zuzulassen. Allerdings beseitigt dies nicht das Problem der Kostenübernahme durch Kostenträger, die am liebsten auf „Real-world“-Studiendaten zurückgreifen würden, und die fehlende Akzeptanz durch die Kliniker, wenn überzeugende Studiendaten fehlen.

Fazit für die Praxis

- In den letzten Jahren wurden mehrere Vorhersagemodelle entwickelt, die das Risiko der Progression einer chronischen Nierenerkrankung vorhersagen. Leider ist deren Qualität nicht immer ausreichend.
- Gerade für die Nephrologie wären prädiktive BM von großem Interesse, da sie eine Information über die Pathogenese der Erkrankung liefern und so neue Therapieoptionen erkennen lassen und damit einen Schritt in Richtung personalisierter Medizin darstellen.

Korrespondenzadresse



Prof. Dr. G. Mayer

Universitätsklinik für Innere Medizin IV (Nephrologie und Hypertensiologie), Medizinische Universität Innsbruck
Anichstraße 35, A-6020 Innsbruck, Österreich
gert.mayer@i-med.ac.at

Danksagung. Ich bedanke mich bei Frau Dr. Julia Kerschbaum (Universitätsklinik für Innere Medizin IV, Medizinische Universität Innsbruck) und Ao. Univ.-Prof. Dr. Hanno Ulmer (Department für Medizinische Statistik, Informatik und Gesundheitsökonomie, Medizinische Universität Innsbruck) für die kritische Durchsicht des Manuskripts.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. G. Mayer gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 In-

ternational License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made.

Literatur

- Chiu HH, Tangri N, Djurdjev O et al (2015) Perceptions of prognostic risks in chronic kidney disease: a national survey. *Can J Kidney Health Dis* 2:doi:1186/s40697-015-0088-z
- Collins GS, Omar O, Shanyinde M et al (2013) A systematic review finds prediction models for chronic kidney disease were poorly reported and often developed using inappropriate methods. *J Clin Epidemiol* 66:268–277
- Demler OV, Paynter NP, Cook P (2015) Tests of calibration and goodness-of-fit in the survival setting. *Stat Med* 34:1659–1680
- de Zeeuw D, Akizawa T, Audhya P et al (2013) Bardoxolone methyl in type 2 diabetes and stage 4 chronic kidney disease. *N Engl J Med* 369:2492–2503
- Dunkler D, Gao P, Lee SF et al (2015) Risk prediction for early CKD in type 2 diabetes. *Clin J Am Soc Nephrol* 10:1371–1379
- Fried LF, Emanuele N, Zhang JH et al (2013) Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 369:1892–1903
- Frueh FW (2013) Regulation, reimbursement, and the long road of implementation of personalized medicine – a perspective from the United States. *Value Health* 16:27–31
- <http://cvdrisk.nhlbi.nih.gov/calculator.asp>
- <http://www.fda.gov/MedicalDevices/ProductsandMedicalProcedures/InVitroDiagnostics/ucm301431.htm>
- <http://www.nhlbi.nih.gov/files/docs/resources/heart/atp-3-cholesterol-full-report.pdf>
- Karmali KN, Lloyd-Jones DM (2013) Adding a life course perspective to cardiovascular risk communication. *Nat Rev Cardiol* 10:111–115
- Lloyd-Jones DM (2010) Cardiovascular risk prediction: basic concepts, current status and future directions. *Circulation* 121:1768–1777
- Looker HC, Colombo M, Hess S et al (2015) Biomarkers of rapid chronic kidney disease progression in type 2 diabetes. *Kidney Int* 88:888–896
- Mayer P, Mayer B, Mayer G (2012) Systems biology: building a useful model from multiple markers and profiles. *Nephrol Dial Transplant* 27:3995–4000
- Origin Trial Investigators, Gerstein H, Yusuf S (2008) Rationale, design, and baseline characteristics for a large international trial of cardiovascular disease prevention in people with dysglycemia: the ORIGIN Trial (Outcome Reduction with an Initial Glargine Intervention). *Am Heart J* 155:26–32
- Pavlou M, Ambler G, Seaman SR et al (2015) How to develop a more accurate risk prediction model when there are few events. *BMJ* 351:h3868. doi:10.1136/bmj.h3868
- Pena MJ, Heinzel A, Heinze G et al (2015) A panel of novel biomarkers representing different disease pathways improves prediction of renal function decline in type 2 diabetes. *PLoS ONE* 10:e0120995. doi:10.1371/journal.pone.0120995
- Ridker PM, Rifai N, Rose L et al (2002) Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med* 347:1557–1565
- Schlöndorff DO (2008) Overview of factors contributing to the pathophysiology of progressive renal disease. *Kidney Int* 74:860–866
- Tangri N, Grams ME, Levey AS et al (2016) Multinational Assessment of Accuracy of Equations for Predicting Risk of Kidney Failure: A Meta-analysis. *JAMA* 315:164–174
- Tangri N, Stevens LA, Griffith J et al (2011) A predictive model for progression of chronic kidney disease to kidney failure. *JAMA* 305:1553–1559
- Tangri N, Kitsios GD, Inker LA, Naimark et al (2013) Risk prediction models for patients with chronic kidney disease: a systematic review. *Ann Intern Med* 158:593–603
- Teo K, Yusuf S, Sleight P et al (2004) Rationale, design, and baseline characteristics of 2 large, simple, randomized trials evaluating telmisartan, ramipril, and their combination in high-risk patients: the Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial/Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE Intolerant Subjects with Cardiovascular Disease (ONTARGET/TRANSCEND) trials. *Am Heart J* 148:52–61
- Tripepi G, Jager KJ, Dekker WF et al (2010) Statistical methods for the assessment of prognostic biomarkers (Part I): Discrimination. *Nephrol Dial Transplant* 25:1399–1401
- Tripepi G, Jager KJ, Dekker WF et al (2010) Statistical methods for the assessment of prognostic biomarkers (Part II): Calibration and re-classification. *Nephrol Dial Transplant* 25:1402–1405
- Wang TJ, Gona P, Larson MG et al (2006) Multiple biomarkers for the prediction of first major cardiovascular events and death. *N Engl J Med* 355:2631–2639

Weiterbildung Infektiologie wird gefördert

Krankenhausinfektionen, multiresistente Erreger, Epidemien und neue Viren – Fachwissen in Infektiologie wird dringend benötigt. Doch in Deutschland gibt es nur 300 Ärzte mit diesen Kenntnissen. Die Deutsche Gesellschaft für Infektiologie (DGI) schätzt den Bedarf auf mindestens 1000. Das Bundesgesundheitsministerium fördert deshalb ab sofort infektiologische Zusatzweiterbildungen mit je 30.000 Euro. Die neue Förderung ist in der jüngsten Änderung des Krankenhausentgeltgesetzes festgeschrieben und gilt rückwirkend ab dem 1. Januar 2016. Sie greift bei Weiterbildungen, die in den Jahren 2016 bis 2019 beginnen. Wie entscheidend sich das Fachwissen eines Infektiologen auf Behandlungsergebnisse auswirkt, zeige beispielhaft eine aktuelle Auswertung mehrerer Studien. Behandelt ein spezialisierter Infektiologe eine durch das Bakterium *Staphylococcus aureus* ausgelöste Sepsis sinke die Sterblichkeit der Patienten um rund die Hälfte, im Vergleich zum üblichen Ärzteteam.

Seit dem vergangenen Jahr bieten die Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM) und die DGI gemeinsame Antibiotic-Stewardship (ABS)-Kurse für Internisten an. Darin schulen Experten den professionellen Einsatz von Antibiotika in der Klinik. Die Kurse werden von der Akademie für Infektionsmedizin durchgeführt und von der DGIM bezuschusst. Aufgrund der hohen Akzeptanz dieser Kurse setzen DGIM und DGI dieses Angebot auch künftig fort.

**Quelle: Arbeitsgemeinschaft der
Wissenschaftlichen Medizinischen
Fachgesellschaften,
www.dgi-net.de,
www.dgim.de**