

**Inserm**



Institut national  
de la santé et de la recherche médicale

# Evaluation de la progression de l'insuffisance rénale: la cohorte NephroTest

Marc Froissart, Olivier Moranne et le groupe NephroTest

Actualités Néphrologiques Necker - Jean Hamburger

29 avril 2008

# L'Initiative NephroTest

## *The NephroTest Cohort Initiative*

- Cohorte de patients MRC débutée en 2000, toujours en cours

*A clinical cohort of CKD patients, initiated year 2000. Ongoing...*

- Objectif principal: Etude des facteurs de progression de la MRC et des complications associées

*Established to examine risk factors for progression of CKD and associated complications*

- Inclusion d'au moins 1000 patients MRC adressés par leurs néphrologues, objectif de suivi de 5 ans

*Designed to enroll at least 1000 CKD-patients nephrologists-referred and to follow participants for up to 5 yr*

- Caractérisation complète à l'entrée et à chaque visite annuelle. Utilisation préférentielle des méthodes de référence disponibles

*Extensive clinical evaluation at baseline and at annual clinic visits. Use of reference techniques whenever available.*

- Application des cibles recommandées de prise en charge, Intégration sur une journée (HDJ)

*Based on best clinical practice, performed in a one-day examination (useful for patients and nephrologists)*

# L'Initiative NephroTest

## *The NephroTest Cohort Initiative*

- Labellisé par l'AO "Cohortes et collections" Inserm MENRT 2001  
*Granted by Inserm and French Ministry of Research (2001)*
- Base de données dédiée *Dedicated database*
- Recueil des consentements pour utilisation anonyme des données et établissement des biothèques  
*Informed consent for research use of data and samples*
- Etablissement de biothèques déclarées (plasma, serum, ADN)  
*Setting up plasma, serum, and DNA repositories.*
- A ce jour, plus de 1400 patients inclus par les 3 sites participants (Tenon, HEGP, Bichat)  
*Up to now, more than 1400 patients enrolled at the 3 participating sites (Tenon, HEGP and Bichat academic hospitals)*

# Utilisation des méthodes de référence

## *Using Gold Standards whenever available...*

- DFG mesuré par clairance rénale du <sup>51</sup>Cr-EDTA

*Measured GFR : isotopic renal clearance of <sup>51</sup>Cr-EDTA*

» *J Am Soc Nephrol 2005, 16:763*

- Créatinine standardisée sur Cleveland Clinic Foundation puis IDMS

*Calibrated creatinine (to CCF then to IDMS)*

» *Ann Intern Med 2005, 142: 679*

- Dosage de PTH calibré sur l'IRMA Allegro / Nichols

*Calibrated PTH assay to IRMA Allegro / Nichols assay...*

» *J Am Soc Nephrol 2008, en revision*

- Calcium ionisé, ultrafiltrable et total (spectro d'absorption atomique)

*Ionized calcium, total and ultrafilterable calcium (atomic absorption)*

» *J Am Soc Nephrol 2008, sous presse*

- Rigidité et phénotype artériel par echotracking haute résolution

*High Definition Echotracking system for arterial stiffness*

» *Kidney Int 2006, 69: 350*

- Ostéodensitométrie 3 sites par absorptiométrie bi-photonique

*3-sites bone Dual X-ray densitometry*

# Guidelines KDIGO 2005

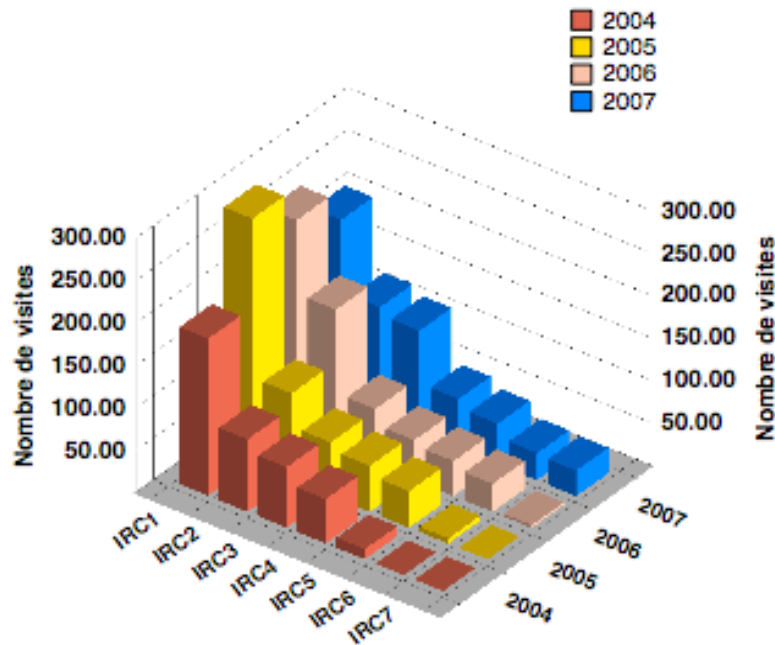
(Kidney Disease Improving Global Outcome)

Table 6. Clinical Circumstances in which Clearance Measurements May Be Necessary to Estimate GFR

Clinical Circumstances
Extremes of age and body size
Severe malnutrition or obesity
Diseases of skeletal muscle
Paraplegia or quadriplegia
Vegetarian diet
Rapidly changing kidney function
Prior to dosing drugs with significant toxicity that are excreted by the kidney
Prior to kidney donation
Clinical research projects with GFR as a primary outcome

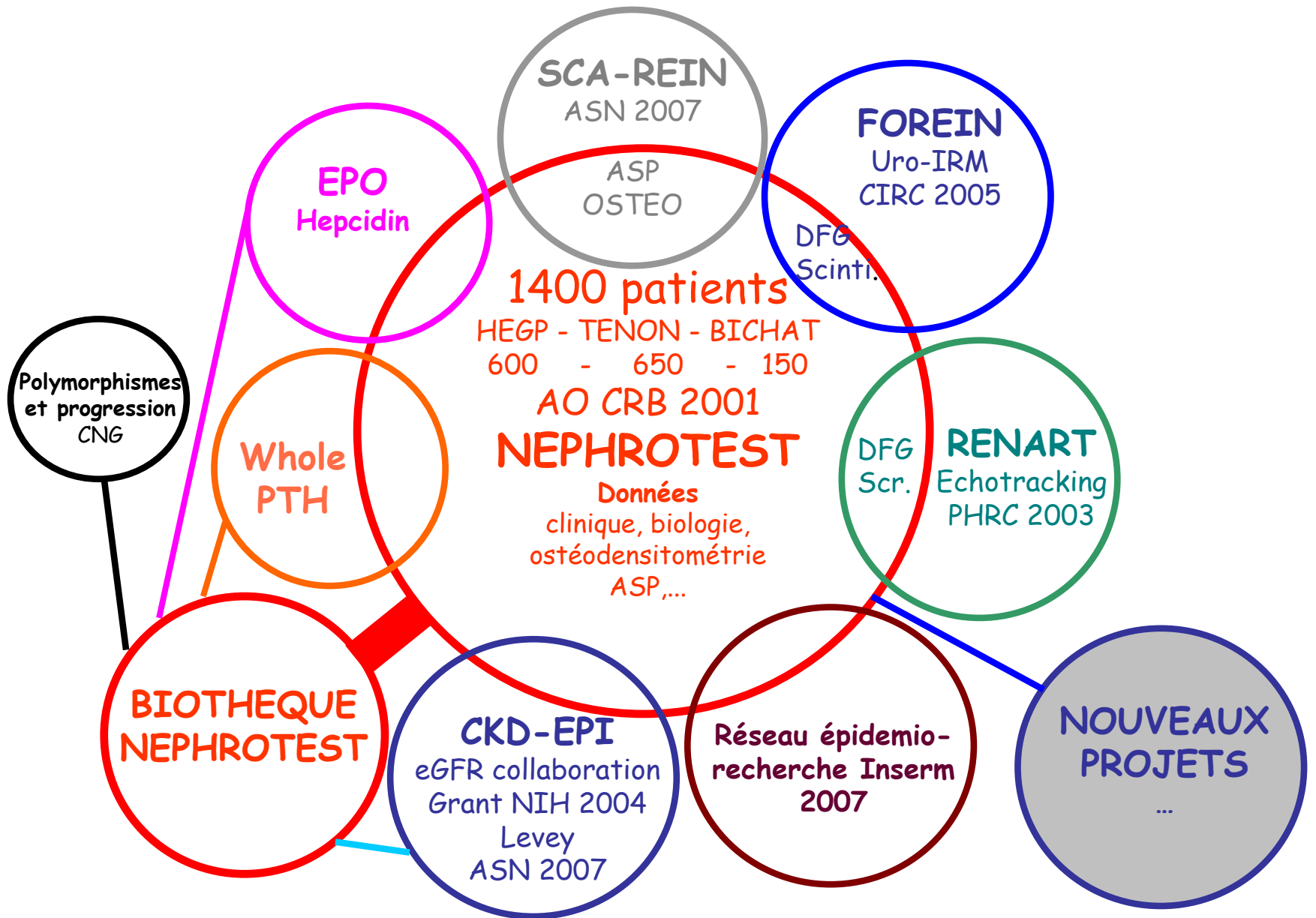
# Inclusions

- Patients MRC stades 2 à 5, non dialysés, non transplantés  
*CKD patients stages 2 to 5, not on dialysis, no kidney transplant recipients*
- Etude observationnelle, multicentrique, prospective  
*Observational, multicentric, prospective*
- Objectif à terme jusqu'à 3000 patients, et suivi jusqu'à 10 ans  
*Target: up to 3000 patients, up to 10 yr follow-up*



## Evolution clinique / Clinical outcomes

- Perdus de vue 4.5% (dont 3.2% par retrait volontaire)
- Exclusions 5% (principalement absence de MRC)
- IRT (HD, Tr) 18%
- Décédés 5%
- Total des sorties : 32%



**SCA-REIN**

ASN 2007

ASP  
OSTEO

**FOREIN**

Uro-IRM  
CIRC 2005

DFG  
Scinti.

**EPO**  
Heparidin

**1400 patients**

HEGP - TENON - BICHAT

600 - 650 - 150

AO CRB 2001

**NEPHROTEST**

Données

clinique, biologie,  
ostéodensitométrie  
ASP,...

DFG  
Scr. **RENART**  
Echotracking  
PHRC 2003

Whole  
PTH

Polymorphismes  
et progression  
CNG

**BIOTHEQUE  
NEPHROTEST**

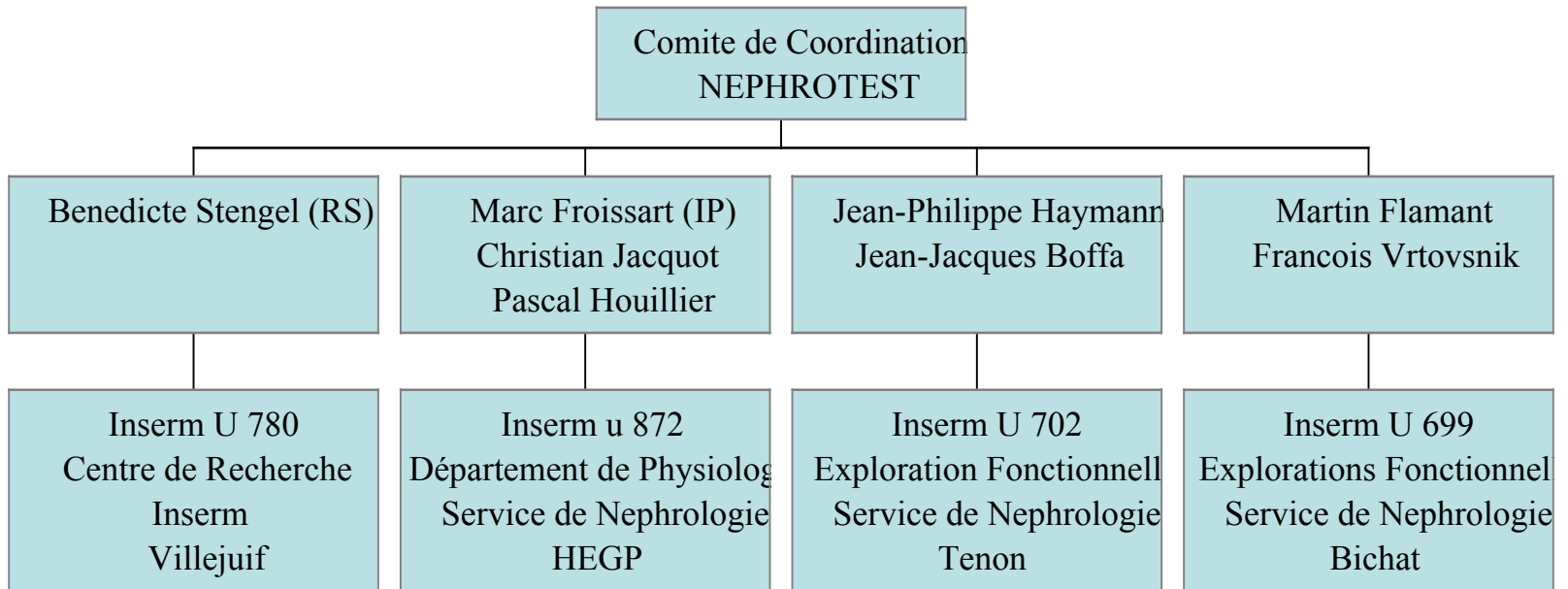
**CKD-EPI**

eGFR collaboration  
Grant NIH 2004  
Levey  
ASN 2007

Réseau épidémiologique-  
recherche Inserm  
2007

**NOUVEAUX  
PROJETS**  
...

# NEPHROTEST



# NEPHROTEST-2

**ADMA et  
progression**  
JJ Boffa

**Progression  
néphropathie  
à IgA**  
M Flamant

**Calpaines et  
progression**  
JP Haymann

**FGF-23 et  
progression**  
P Urena

**TGF $\alpha$ , voies  
EGF-R et  
progression**  
F Terzi

**1400  
patients inclus  
> 700 en file active**  
HEGP - TENON - BICHAT

**AO CRB 2001  
NEPHROTEST**

**Données**  
clinique, biologie, traitement  
DFG, DEXA, ASP,  
phénotype vasculaire

**Evaluation  
de la  
progression**  
M Froissart

**BIOTHEQUE  
NEPHROTEST**

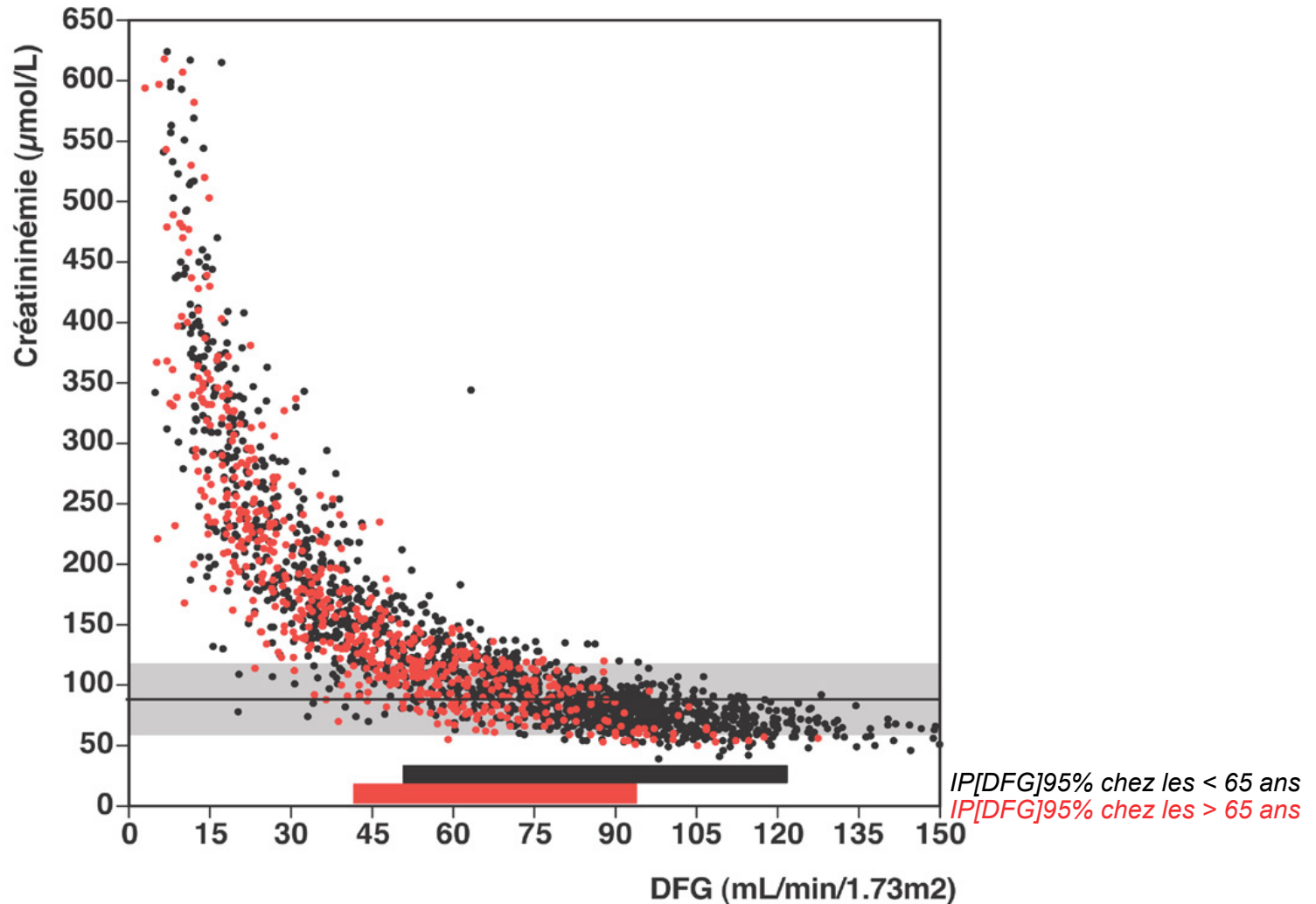
**CKD-EPI**  
collaboration  
NIH 2008  
Grant AS Levey  
M Froissart

**Réseau Recherche Clinique et  
en Santé des Populations**  
Inserm 2007  
B Stengel

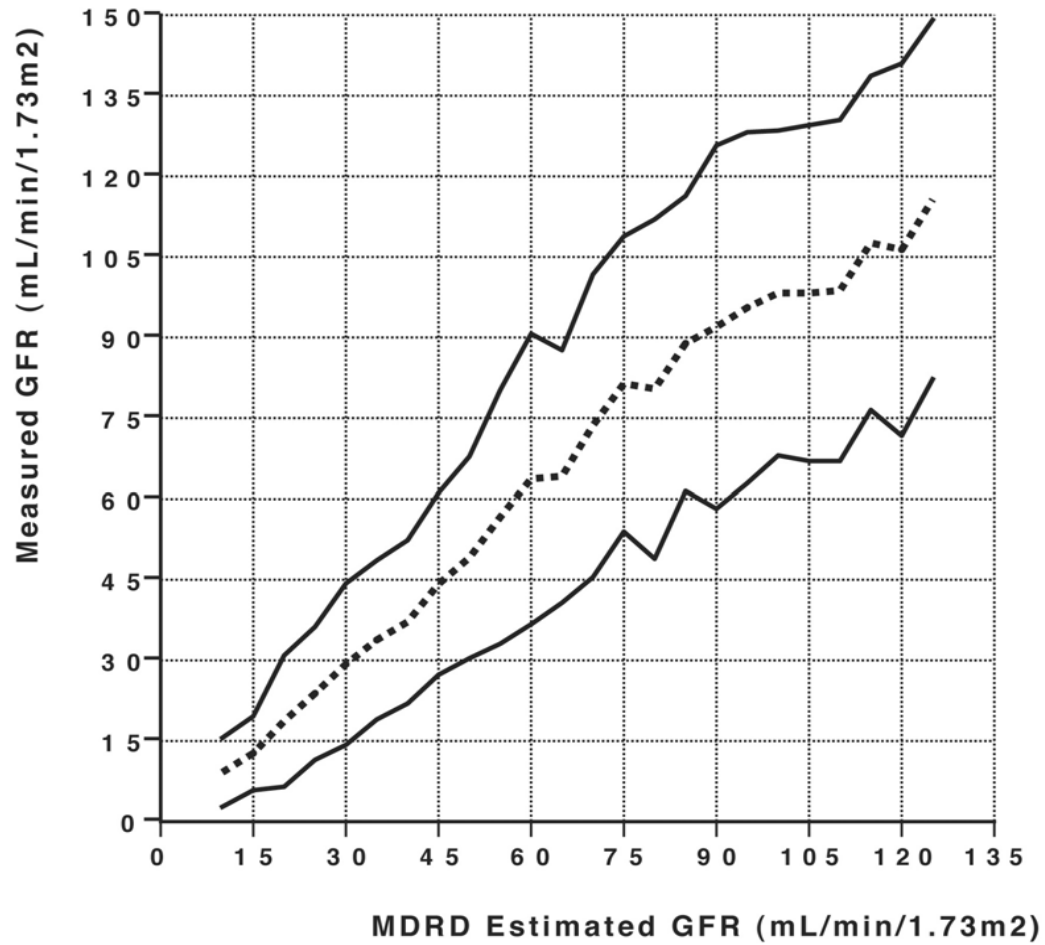
**Evaluation de la progression?**

**DFG estimé vs. DFG mesuré**

# GFR value for a 80 $\mu\text{M}$ (0.9 mg/dL) S Cr ?



# Prediction Interval for MDRD eGFR



# Patients and Methods

- Selected population to be analyzed:
  - CKD stages 2 to 4, enrolled from 2000 to 2004,
  - > 3 GFR measurements and > 2 years follow-up
- Patients characteristics: N=297
  - 57 +/- 15 yr; 71 % male;
  - Africans: 6%; Diabetics: 23%
  - BMI: <25 / 25-30 / >30 kg/m<sup>2</sup>: 46 / 35 / 19 %
- Kidney Pathology:
  - Vasc:27%; GN:20%; DKD:12%; TIN:12%; APKD:7%; Und:22%
- Functional status:
  - mGFR (m +/- sd): 36 +/-14 ml/min/1.73m<sup>2</sup>
  - Proteinuria (g/g creatinine) : <0,5 / [0,5-1,0[ / >1: 53 / 15 / 27%
  - RAS inhibition (ACEI, ARBs): 79%

# Statistical Analysis

- **Modelisation of CKD progression:**

  - Linearity hypothesis was verified

  - CKD progression slope was computed in each patient using a linear model

- **Comparison of progression slopes eGFR, 100/SCr vs mGFR**

- **MDRD IDMS Formula:**

  - $$\text{MDRD (mL/min/1.73m}^2) = 175 \times (\text{Scr [mg/dl]})^{-1.154} \times (\text{age [yr]})^{-0.203} \times (0.742 \text{ if Female}) \times (1.210 \text{ if Afro-American})$$

- **Cockcroft & Gault Equation:**

  - $$\text{CG(mL/min)} = ((140 - \text{age}) * \text{Weight(kg)} / \text{Scr [mg/dl]} * 0.72) * (0.85 \text{ if Female})$$

- **100/Créatinine** [mg/dl]

- **Analysis of factors associated with error (bias) in slope estimation (eGFR slope – mGFR slope)**

- **Potential impact on identification of factors associated with CKD progression**

## Bias and Accuracy of eGFR and 100/SCr vs mGFR (mL/min/yr)

	GFR Slope	Slope Bias	Accuracy			Residual variance
			ICCC	Error >30%	Error >50%	
N=297 pts	ml/min/yr (m +/- sd)	ml/min/yr (m +/- sd)				
<b>DFGm</b>	<b>-2.14 ± 3.40</b>	<i>Ref.</i>	<i>Ref.</i>	<i>Ref.</i>	<i>Ref.</i>	<b>15.21</b>
<b>MDRD</b>	<b>-1.25 ± 3,36</b>	<b>0.90±2.20</b>	<b>0.72</b>	<b>97</b>	<b>92</b>	<b>13.10</b>
<b>Cockcroft</b>	<b>-1.59 ± 3,37</b>	<b>0.62±2.22</b>	<b>0.73</b>	<b>95</b>	<b>93</b>	<b>12.20</b>
<b>100/SCr</b>	<b>-1.34 ± 4.15</b>	<b>0.80±2.86</b>	<b>0.68</b>	<b>95</b>	<b>92</b>	<b>18.75</b>

ICCC: Intra-Class Correlation Coefficient

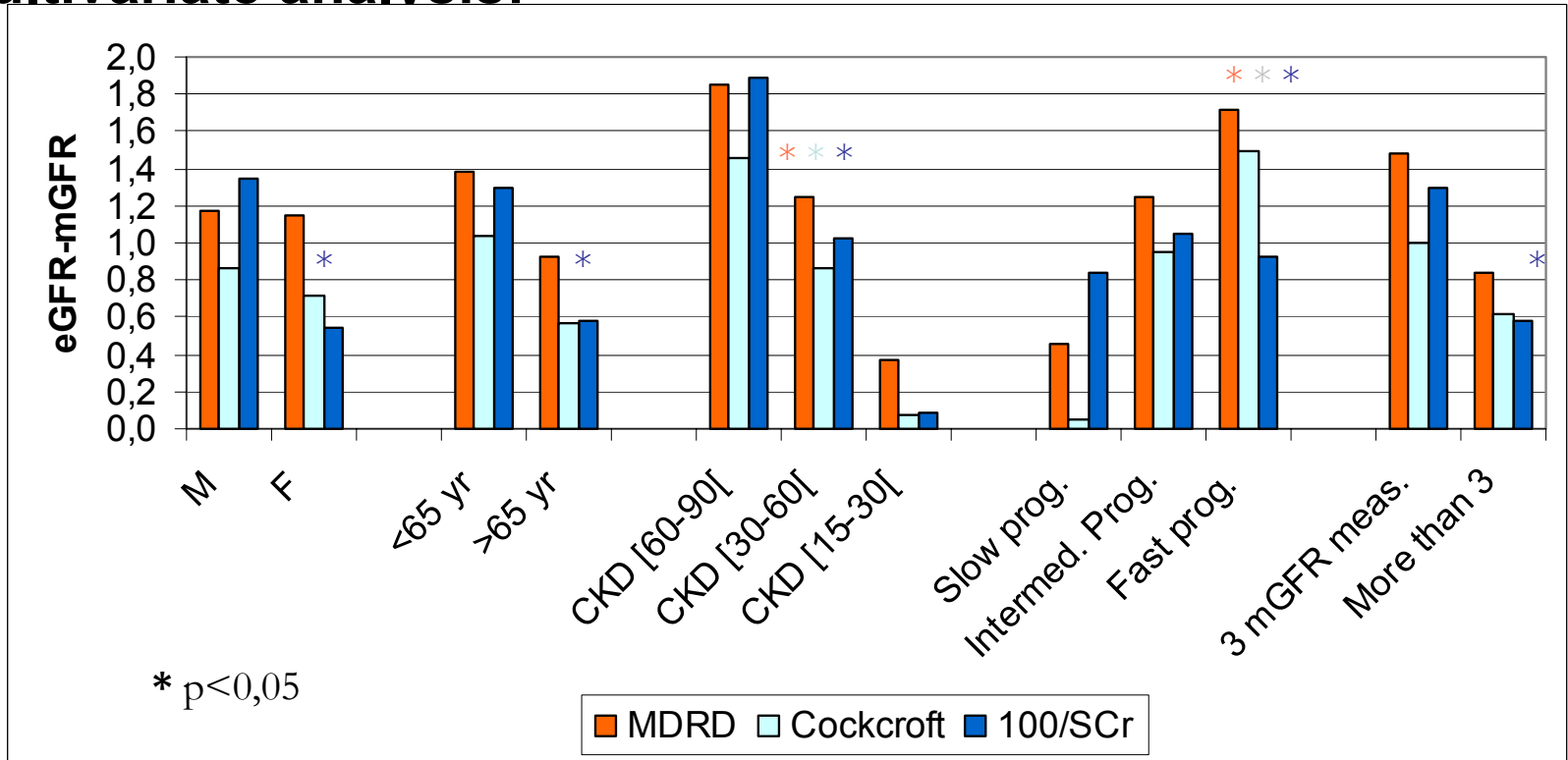
Bias: (eGFR-mGFR); (100/SCr-mGFR)

# Factors Associated with Bias

## Monovariate Analysis:

(eGFR; 100/SCr - mGFR) link to center, CKD stage, number of measurement and progression slope, gender, age...

## Multivariate analysis:



# Factors Associated to Progression

## Multivariate analysis

N= 280 patients

### Variables Inclusion

#### Gender:

Female

Male

#### Age:

Less than 65 yr

More than 65 yr

**MABP** (10 mmHg)

#### Proteinuria

<0,5 (g/g)

[0,5-1]

>1

**GFR** (10 ml/min)

## Slope of Renal function (ml/min/yr)

	mGFR	
	M+/- sd	p
Female	-2,14 (0,47)	
Male	-1,52 (0,41)	0,17
Less than 65 yr	-1,77 (0,46)	
More than 65 yr	-1,91 (0,40)	0,74
<b>MABP</b> (10 mmHg)	-0,15 (0,07)	0,04
<b>Proteinuria</b>		
<0,5 (g/g)	-1,10 (0,52)	
[0,5-1]	-1,91 (1,00)	
>1	-2,50 (0,27)	<0,01
<b>GFR</b> (10 ml/min)	-0,40 (0,10)	<0,01

Model adjustment for Center and RAS inhibition (Diabetes and BMI: NS)

## Slope of Renal Function (ml/min/yr)

N= 280 patients Variables Inclusion	mGFR		MDRD		Cockcroft	
	M+/- sd	p	M+/- sd	p	M+/- sd	p
<b>Gender:</b>						
Female	-2,14(0,47)		-1,07(0,47)		-1,47(0,45)	
Male	-1,52(0,41)	0,17	-0,42(0,41)	0,1	-0,70(0,40)	0,2
<b>Age:</b>						
Less than 65 yr	-1,77(0,46)		-0,41(0,46)		-0,80(0,45)	
More than 65 yr	-1,91(0,40)	0,74	-1,18(0,40)	0,1	-1,36(0,39)	0,2
<b>MABP</b> (10 mmHg)	-0,15(0,07)	0,04	-0,20(0,07)	<0,01	-0,20(0,07)	<0,01
<b>Proteinuria</b>						
<0,5 (g/g)	-1,10(0,52)		-0,32(0,51)		-0,72(0,5)	<0,01
[0,5-1]	-1,91(1,00)		-0,46(1,00)		-0,68(1,0)	
>1	-2,50(0,27)	<0,01	-1,46(0,28)	0,04	-1,86(0,27)	0,03
<b>GFR</b> (10 ml/mn)	-0,40(0,10)	<0,01	-0,10(0,10)	0,9	-0,15(0,12)	0,9

Model adjustment for Center and RAS inhibition (Diabetes and BMI: NS)

## Slope of Renal Function (ml/min/yr)

N= 280 patients Variables Inclusion	DFGm		MDRD		Cockcroft		100/SCr	
	M+/- sd	p	M+/- sd	p	M+/- sd	p	M+/- sd	p
<b>Gender:</b>								
Female	-2,14(0,47)		-1,07(0,47)		-1,47(0,45)		-1,63(0,62)	
Male	-1,52(0,41)	0,17	-0,42(0,41)	0,1	-0,70(0,40)	0,2	-0,19(0,50)	<0,01
<b>Age:</b>								
Less than 65 yr	-1,77(0,46)		-0,41(0,46)		-0,80(0,45)		-0,42(0,60)	
More than 65 yr	-1,91(0,40)	0,74	-1,18(0,40)	0,1	-1,36(0,39)	0,2	-1,14(0,52)	0,07
<b>MABP</b> (10 mmHg)	-0,15(0,07)	0,04	-0,20(0,07)	<0,01	-0,20(0,07)	<0,01	-0,30(0,01)	<0,01
<b>Proteinuria</b>								
<0,5 (g/g)	-1,10(0,52)		-0,32(0,51)		-0,72(0,5)	<0,01	-0,47(0,65)	
[0,5-1]	-1,91(1,00)		-0,46(1,00)		-0,68(1,0)		-0,50(1,29)	
>1	-2,50(0,27)	<0,01	-1,46(0,28)	0,04	-1,86(0,27)	0,03	-1,77(0,34)	0,06
<b>GFR</b> (10 ml/mn)	-0,40(0,10)	<0,01	-0,10(0,10)	0,9	-0,15(0,12)	0,9	0,02(0,10)	0,9

Model adjustment for Center and RAS inhibition (Diabetes and BMI: NS)

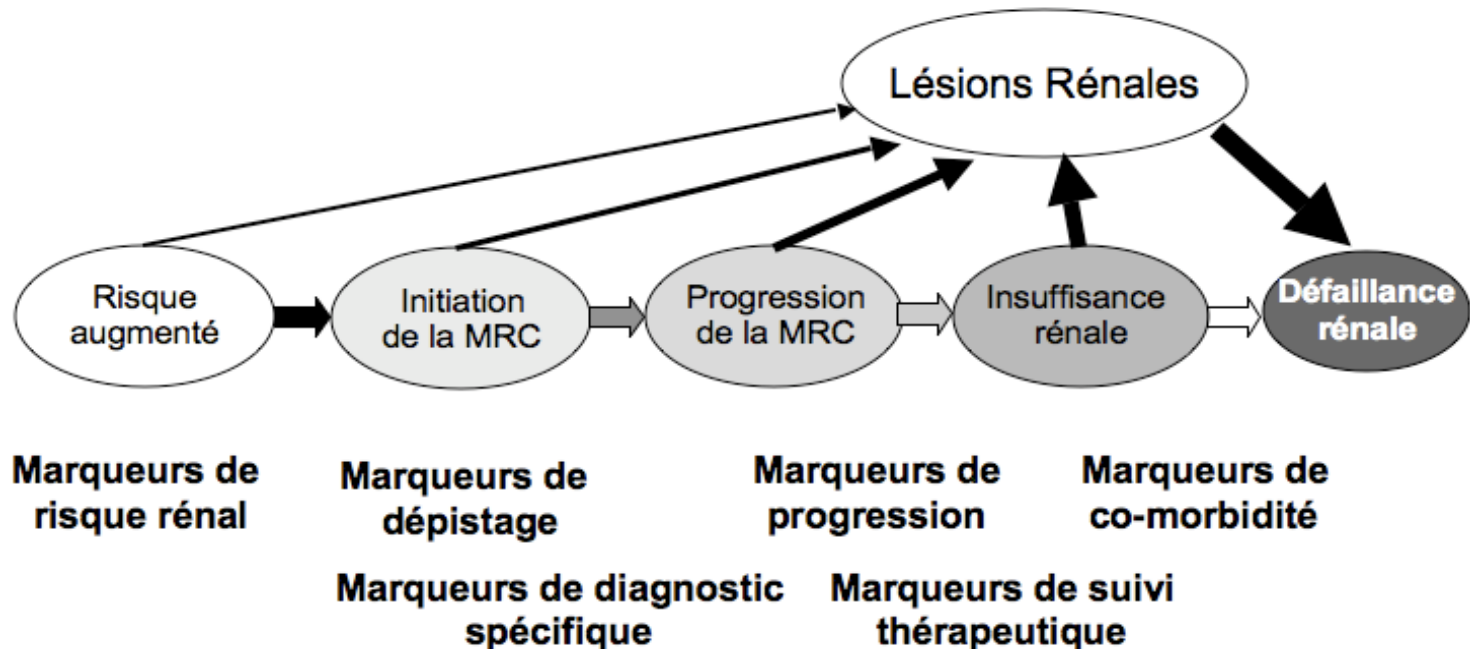
# Conséquences envisagées

## *Potential consequences*

- Défaut de sensibilité pour la détection de nouveaux biomarqueurs associés à la progression

*Lack of sensitivity for discovering new biomarkers associated to CKD progression*

*> Stevens LA, CJASN 2006, 1: 874.*



# Conséquences envisagées

## *Potential consequences*

- Importance dans l'établissement d'équations/scores de risque rénal

*May impair the development of renal risk scores*

*Taal MW, Kidney Int 2006, 70:1694.*

- Risque de perte de puissance pour les essais cliniques interventionnels sur la progression

*Risk of underpowered clinical trial with primary objective focused on CKD progression*

*Lely AT, CJASN 2008, 3: 41.*

- Surcoût des essais cliniques devant inclure plus de patients pour obtenir une même différence significative

*Higher costs for clinical trials in order to obtain a significant observed difference*

- Conséquences cliniques probablement faible pour un patient pris individuellement

*Low clinical impact for the management of individual patients*

# Interprétations et Perspectives

## *Discussion and Future developments*

- Le biais est inhérent au marqueur : la créatinine (baisse de production, augmentation relative de la sécrétion et sortie extrarénale)

*Bias is directly linked to creatinine metabolism (lower production in CKD, higher relative tubular secretion...)*

*Klahr S, N Engl J Med 1994, 330: 877.*

- Le biais est inhérent aux formules prédictives : rôle variable du temps de suivi intégré par la variable âge

*Bias is directly linked to age factor in predicting formulas driving a mandatory progression in relation to follow-up time interval*

- Place potentielle des nouveaux marqueurs et formules dans l'évaluation de la progression (Cystatine C ?)

*Potential effectiveness of new predicting formulas and markers (S Cystatin C?).*

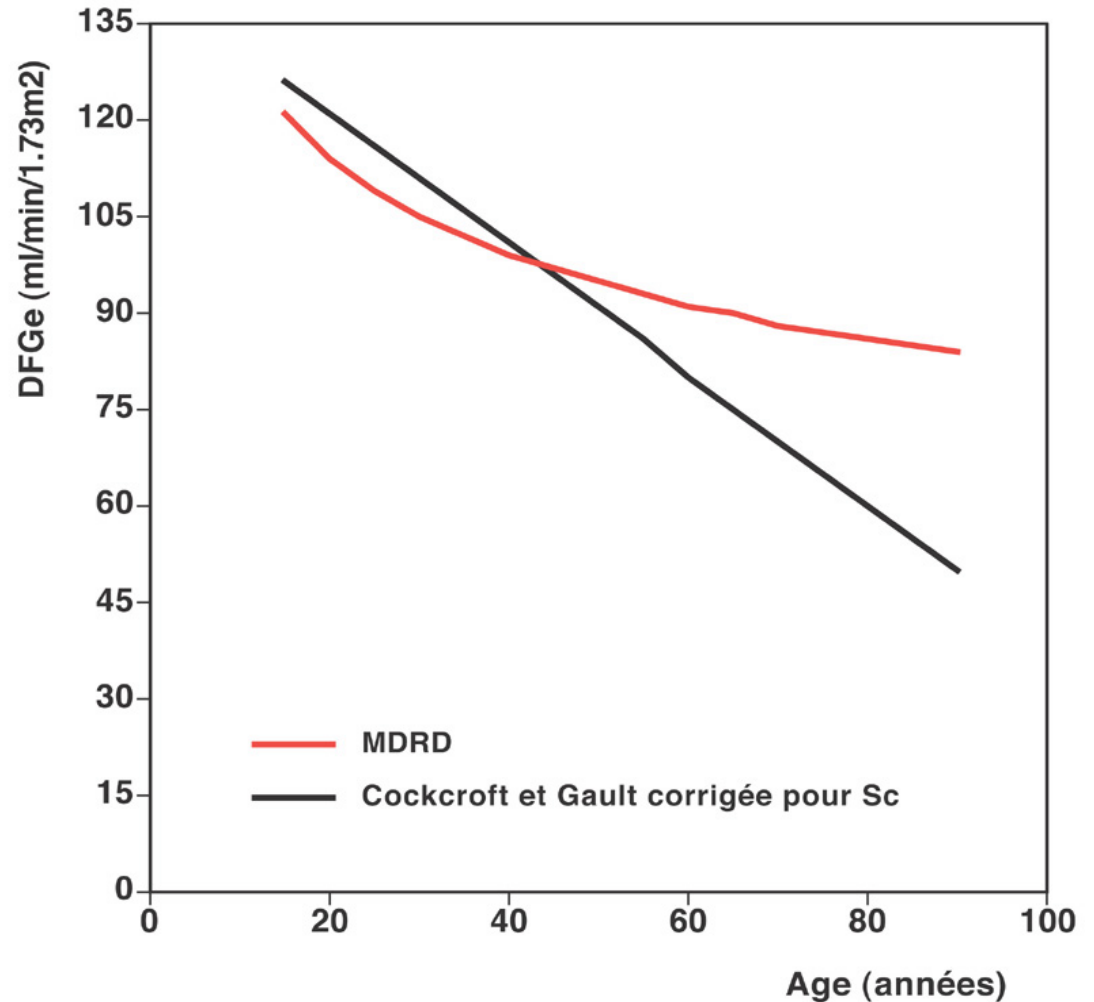
*Stevens LA, Am J Kidney Dis 2008, 3: 395.*

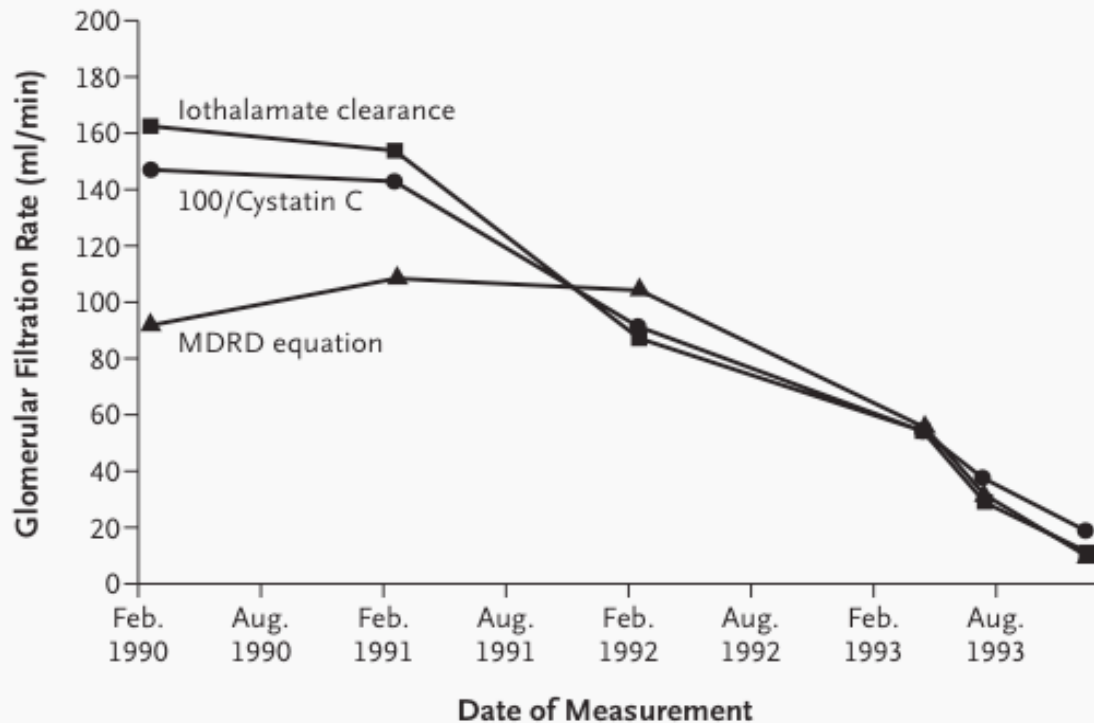


# Modélisation Cockcroft- Gault et MDRD simplifiée en fonction de l'âge

## Données :

- Age variable
- Créatininémie : **80  $\mu\text{M}$**
- Poids : 70 kg
- Taille : 1.75 m
- Sexe : masculin
- Caucasien





**Figure 1. Serial Determinations of Glomerular Filtration Rate by Measurement of Iothalamate Clearance and 100/Cystatin C and the Modification of Diet in Renal Disease Equation.**

100/Cystatin C is the reciprocal of cystatin C (in milligrams per liter) multiplied by 100; it is a commonly used transformation that approximates the glomerular filtration rate (in milliliters per minute).<sup>2</sup> MDRD denotes Modification of Diet in Renal Disease. (The figure is derived from data reported by Perkins et al. for a representative participant in the Diabetic Renal Disease Study.<sup>2</sup>)