

# Zvyšuje pantoprazol (a jiné inhibitory protonové pumpy) riziko progresse chronického onemocnění ledvin?

Pyne L, Smyth A, Molnar AO, et al. The effects of pantoprazole on kidney outcomes. *J Am Soc Nephrol* 2024 Apr 11. doi: 10.1681/ASN.0000000000000356. Epub ahead of print.

**KLÍČOVÁ SLOVA:** inhibitory protonové pumpy - pantoprazol - progresse chronického onemocnění ledvin - renální riziko - rychlost ztráty odhadované glomerulární filtrace

Inhibitory protonové pumpy (PPI) patří mezi nejčastěji předepisované léky<sup>1</sup> a jsou někdy užívány pacienty i bez vědomí ošetřujícího lékaře. Komentovaná studie je první randomizovanou kontrolovanou studií, která se zabývala dlouhodobou bezpečností léčby PPI.

Mezi možné nežádoucí účinky PPI patří pneumonie, ale také demence,<sup>2</sup> vyšší výskyt kardiovaskulárních příhod a vyšší mortalita.<sup>3</sup>

Observační studie ukázaly možné riziko nepříznivého vlivu inhibitorů protonové pumpy na vývoj funkce ledvin. Není jasné, jak je tento efekt významný a zda je kauzální. K možným renálním nežádoucím účinkům pozorovaným v observačních studiích patří akutní intersticiální nefritida, akutní poškození ledvin, chronické onemocnění ledvin (CKD) a chronické selhání ledvin.<sup>4</sup> Jako možné mechanismy poškození funkce ledvin při podávání PPI se zvažují zejména změny střevního mikrobiomu, oxidační stres, cévní kalcifikace a alergická intersticiální nefritida.

Studie COMPASS (Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies – NCT01776424) byla mezinárodní, multicentrická, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná klinická studie s dvojí randomizací (jednak ke kombinaci rivaroxaban 2,5 mg dvakrát denně + kyselina acetylsalicylová [ASA] 100 mg jednou denně, k rivaroxabanu 5 mg dvakrát denně nebo ASA 100 mg jednou denně, jednak k pantoprazolu 40 mg denně nebo placebo). Do studie byli zařazeni pacienti s ischemickou chorobou srdeční (ve věku 65 let a více, nebo pokud byli mladší 65 let, museli mít postižení alespoň dvou cévních řečišť nebo dva další rizikové faktory – kouření, diabetes mellitus, poruchu funkce ledvin a odhadovanou glomerulární filtraci [eGFR] < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, srdeční se-

lhání nebo non-lakunární ischemickou cévní mozkovou příhodu prodělanou před jedním měsícem a dříve) nebo ischemickou chorobou dolních končetin. Do studie nebyli zařazeni pacienti s vysokým rizikem krvácení, nedávnou cévní mozkovou příhodou nebo s anamnézou hemoragické cévní mozkové příhody, se srdečním selháním s ejekční frakcí < 30 % nebo klasifikací NYHA (New York Heart Association) III nebo IV, eGFR < 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> a také pacienti užívající duální antiagregaci a pacienti s jiným než kardiovaskulárním onemocněním se špatnou prognózou, s léčbou léky s vysokým rizikem interakcí a těhotné a kojící ženy.

Studie COMPASS (Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies – NCT01776424) primárně srovnávala vliv kombinace rivaroxaban + ASA se samotným rivaroxabanem a samotnou ASA na složený kardiovaskulární cílový ukazatel (mortalita z kardiovaskulárních příčin, cévní mozková příhoda, akutní infarkt myokardu) u pacientů se zvýšeným kardiovaskulárním rizikem. Primární výsledky studie COMPASS byly publikovány a v tomto textu se jimi nebudeme zabývat.<sup>5</sup>

Současně byli pacienti dosud neužívající PPI randomizováni k pantoprazolu vs. placebo s cílem zhodnotit výskyt nežádoucích gastrointestinálních účinků léčby. Z 27 395 pacientů randomizovaných do studie COMPASS bylo 9 797 pacientů z analýzy srovnávající pantoprazol a placebo vyřazeno, nejčastěji z toho důvodu, že investiční pokládali za nutné dlouhodobé podávání PPI.

Chronické onemocnění ledvin bylo prespecifikovaným bezpečnostním cílovým ukazatelem a ve studii nebylo prokázáno vyšší riziko nově vzniklého chronického onemocnění ledvin u pacientů léčených pantoprazolem ve srovnání s pacienty léčenými placebem (relativní riziko 1,17,

95% interval spolehlivosti 0,94–1,45,  $p = 0,15$ ). Pochybnosti ale budila velmi nízká incidence CKD (2,1 % u pacientů léčených pantoprazolem a 1,8 % u pacientů léčených placebem), která zřejmě souvisela se suboptimální definicí CKD pouze na základě eGFR, a reálná incidence CKD tak mohla být podhodnocena.

V komentované studii provedli autoři detailnější *post hoc* analýzu studie COMPASS. Ze 17 598 pacientů randomizovaných do studie jich bylo 8 791 léčeno pantoprazolem a 8 807 placebem. Primárním cílovým ukazatelem této analýzy byla rychlost změny odhadované glomerulární filtrace v průběhu zaslepené i následné otevřené části studie. Sekundárním cílovým ukazatelem byla incidence CKD, která byla definována jako trvalý pokles eGFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, akutní poškození ledvin (AKI) a nefritický či nefrotický syndrom.

Sekundární analýza vývoje eGFR v komentované studii nebyla předem specifikována v původním uspořádání studie COMPASS, které zahrnovalo pouze hodnocení incidentního CKD, AKI, akutní nefritidy a nefrotického syndromu. Odhadovaná glomerulární filtrace byla hodnocena před vstupem do studie, po jednom měsíci a pak regulérně každých šest měsíců po dobu tří let.

Hlavním cílovým ukazatelem („endpointem“) této *post hoc* analýzy byla rychlost ztráty odhadované glomerulární filtrace kalkulovaná jako rozdíl mezi vstupní eGFR a eGFR při vstupu do otevřené části studie dělená dobou mezi oběma odhady. Sekundárními cílovými ukazateli bylo incidentní CKD, které bylo definováno jako eGFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> při vstupu do otevřené části studie nebo CKD jako důvod pro vyřazení z otevřené fáze studie (eGFR < 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) nebo nová diagnóza CKD nebo úmrtí v důsledku selhání ledvin kdykoli v průběhu studie. Celkem 9 218 ze 17 598 pacientů randomizovaných k pantoprazolu nebo placebo vstoupilo do otevřené fáze studie, u 227 z těchto pacientů nebyla k dispozici eGFR v době otevřené fáze studie a byli z tohoto hodnocení vyřazeni. Průměrná doba sledování pacientů

představovala 3,3 roku. Větev s rivaroxabanem byla díky prokázané účinnosti předčasně zastavena po 23 měsících.

Vstupní eGFR před zahájením randomizované studie a eGFR v době vstupu do otevřené části studie byla k dispozici u 8 991 pacientů a tito pacienti tvořili populaci, u které byla hodnocena rychlost změny eGFR. Průměrný věk těchto pacientů dosahoval 67 let, 22 % z nich byly ženy, průměrná vstupní eGFR byla 75 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

V placebové větvi se eGFR snížila ze 75,2 na 70,6 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, což znamenalo průměrnou rychlost ztráty eGFR –1,41 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, zatímco u pacientů léčených pantoprazolem klesla eGFR ze 74,8 na 69,6 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, což znamenalo průměrný pokles eGFR –1,64 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. I po korekci na další proměnné byl rozdíl 0,27 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> mezi oběma větvemi statisticky významný.

Průměrná rychlost ztráty eGFR činila v placebové větvi –1,41 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> a u pacientů léčených pantoprazolem –1,64 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Rozdíl 0,27 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> byl statisticky významný. Relativní riziko CKD bylo u pacientů léčených pantoprazolem 1,11 (rozdíl nebyl statisticky významný) a relativní riziko AKI 0,89 (rozdíl nevýznamný). Klinický význam rozdílu v eGFR u pacientů léčených pantoprazolem a placebem ale zůstává nejistý.

Celkově došlo v průběhu studie k vývoji nově vzniklého (incidentního) CKD u 1 352 pacientů, z toho u 646 pacientů v placebové větvi a u 706 pacientů ve větvi léčené pantoprazolem (relativní riziko 1,11, interval spolehlivosti 0,98–1,25, statisticky nevýznamné). U pacientů léčených pantoprazolem nebylo zjištěno vyšší riziko poklesu eGFR o alespoň 40 % (relativní riziko ve srovnání s placebem bylo 1,03, interval spolehlivosti 0,81–1,32). Rozdíl nebyl zaznamenán ani ve výskytu AKI (relativní riziko 0,89, interval spolehlivosti 0,65–1,21). Akutní intersticiální nefritida se vyskytla pouze u jednoho pacienta léčeného pantoprazolem a u žádného pacienta na placebo, nefrotický syndrom se vyskytl u čtyř pacientů léčených pantoprazolem a jednoho pacienta na placebo.

## KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc., FASN, FERA

Komentovaná *post hoc* analýza studie COMPASS tedy prokázala nepříznivý vliv pantoprazolu na rychlost ztráty renální funkce, rozdíl dosahoval 0,27 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>/rok v neprospěch pantoprazolu, glomerulární filtrace klesala u pacientů léčených pantoprazolem přibližně 1,2krát rychleji než u pacientů na placebo.

Post hoc analýza dat ze studie COMPASS je tedy v zásadě v souladu s observačními studiemi,<sup>4</sup> které ukázaly asociaci mezi užíváním PPI a negativní renální prognózou. Hlavním přínosem komentované studie je potvrzení tohoto nálezu na základě kvalitnějších dat z randomizované studie a také odhad rozsahu tohoto nepříznivého efektu, který se zdá být marginální a je

pravděpodobně jen málo klinicky významný. Pacienti s jasnou indikací pro dlouhodobou léčbu PPI, např. s gastroezofageálním refluxem a nízkým rizikem progresu CKD, se tak nemusí této léčby, která zlepšuje kvalitu jejich života a v případě Barrettova jícnu snižuje i mortalitu,<sup>6</sup> obávat. Na druhé straně u pacientů bez jasné indikace k chronické léčbě PPI a s vysokým rizikem progresu CKD a rychlou ztrátou eGFR může být i relativně malý negativní účinek PPI klinicky významný a tato léčba by měla být vysazena.

Odhad renálního rizika chronického užívání PPI v reálném životě je nejistý, protože nevíme, zda např. u pacientů s významně vyšším renálním rizikem, než měli pacienti ve studii

COMPASS, zůstává podobný absolutní nebo relativní účinek PPI. U pacientů se ztrátou eGFR 5 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>/rok by tak mohly PPI zvýšit rychlost ztráty eGFR o stejnou (a málo významnou) absolutní hodnotu jako u pacientů se ztrátou eGFR 1,41 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>/rok ve studii COMPASS, tedy na 5,27 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>/rok, nebo by mohla být rychlost zvýšena podobně jako ve studii COMPASS relativně 1,22krát, což by v této situaci znamenalo zvýšení rychlosti ztráty eGFR jistě významně na 6 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>/rok. V tomto případě by byl negativní efekt PPI řádově srovnatelný s pozitivním efektem inhibice renin-angiotenzinového systému (RAS).<sup>7</sup>

Ve studii COMPASS měla podskupina pacientů s ischemickou chorobou dolních končetin větší rychlost ztráty eGFR než pacienti s ischemickou chorobou srdeční a u těchto pacientů byl také zaznamenán větší efekt pantoprazolu, což by svědčilo pro relativní efekt PPI s větším absolutním efektem na ztrátu eGFR u pacientů s větší rychlostí ztráty eGFR před zahájením léčby PPI.

Hlavním přínosem komentované studie je charakter studie (randomizovaná kontrolovaná studie), velikost studované populace a délka sledování pacientů. Bylo ukázáno, že rychlost ztráty eGFR těsně koreluje s rizikem např. zdvojnásobení koncentrace kreatininu v séru.<sup>7</sup>

Limitací komentované studie je, že jde o post hoc analýzu, která v dané podobě nebyla specifikována předem. Není

také jisté, zda byly adekvátně zhodnoceny všechny další potenciální faktory ovlivňující změnu eGFR u pacientů léčených PPI. Ve studii mohlo být i selektivní ovlivnění způsobené tím, že do otevřené části studie pravděpodobně vstupovali častěji pacienti v lepším klinickém stavu, otevřená část studie ale trvala ve srovnání se zaslepenou částí mnohem kratší dobu.

Ve studii COMPASS byli pacienti s nízkým renálním rizikem, a proto bylo sice možno prokázat mezi pacienty léčenými pantoprazolem a placebem rozdíly v rychlosti ztráty eGFR, ale nikoli např. v 40% poklesu eGFR, protože takový pokles se ve studii vyskytl jen vzácně. Efekt PPI na AKI rovněž nebylo možno prokázat vzhledem k nízkému výskytu AKI, pravděpodobně však není klinicky významný.

Post hoc analýza studie COMPASS tedy potvrdila v observačních studiích pozorovaný negativní vliv PPI na rychlost ztráty renální funkce. Tento efekt je zřejmě málo klinicky významný u pacientů s nízkým renálním rizikem, ale může být důležitý u pacientů, kteří mají renální riziko vysoké. U těchto pacientů by měla být nutnost chronického podávání PPI pečlivě zvážena.

Renální riziko PPI by jistě nemělo být důvodem, aby PPI nebyli léčeni pacienti s Barrettovým jícnem, peptickým vředem nebo s infekcí *Helicobacter pylori*. U pacientů léčených PPI dlouhodobě je jistě vhodná opakovaná monitorace renální funkce, která může pomoci vyhnout se zbytečné progresi CKD.

### LITERATURA

1. Nguyen PV, Tamaz R. Inappropriate Prescription of Proton Pump Inhibitors in a Community Setting. *Can J Hosp Pharm* 2018;71:267–271.
2. Gomm W, von Holt K, Thomé F, et al. Association of Proton Pump Inhibitors With Risk of Dementia: A Pharmacoepidemiological Claims Data Analysis. *JAMA Neurol* 2016;73:410–416.
3. Melloni C, Washam JB, Jones WS, et al. Conflicting results between randomized trials and observational studies on the impact of proton pump inhibitors on cardiovascular events when coadministered with dual antiplatelet therapy: systematic review. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2015;8:47–55.
4. Lazarus B, Chen Y, Wilson FP, et al. Proton Pump Inhibitor Use and the Risk of Chronic Kidney Disease. *JAMA Intern Med* 2016;176:238–246.
5. Moayyedi P, Eikelboom JW, Bosch J, et al. Pantoprazole to Prevent Gastrointestinal Events in Patients Receiving Rivaroxaban and/or Aspirin in a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Gastroenterology* 2019;157:403.e5–412.e5.
6. Jankowski JAZ, de Caestecker J, Love SB, et al. Esomeprazole and aspirin in Barrett's oesophagus (AsPECT): a randomised factorial trial. *Lancet* 2018;392:400–408.
7. Inker LA, Heerspink HJL, Tighiouart H, et al. GFR Slope as a Surrogate End Point for Kidney Disease Progression in Clinical Trials: A Meta-Analysis of Treatment Effects of Randomized Controlled Trials. *J Am Soc Nephrol* 2019;30:1735–1745.