

## ARTICOLO DEL MESE (Aprile 2018)

# Estimating Time to ESRD in Children With CKD

Susan L. Furth, Chris Pierce, Wun Fung Hui, Colin A. White, Craig S. Wong, Franz Schaefer, Elke Wühl, Alison G. Abraham, and Bradley A. Warady, for the Chronic Kidney Disease in Children (CKiD) and Effect of Strict Blood Pressure Control and ACE Inhibition on the Progression of CRF in Pediatric Patients (ESCAPE) Study Investigators

Am J Kidney Dis. 2018 Apr 4. pii: S0272-6386(18)30101-X. doi: 10.1053/j.ajkd.2017.12.011

### ABSTRACT

**Rationale & Objective:** The KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) guideline for chronic kidney disease (CKD) presented an international classification system that ranks patients' risk for CKD progression. Few data for children informed guideline development.

**Study Design:** Observational cohort study.

**Settings & Participants:** Children aged 1 to 18 years enrolled in the North American Chronic Kidney Disease in Children (CKiD) cohort study and the European Effect of Strict Blood Pressure Control and ACE Inhibition on the Progression of CRF in Pediatric Patients (ESCAPE) trial.

**Predictor:** Level of estimated glomerular filtration rate (eGFR) and proteinuria (urine protein-creatinine ratio [UPCR]) at study entry.

**Outcome:** A composite event of renal replacement therapy, 50% reduction in eGFR, or eGFR < 15 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>. eGFR was estimated using the CKiD-derived "bedside" equation.

**Analytical Approach:** Accelerated failure time models of the composite outcome using a conventional generalized gamma distribution. Likelihood ratio statistics of nested models were used to amalgamate levels of similar risk.

**Results:** Among 1,232 children, median age was 12 (IQR, 8-15) years, median eGFR was 47 (IQR, 33-62) mL/min/1.73 m<sup>2</sup>, 60% were males, and 13% had UPCRs > 2.0 mg/mg at study entry. 6 ordered stages with varying combinations of eGFR categories (60-89, 45-59, 30-44, and 15-29 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) and UPCR categories (<0.5, 0.5-2.0, and >2.0 mg/mg) described the risk continuum. Median times to event ranged from longer than 10 years for eGFRs of 45 to 90 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> and UPCRs < 0.5 mg/mg to 0.8 years for eGFRs of 15 to 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> and UPCRs > 2 mg/mg. Children with glomerular disease were estimated to have a 43% shorter time to event than children with nonglomerular disease. Cross-validation demonstrated risk patterns that were consistent across the 10 subsample validation models.

**Limitations:** Observational study, used crossvalidation rather than external validation.

Conclusions: CKD staged by level of eGFR and proteinuria characterizes the timeline of progression and can guide management strategies in children.

### Breve commento (Dott. Giacomo Di Zazzo)

Negli adulti e nei bambini, la malattia renale cronica (CKD) è caratterizzata da un progressivo declino della funzione renale. Sebbene la CKD nei bambini sia più rara, rappresenta un costo più elevato per la sanità pubblica rispetto all'adulto.

Negli Stati Uniti, l'aspettativa di vita dei pazienti con CKD che inizia la terapia sostitutiva renale (RRT) in età pediatrica è mediamente 38 anni, mentre di circa 63 anni per quelli sottoposti a trapianto renale. Per identificare i pazienti con rischio più elevato di complicanze legate alla CKD, è stato sviluppato un sistema di classificazione dal KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) basato su 3 aspetti: malattia renale, velocità di filtrazione glomerulare (GFR) e proteinuria.

Sono stati quindi analizzati i dati raccolti da 2 importanti studi multicentrici (CKiD ed ESCAPE). CKiD è uno studio prospettico che ha arruolato bambini con età compresa tra 1 e 16 anni e GFR tra 30 e 90 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, provenienti da 54 centri del Nord America. ESCAPE invece è uno studio randomizzato che ha coinvolto 33 centri di nefrologia pediatrica europei e che ha arruolato 385 bambini con età compresa tra 3 e 18 anni e GFR tra 15 e 80 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>.

L'outcome primario della progressione della CKD era definito come:

- 1) riduzione del 50% del GFR rispetto al baseline
- 2) GFR < 15 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>
- 3) inizio della terapia sostitutiva renale (RRT) intesa come dialisi o trapianto

Sono stati valutati complessivamente i dati di 1.169 bambini, 857 dello studio CKiD (73%) e 312 dell' ESCAPE (27%).

La maggior parte dei pazienti arruolati (75%) aveva una diagnosi di patologie non glomerulari, tra cui le anomalie congenite del rene e delle vie urinarie (CAKUT); la diagnosi glomerulare predominante era la glomerulosclerosi focale e segmentale (29% delle patologie glomerulari). I bambini con patologia glomerulare erano più grandi e avevano un GFR e una proteinuria più elevati.

Il rischio di progressione della CKD, diviso in 6 differenti stadi, è risultato più elevato nei pazienti con proteinuria più elevata per un determinato GFR ed era costante o aumentato

al decremento del GFR. I pazienti con patologia glomerulare raggiungevano l'outcome in un tempo più breve del 43% rispetto ai bambini con patologia non glomerulare. I risultati sono sovrappponibili sia per CKiD che per ESCAPE.

**Messaggio conclusivo:** la malattia di base, i livelli di GFR e di proteinuria forniscono importanti informazioni prognostiche nei bambini con malattia renale. Sono auspicabili ulteriori studi per convalidare il sistema di classificazione adottato e per ottimizzare le strategie mirate alla riduzione della progressione della CKD.

Vi consiglio anche di leggere:

- Eckardt KU, Coresh J, Devuyst O, et al. Evolving importance of kidney disease: from subspecialty to global health burden. Lancet. 2013;382:158-169.
- Coresh J, Turin TC, Matsushita K, et al; CKD Prognosis Consortium. Decline in estimated glomerular filtration rate and subsequent risk of end-stage renal disease and mortality. JAMA. 2014;311:2518-2531.
- Fuhrman DY, Schneider MF, Dell KM, et al. Albuminuria, Proteinuria and renal disease progression in children with CKD. Clin J Am Soc Nephrol. 2017;12(6):912-920.
- Saran R, Robinson B, Abbott KC, et al. US Renal Data System 2016 Annual Data Report: epidemiology of kidney disease in the United States. Am J Kidney Dis. 2017;69(3)(suppl 1): S1-S688.