

Koncentrace IL-6 v dialyzátu predikuje zvyšování peritoneálního transportu u pacientů léčených peritoneální dialýzou

Cho Y, Johnson DW, Vesey DA, Hawley CM, Pascoe EM, Clarke M, Topley N. Dialysate interleukin-6 predicts increasing peritoneal solute transport rate in incident peritoneal dialysis patients. *BMC Nephrology* 2014;15:8

Interleukin 6 (IL-6) je cytokin s klíčovou úlohou v mnoha imunitních procesech. Mezoteliální buňky peritonea, které představují první linii kontaktu s dialyzačním roztokem napouštěným do peritoneální dutiny i první linii obrany proti infekci, secernují IL-6 po stimulaci ve velkých kvantech. IL-6 reflektuje chronický mikrozánět v peritoneální dutině a jako takový se užívá jako marker biokompatibility peritoneálních dialyzačních roztoků.

Předkládaná studie si vytkla za cíl zjistit trend intraperitoneální koncentrace a „appearance rate“ (AR) IL-6 v závislosti na typu peritoneálního dialyzačního roztoku (biokompatibilní vs. standardní), vztah IL-6 k peritoneálnímu transportu a možnost využití IL-6 k predikci peritonitidy.

Metodika: Pro studii byla využita data pacientů ze studie balANZ (Johnson, 2012). Byli do ní nově zařazeni dospělí pacienti léčení peritoneální dialýzou (PD), zahájenou v předchozích 90 dnech, kteří měli reziduální glomerulární filtraci > 5 ml/min/1,73 m², diurézu alespoň 400 ml/d a byli sledováni alespoň 24 měsíců. Do větve s biokompatibilním roztokem (Balance) bylo zařazeno 42 pacientů, do větve se standardním roztokem (Stay Safe) 46 pacientů. Jako klinické výsledky byly sledovány: 1) peritoneální transport definovaný jako poměr kreatininu v dialyzátu a plazmě (D/P) ve 4. hodině PET, 2) epizody peritonitidy asociované s peritoneální dialýzou v průběhu studie.

Výsledky: Obě skupiny byly dobře srovnatelné co do vstupních charakteristik kromě vyšší ultrafiltrace v kontrolní skupině (se standardními roztoky) (1 050 ml vs. 800 ml; $p = 0,03$) a nižšího peritoneálního transportu ve skupině léčené standardními roztoky (0,64 vs. 0,67; $p = 0,006$).

Trend nárůstu koncentrace IL-6 v dialyzátu: V průběhu studie došlo k signifikantnímu zvýšení koncentrace IL-6 v dia-

lyzátu jak u biokompatibilního, tak u standardního roztoku, trajektorie pro oba typy roztoku byla tedy podobná. Doba léčeni PD zůstala významným a nezávislým prediktorem IL-6 i tehdy, pokud byl typ užívaného PD roztoku přidán do modelu víceúrovňové lineární regrese. Změna koncentrace IL-6 oproti vstupní hodnotě byla se vstupní koncentrací IL-6 asociována negativně (koef. $-0,88$; $p < 0,001$). Koncentrace IL-6 v dialyzátu nebyly ovlivněny poklesem reziduální renální funkce. Jestliže byla analýza provedena u podskupin pacientů, kteří neměli žádnou epizodu peritonitidy, výsledky se nezměnily. Pokud byl užit parametr AR IL-6 (appearance rate, viz výše) místo IL-6, výsledky se také nezměnily.

IL-6 jako prediktor peritoneálního transportu: Změna peritoneálního transportu byla významně vyšší u pacientů s vysokými hodnotami IL-6 ($p = 0,004$), u pacientů léčených standardními PD roztoky ($p = 0,005$) a u pacientů léčených PD delší dobu ($p < 0,001$). Dvousměrná interakce mezi dobou léčeni PD a typem PD roztoku byla významná ($p = 0,007$), takže pacienti, kteří dostávali konvenční roztoky, měli vyšší nárůst peritoneálního transportu, zatímco pacienti na biokompatibilních roztocích si udrželi relativně stabilní peritoneální transport dlouhodobě.

Vstupní koncentrace IL-6 jako prediktor peritonitidy: V průběhu studie došlo ke vzniku 46 epizod peritonitidy u 29 pacientů (u pěti s biokompatibilními a u 24 se standardními PD roztoky). Incidence peritonitidy vyjádřená jako počet epizod na pacienta a rok léčeni byla celkově 0,27 (95% interval spolehlivosti [IS] 0,19–0,36), v biokompatibilní skupině 0,1 (95% IS 0,04–0,20) a v kontrolní skupině 0,41 (95% IS 0,39–0,56). Většina pacientů prodělala první epizodu peritonitidy v průběhu prvních 12 měsíců studie (77,8 %). Vstupní hodnota IL-6 v dialyzátu se mezi pacienty, kteří prodělali peritonitidu a kteří ji neprodělali, nelišila (7,87 vs. 5,75 pg/ml; $p = 0,15$). Užití standardních PD roztoků bylo spojeno s významně kratší dobou do vzniku první peritonitidy ($p = 0,001$), vstupní koncentrace IL-6 v dialyzátu nikoli.

Závěrem: Koncentrace IL-6 v dialyzátu s dobou léčeni peritoneální dialýzou stoupaly a byly signifikantním, nezávislým prediktorem rychlosti peritoneálního transportu. Typ dialyzačního roztoku neměl vliv na koncentrace IL-6 v dialyzátu. Prediktorem kratší doby do vzniku první epizody peritonitidy bylo užití konvenčních PD roztoků, nikoli vstupní koncentrace IL-6. Užití biokompatibilních roztoků sice nemělo vliv na koncentrace IL-6, ale zabránilo zvýšení rychlosti peritoneálního transportu, ke kterému došlo pouze při užití standardních roztoků. Doba do první epizody peritonitidy byla významně nižší při užití biokompatibilních PD roztoků.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Sylvie Opatrná, Ph.D.

Prezentovaná studie je jedna z největších, které dlouhodobě zkoumaly IL-6 jako prediktor klinických výsledků (v případě této studie rychlost peritoneálního transportu a riziko vzniku peritonitidy) a jako ukazatel biokompatibility peritoneálních dialyzačních roztoků.

Je doloženou a obecně přijatou skutečností, že s postupem doby se rychlost peritoneálního transportu zvyšuje, což vede ke snižování a někdy až k selhání ultrafiltrační schopnosti peritonea jako dialyzační membrány. V této studii bylo zvýšení peritoneálního transportu predikováno jak koncentrací IL-6 v dialyzátu při vstupním vyšetření, tak užitím konvenčních dialyzačních roztoků.

V minulosti bylo již provedeno několik studií, které se snažily osvětlit možný vztah mezi systémovou a intraperitoneální koncentrací IL-6 a rychlostí peritoneálního transportu. V zásadě všechny dospěly k tomu, že rychlost peritoneálního transportu koreluje s koncentrací IL-6 v dialyzátu, některé navíc zjistily korelaci peritoneálního transportu a systémového zánětu.

Pecoits-Filho (2002) prokázal, že pacienti s rychlým peritoneálním transportem mají vyšší koncentrace IL-6 jak v dialyzátu, tak v plazmě, a dále že mezi peritoneálním transportem a koncentracemi IL-6 v dialyzátu i plazmě těchto pacientů existuje úzká korelace. Ve své další práci, jednoleté prospektivní observační studii (Pecoits-Filho, 2006), pak zjistil, že intraperitoneální i systémový mikrozánět posuzovaný podle IL-6 narůstá a koreluje s rychlostí peritoneálního transportu. Výsledky této studie mohou být do určité míry zkráceny tím, že zahrnuje i pacienty, kteří prodělali peritonitidu, což vede ke zvýšení IL-6 na několik měsíců samo o sobě (Lai, 2000). Kromě toho byla studie provedena pouze s konvenčními peritoneálními dialyzačními roztoky. Oproti tomu stojí výsledky další studie, kde s charakteristikami peritoneálního transportu korelovaly pouze koncentrace IL-6 v dialyzátu, nikoli v plazmě (Cho, 2010; Rodrigues, 2007).

Prezentovaná studie se od výše uvedených liší delším trváním (24 měsíců). Kromě toho zjistila, že již při vstupním vyšetření lze dle hodnoty IL-6 odhadnout, jak rychle se bude peritoneální transport zvyšovat. Studie navíc potvrzuje, že při užití biokompatibilních roztoků nedochází k tak rychlému narůstání peritoneálního transportu, což je v soulase i se studií Johnsona (Johnson, 2012). Toto zjištění dává naději lékařům i pacientům, že biokompatibilní roztoky oddálí poškození peritonea, oddálí poruchu a selhání ultrafiltrační schopnosti peritonea a umožní delší a bezproblémové fungování peritoneální dialýzy.

Skutečnost, že koncentrace IL-6 v dialyzátu se v prospektivní studii trvající 24 měsíců s opakovanými měřeními výrazně nelišila u konvenčních a biokompatibilních peritoneálních dialyzačních roztoků, a to ani po vyloučení pacientů, kteří prodělali peritonitidu, zpochybňuje IL-6 jako marker biokompatibility peritoneálních dialyzačních roztoků. Souhlasí to s naší studií z roku 2010 (Opatrná, 2010), kdy jsme na základě jednorocního sledování systému IL-6 (tedy IL-6 a jeho solubilních receptorů gp130 a IL-6sR v dialyzátu biokompatibilních roztoků) dospěli k závěru, že izolované stanovování IL-6 pro hodnocení je biokompatibility peritoneálních dialyzačních roztoků problematické. Přitom stanovení IL-6 jako markeru pokračujícího intraperitoneálního zánětu nechybělo v protokolu snad žádné studie, která biokompatibilitu nových peritoneálních dialyzačních roztoků testovala. Tento postup bude nutno přehodnotit.

Literatura
Cho JH, Hur IK, Kim CHD, et al. Impact of systemic and local peritoneal inflammation on peritoneal solute transport rate in new peritoneal dialysis patients: a 1-year prospective study. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:1964–1973.
Johnson DW, Brown FG, Clarke M, et al. Effects of biocompatible versus standard fluid on peritoneal dialysis outcomes. *J Am Soc Nephrol* 2012;23:1097–1107.
Lai KN, Lai KB, Lam CW, et al. Changes of cytokine profiles during peritonitis in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* 2000;35:644–652.
Opatrná S, Lysák D, Trefil L, et al. Intraperitoneal IL-6 signaling in incident patients treated with icodextrin and glucose bicarbonate/lactate-based peritoneal dialysis solutions.
Pecoits-Filho R, Araujo MR, Lindholm B, et al. Plasma and dialysate IL-6 and VEGF concentrations are associated with high peritoneal solute transport rate. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:1480–1486.
Pecoits-Filho R, Carvalho MJ, Stenvinkel P, et al. Systemic and intraperitoneal interleukin-6 system during the first year of peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 2006;26:53–56.
Rodrigues AS, Martins M, Korevaar JC, et al. Evaluation of peritoneal transport and membrane status in peritoneal dialysis: focus on incident fast transporters. *Am J Nephrol* 2007;27:84–91.