



I. Online Kerekasztal

KLINIKAI GYÓGYSZERÉSZI SZOLGÁLAT

ALAPJAI II.

(vesefunkció, májfunkció,
laborparaméterek)

Keller Nóra¹, Szalai Gábor²

¹ SZTE SZAKK Központi Gyógyszertár

² SZTE Oktató Kórháza Kiskunhalasi Semmelweis Kórház

2022.09.14.

Heveny vesekárosodás fogalma

A veseműködés órák vagy esetleg egy-két nap alatt kialakult romlását, melynek számos káros következménye ismert (Ostermann és Joannidis 2016)

- a keringő kreatinin szintjének hirtelen emelkedése
- a GFR gyors csökkenése jelez
- az esetek egy részében gyorsan kialakulhat az oliguria vagy anuria.

Heveny vesekárosodás fogalma

1. **2002 RIFLE kritériumok:** első egyéges meghatározás

- felölelte a vesekárosodás teljes spektrumát az enyhe kreatinin emelkedéssel járó veseelégtelenségtől a vesepótló kezelést igénylő súlyos kórképekig
- sem a klinikum, sem a tudományos kutatás igényeit nem elégítette ki maradéktalanul

2. **2007 AKIN kritériumrendszer:** szenzitivitás javítása céljából

- nem heveny veseelégtelenségről, hanem heveny vesekárosodásról (AKI) beszélünk (Mehta és mtsai 2007)
- figyelembe veszi a szérum kreatinin koncentráció abszolút és százalékos formában kifejezett emelkedését is, ezáltal kiküszöböli a nem, a tápláltság, az izomtömeg, és a testtömegindex okozta egyéni eltéréseket

3. **Pittsburgi Egyetem elemzése:**

- AKI az esetek egyharmadában nem kórházban alakul ki és számos alkalommal felderítetlen marad, ezért a

4. **2012 KDIGO** (Kidney Disease Improving Global Outcomes) **klasszifikáció**

- RIFLE és az AKIN kritériumrendszer összevonásából

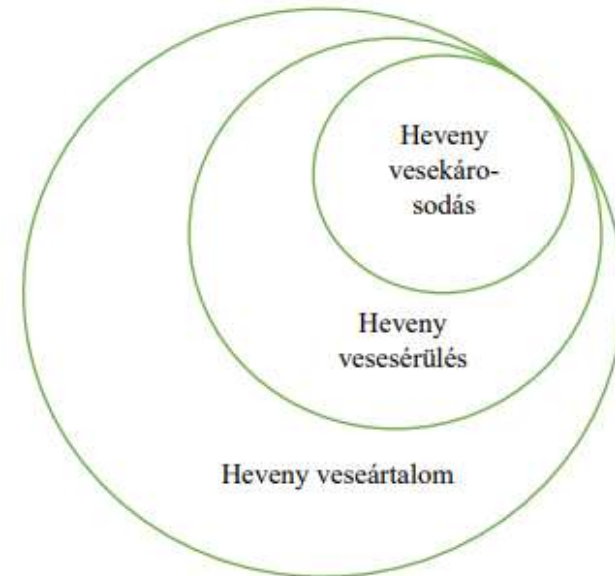
Bazális kreatininszint: A legszélesebb körben a kórházi felvételt 7-365 nappal megelőzően mért átlagos (és nem a legalacsonyabb) szérum kreatininszintet fogadják el (Siew és mtsai 2010; Gaião és Cruz 2010; Siew és mtsai 2012).

A veseműködés heveny romlásának stádiumai

A diagnózishoz használt laboratóriumi paraméter (Se kr konc.), és a klinikai jel (vizeletelválasztás csökkenése) is kontinuos változó → a veseműködés romlása egy folyamat.

Ennek a folyamatnak állomásai: (Ichai és mtsai 2016):

- **Heveny veseártalom** (acute kidney attack):
a vese sérülésével fenyegető kórállapot
(szepszis, nagy sebészeti beavatkozás,
nefrotoxikus anyagok beadása stb.)
- **Heveny vesesérülés** (acute kidney damage):
szövettanilag vagy érzékeny biomarkerekkel
kimutatható ugyan a vese sérülése, de nem okoz
változást a vesefunkciós paraméterekben.
- **Heveny vesekárosodás** (acute kidney injury):
a GFR csökkenése miatt a vese képtelen a szervezet
homeosztázisának fenntartására.
Legsúlyosabb klinikai megjelenése a
heveny veseelégtelenség (acute renal failure).



A veseműködés heveny romlásának stádiumai (Ichai nyomán)

Kritériumrendszerek összehasonlítása

Kritériumrendszer	Súlyossági fokozat	Szérum kreatinin ($\mu\text{mol/l}$)	Óradiurézis
RIFLE (Bellomo és mtsai 2004)	Risk	szérum kreatinin emelkedése $>150\%$, vagy a GFR csökkenése $<25\%$	$<0,5 \text{ ml} \times \text{tskg}^{-1} \times \text{óra}^{-1}$ 6 órán át
	Injury	szérum kreatinin emelkedése $>200\%$, vagy a GFR csökkenése $<50\%$	$<0,5 \text{ ml} \times \text{tskg}^{-1} \times \text{óra}^{-1}$ 12 órán át
	Failure	szérum kreatinin emelkedése $>300\%$; vagy a GFR csökkenése $<75\%$; vagy szérum kreatinin $\geq 354 \mu\text{mol/l}$ (ebből $>44 \mu\text{mol/l}$ az akut emelkedés)	$<0,3 \text{ ml} \times \text{tskg}^{-1} \times \text{óra}^{-1}$ 24 órán át vagy anuria 12 órán át
	Loss	a vesefunkció heveny teljes elvesztése >4 hét	
	End stage	végstádiumú veseelégtelenség (>3 hónap)	
AKIN (Acute Kidney Injury Network) (Mehta és mtsai 2007)	AKI I.	szérum kreatinin emelkedése $>26,4 \mu\text{mol/l}$ vagy a bazális érték emelkedése $>150-200 \%$ (<48 órán belül)	$<0,5 \text{ ml} \times \text{tskg}^{-1} \times \text{óra}^{-1}$ 6 órán át
	AKI II.	szérum kreatinin emelkedése a bazális értékről $>200-300 \%$	$<0,5 \text{ ml} \times \text{tskg}^{-1} \times \text{óra}^{-1}$ 12 órán át
	AKI III.	szérum kreatinin emelkedése a bazális értékről $>300 \%$; vagy $\geq 354 \mu\text{mol/l}$; vagy vesepótló kezelés szükségessége	$<0,3 \text{ ml} \times \text{tskg}^{-1} \times \text{óra}^{-1}$ 24 órán át vagy anuria 12 órán át
KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group 2012)	AKI 1.	szérum kreatinin emelkedése $>26,4 \mu\text{mol/l}$ (<48 órán belül) vagy a bazális érték emelkedése $>150-190 \%$ (7 napon belül)	$<0,5 \text{ ml} \times \text{tskg}^{-1} \times \text{óra}^{-1}$ 6-12 órán át
	AKI 2.	szérum kreatinin emelkedése a bazális értékről $>200-290 \%$	$<0,5 \text{ ml} \times \text{tskg}^{-1} \times \text{óra}^{-1}$ ≥ 12 órán át
	AKI 3.	szérum kreatinin emelkedése a bazális értékről $>300 \%$; vagy $\geq 354 \mu\text{mol/l}$; vagy vesepótló kezelés; vagy 18 éves kor alatt a becsült GFR csökkenése $<35 \text{ ml} \times \text{min}^{-1} \times 1,73 \text{ m}^2$	$<0,3 \text{ ml} \times \text{tskg}^{-1} \times \text{óra}^{-1}$ ≥ 24 órán át vagy anuria ≥ 12 órán át

Kritériumrendszerek összehasonlítása

Kritériumrendszer	Súlyossági fokozat	Szérum kreatinin ($\mu\text{mol/l}$)	Óradiurézis
RIFLE (Bellomo és mtsai 2004)	Risk	szérum kreatinin emelkedése $>150\%$, vagy a GFR csökkenése $<25\%$	$<0,5 \text{ ml} \times \text{tskg}^{-1} \times \text{óra}^{-1}$ 6 órán át
	Injury	szérum kreatinin emelkedése $>200\%$, vagy a GFR csökkenése $<50\%$	$<0,5 \text{ ml} \times \text{tskg}^{-1} \times \text{óra}^{-1}$ 12 órán át
	Failure	szérum kreatinin emelkedése $>300\%$; vagy a GFR csökkenése $<75\%$; vagy szérum kreatinin $\geq 354 \mu\text{mol/l}$ (ebből $>44 \mu\text{mol/l}$ az akut emelkedés)	$<0,3 \text{ ml} \times \text{tskg}^{-1} \times \text{óra}^{-1}$ 24 órán át vagy anuria 12 órán át
	Loss	a vesefunkció heveny teljes elvesztése >4 hét	
	End stage	végstádiumú veseelégtelenség (>3 hónap)	
AKIN (Acute Kidney Injury Network) (Mehta és mtsai 2007)	AKI I.	szérum kreatinin emelkedése $>26,4 \mu\text{mol/l}$ vagy a bazális érték emelkedése $>150-200\%$ (<48 órán belül)	$<0,5 \text{ ml} \times \text{tskg}^{-1} \times \text{óra}^{-1}$ 6 órán át
	AKI II.	szérum kreatinin emelkedése a bazális értékről $>200-300\%$	$<0,5 \text{ ml} \times \text{tskg}^{-1} \times \text{óra}^{-1}$ 12 órán át
	AKI III.	szérum kreatinin emelkedése a bazális értékről $>300\%$; vagy $\geq 354 \mu\text{mol/l}$; vagy vesepótló kezelés szükségessége	$<0,3 \text{ ml} \times \text{tskg}^{-1} \times \text{óra}^{-1}$ 24 órán át vagy anuria 12 órán át
KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group 2012)	AKI 1.	szérum kreatinin emelkedése $>26,4 \mu\text{mol/l}$ (<48 órán belül) vagy a bazális érték emelkedése $>150-190\%$ (7 napon belül)	$<0,5 \text{ ml} \times \text{tskg}^{-1} \times \text{óra}^{-1}$ 6-12 órán át
	AKI 2.	szérum kreatinin emelkedése a bazális értékről $>200-290\%$	$<0,5 \text{ ml} \times \text{tskg}^{-1} \times \text{óra}^{-1}$ ≥ 12 órán át
	AKI 3.	szérum kreatinin emelkedése a bazális értékről $>300\%$; vagy $\geq 354 \mu\text{mol/l}$; vagy vesepótló kezelés; vagy 18 éves kor alatt a becsült GFR csökkenése $<35 \text{ ml} \times \text{min}^{-1} \times 1,73 \text{ m}^2$	$<0,3 \text{ ml} \times \text{tskg}^{-1} \times \text{óra}^{-1}$ ≥ 24 órán át vagy anuria ≥ 12 órán át

Az AKI kimondásához az AKIN meghatározás szerint már kisebb mértékű Se Cr emelkedés is elegendő.

Kritériumrendszerek összehasonlítása

Kritériumrendszer	Súlyossági fokozat	Szérum kreatinin ($\mu\text{mol/l}$)	Óradiurézis
RIFLE (Bellomo és mtsai 2004)	Risk	szérum kreatinin emelkedése $>150\%$, vagy a GFR csökkenése $<25\%$	$<0,5 \text{ ml} \times \text{tskg}^{-1} \times \text{óra}^{-1}$ 6 órán át
	Injury	szérum kreatinin emelkedése $>200\%$, vagy a GFR csökkenése $<50\%$	$<0,5 \text{ ml} \times \text{tskg}^{-1} \times \text{óra}^{-1}$ 12 órán át
	Failure	szérum kreatinin emelkedése $>300\%$; vagy a GFR csökkenése $<75\%$; vagy szérum kreatinin $\geq 354 \mu\text{mol/l}$ (ebből $>44 \mu\text{mol/l}$ az akut emelkedés)	$<0,3 \text{ ml} \times \text{tskg}^{-1} \times \text{óra}^{-1}$ 24 órán át vagy anuria 12 órán át
	Loss	a vesefunkció heveny teljes elvesztése >4 hét	
	End stage	végstádiumú veseelégtelenség (>3 hónap)	
AKIN (Acute Kidney Injury Network) (Mehta és mtsai 2007)	AKI I.	szérum kreatinin emelkedése $>26,4 \mu\text{mol/l}$ vagy a bazális érték emelkedése $>150-200 \%$ (<48 órán belül)	$<0,5 \text{ ml} \times \text{tskg}^{-1} \times \text{óra}^{-1}$ 6 órán át
	AKI II.	szérum kreatinin emelkedése a bazális értékről $>200-300 \%$	$<0,5 \text{ ml} \times \text{tskg}^{-1} \times \text{óra}^{-1}$ 12 órán át
	AKI III.	szérum kreatinin emelkedése a bazális értékről $>300 \%$; vagy $\geq 354 \mu\text{mol/l}$; vagy vesepótló kezelés szükségessége	$<0,3 \text{ ml} \times \text{tskg}^{-1} \times \text{óra}^{-1}$ 24 órán át vagy anuria 12 órán át
KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group 2012)	AKI 1.	szérum kreatinin emelkedése $>26,4 \mu\text{mol/l}$ (<48 órán belül) vagy a bazális érték emelkedése $>150-190 \%$ (7 napon belül)	$<0,5 \text{ ml} \times \text{tskg}^{-1} \times \text{óra}^{-1}$ 6-12 órán át
	AKI 2.	szérum kreatinin emelkedése a bazális értékről $>200-290 \%$	$<0,5 \text{ ml} \times \text{tskg}^{-1} \times \text{óra}^{-1}$ ≥ 12 órán át
	AKI 3.	szérum kreatinin emelkedése a bazális értékről $>300 \%$; vagy $\geq 354 \mu\text{mol/l}$; vagy vesepótló kezelés; vagy 18 éves kor alatt a becsült GFR csökkenése $<35 \text{ ml} \times \text{min}^{-1} \times 1,73 \text{ m}^2$	$<0,3 \text{ ml} \times \text{tskg}^{-1} \times \text{óra}^{-1}$ ≥ 24 órán át vagy anuria ≥ 12 órán át

az AKIN
rendszer
bevezette az
időtényezőt –
azaz a
kritériumoknak
48 órán belül
kell teljesülniük

Kritériumrendszerek összehasonlítása

Kritériumrendszer	Súlyossági fokozat	Szérum kreatinin ($\mu\text{mol/l}$)	Óradiurézis
RIFLE (Bellomo és mtsai 2004)	Risk	szérum kreatinin emelkedése $>150\%$, vagy a GFR csökkenése $<25\%$	$<0,5 \text{ ml} \times \text{tskg}^{-1} \times \text{óra}^{-1}$ 6 órán át
	Injury	szérum kreatinin emelkedése $>200\%$, vagy a GFR csökkenése $<50\%$	$<0,5 \text{ ml} \times \text{tskg}^{-1} \times \text{óra}^{-1}$ 12 órán át
	Failure	szérum kreatinin emelkedése $>300\%$; vagy a GFR csökkenése $<75\%$; vagy szérum kreatinin $\geq 354 \mu\text{mol/l}$ (ebből $>44 \mu\text{mol/l}$ az akut emelkedés)	$<0,3 \text{ ml} \times \text{tskg}^{-1} \times \text{óra}^{-1}$ 24 órán át vagy anuria 12 órán át
	Loss	a vesefunkció heveny teljes elvesztése >4 hét	
	End stage	végstádiumú veseelégtelenség (>3 hónap)	
AKIN (Acute Kidney Injury Network) (Mehta és mtsai 2007)	AKI I.	szérum kreatinin emelkedése $>26,4 \mu\text{mol/l}$ vagy a bazális érték emelkedése $>150-200\%$ (<48 órán belül)	$<0,5 \text{ ml} \times \text{tskg}^{-1} \times \text{óra}^{-1}$ 6 órán át
	AKI II.	szérum kreatinin emelkedése a bazális értékről $>200-300\%$	$<0,5 \text{ ml} \times \text{tskg}^{-1} \times \text{óra}^{-1}$ 12 órán át
	AKI III.	szérum kreatinin emelkedése a bazális értékről $>300\%$; vagy $\geq 354 \mu\text{mol/l}$; vagy vesepótló kezelés szükségessége	$<0,3 \text{ ml} \times \text{tskg}^{-1} \times \text{óra}^{-1}$ 24 órán át vagy anuria 12 órán át
KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group 2012)	AKI 1.	szérum kreatinin emelkedése $>26,4 \mu\text{mol/l}$ (<48 órán belül) vagy a bazális érték emelkedése $>150-190\%$ (7 napon belül)	$<0,5 \text{ ml} \times \text{tskg}^{-1} \times \text{óra}^{-1}$ 6-12 órán át
	AKI 2.	szérum kreatinin emelkedése a bazális értékről $>200-290\%$	$<0,5 \text{ ml} \times \text{tskg}^{-1} \times \text{óra}^{-1}$ ≥ 12 órán át
	AKI 3.	szérum kreatinin emelkedése a bazális értékről $>300\%$; vagy $\geq 354 \mu\text{mol/l}$; vagy vesepótló kezelés; vagy 18 éves kor alatt a becsült GFR csökkenése $<35 \text{ ml} \times \text{min}^{-1} \times 1,73 \text{ m}^2$	$<0,3 \text{ ml} \times \text{tskg}^{-1} \times \text{óra}^{-1}$ ≥ 24 órán át vagy anuria ≥ 12 órán át

Az AKIN beosztás megszüntette a két legsúlyosabb kategóriát, (Ezek a vesebetegség kimenetelét mutatja, nem a diagnózist)

AKI III. stádium:
Bármilyen vesepótló kezelésben részesülő beteg, a függetlenül Se Cr-tól, ill. vizeletelválasztás mértékétől

Kritériumrendszerek összehasonlítása

Kritériumrendszer	Súlyossági fokozat	Szérum kreatinin ($\mu\text{mol/l}$)	Óradiurézis
RIFLE (Bellomo és mtsai 2004)	Risk	szérum kreatinin emelkedése $>150\%$, vagy a GFR csökkenése $<25\%$	$<0,5 \text{ ml} \times \text{tskg}^{-1} \times \text{óra}^{-1}$ 6 órán át
	Injury	szérum kreatinin emelkedése $>200\%$, vagy a GFR csökkenése $<50\%$	$<0,5 \text{ ml} \times \text{tskg}^{-1} \times \text{óra}^{-1}$ 12 órán át
	Failure	szérum kreatinin emelkedése $>300\%$; vagy a GFR csökkenése $<75\%$; vagy szérum kreatinin $\geq 354 \mu\text{mol/l}$ (ebből $>44 \mu\text{mol/l}$ az akut emelkedés)	$<0,3 \text{ ml} \times \text{tskg}^{-1} \times \text{óra}^{-1}$ 24 órán át vagy anuria 12 órán át
	Loss	a vesefunkció heveny teljes elvesztése >4 hét	
	End stage	végstádiumú veseelégtelenség (>3 hónap)	
AKIN (Acute Kidney Injury Network) (Mehta és mtsai 2007)	AKI I.	szérum kreatinin emelkedése $>26,4 \mu\text{mol/l}$ vagy a bazális érték emelkedése $>150-200 \%$ (<48 órán belül)	$<0,5 \text{ ml} \times \text{tskg}^{-1} \times \text{óra}^{-1}$ 6 órán át
	AKI II.	szérum kreatinin emelkedése a bazális értékről $>200-300 \%$	$<0,5 \text{ ml} \times \text{tskg}^{-1} \times \text{óra}^{-1}$ 12 órán át
	AKI III.	szérum kreatinin emelkedése a bazális értékről $>300 \%$; vagy $\geq 354 \mu\text{mol/l}$; vagy vesepótló kezelés szükségessége	$<0,3 \text{ ml} \times \text{tskg}^{-1} \times \text{óra}^{-1}$ 24 órán át vagy anuria 12 órán át
KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group 2012)	AKI 1.	szérum kreatinin emelkedése $>26,4 \mu\text{mol/l}$ (<48 órán belül) vagy a bazális érték emelkedése $>150-190 \%$ (7 napon belül)	$<0,5 \text{ ml} \times \text{tskg}^{-1} \times \text{óra}^{-1}$ 6-12 órán át
	AKI 2.	szérum kreatinin emelkedése a bazális értékről $>200-290 \%$	$<0,5 \text{ ml} \times \text{tskg}^{-1} \times \text{óra}^{-1}$ ≥ 12 órán át
	AKI 3.	szérum kreatinin emelkedése a bazális értékről $>300 \%$; vagy $\geq 354 \mu\text{mol/l}$; vagy vesepótló kezelés; vagy 18 éves kor alatt a becsült GFR csökkenése $<35 \text{ ml} \times \text{min}^{-1} \times 1,73 \text{ m}^2$	$<0,3 \text{ ml} \times \text{tskg}^{-1} \times \text{óra}^{-1}$ ≥ 24 órán át vagy anuria ≥ 12 órán át

A KDIGO beosztás négy változtatást tartalmaz az AKIN-hoz képest.

1. A legenyhébb csoportban a relatív kreatininszint emelkedés időkorlátját 7 napra kitolta, míg az abszolút szérum kreatininérték növekedésénél meghagyta a 48 órás időtartamot.

Kritériumrendszerek összehasonlítása

Kritériumrendszer	Súlyossági fokozat	Szérum kreatinin ($\mu\text{mol/l}$)	Óradiurézis
RIFLE (Bellomo és mtsai 2004)	Risk	szérum kreatinin emelkedése $>150\%$, vagy a GFR csökkenése $<25\%$	$<0,5 \text{ ml} \times \text{tskg}^{-1} \times \text{óra}^{-1}$ 6 órán át
	Injury	szérum kreatinin emelkedése $>200\%$, vagy a GFR csökkenése $<50\%$	$<0,5 \text{ ml} \times \text{tskg}^{-1} \times \text{óra}^{-1}$ 12 órán át
	Failure	szérum kreatinin emelkedése $>300\%$; vagy a GFR csökkenése $<75\%$; vagy szérum kreatinin $\geq 354 \mu\text{mol/l}$ (ebből $>44 \mu\text{mol/l}$ az akut emelkedés)	$<0,3 \text{ ml} \times \text{tskg}^{-1} \times \text{óra}^{-1}$ 24 órán át vagy anuria 12 órán át
	Loss	a vesefunkció heveny teljes elvesztése >4 hét	
	End stage	végstádiumú veseelégtelenség (>3 hónap)	
AKIN (Acute Kidney Injury Network) (Mehta és mtsai 2007)	AKI I.	szérum kreatinin emelkedése $>26,4 \mu\text{mol/l}$ vagy a bazális érték emelkedése $>150-200\%$ (<48 órán belül)	$<0,5 \text{ ml} \times \text{tskg}^{-1} \times \text{óra}^{-1}$ 6 órán át
	AKI II.	szérum kreatinin emelkedése a bazális értékről $>200-300\%$	$<0,5 \text{ ml} \times \text{tskg}^{-1} \times \text{óra}^{-1}$ 12 órán át
	AKI III.	szérum kreatinin emelkedése a bazális értékről $>300\%$; vagy $\geq 354 \mu\text{mol/l}$; vagy vesepótló kezelés szükségessége	$<0,3 \text{ ml} \times \text{tskg}^{-1} \times \text{óra}^{-1}$ 24 órán át vagy anuria 12 órán át
KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group 2012)	AKI 1.	szérum kreatinin emelkedése $>26,4 \mu\text{mol/l}$ (<48 órán belül) vagy a bazális érték emelkedése $>150-190\%$ (7 napon belül)	$<0,5 \text{ ml} \times \text{tskg}^{-1} \times \text{óra}^{-1}$ 6-12 órán át
	AKI 2.	szérum kreatinin emelkedése a bazális értékről $>200-290\%$	$<0,5 \text{ ml} \times \text{tskg}^{-1} \times \text{óra}^{-1}$ ≥ 12 órán át
	AKI 3.	szérum kreatinin emelkedése a bazális értékről $>300\%$; vagy $\geq 354 \mu\text{mol/l}$; vagy vesepótló kezelés; vagy 18 éves kor alatt a becsült GFR csökkenése $<35 \text{ ml} \times \text{min}^{-1} \times 1,73 \text{ m}^2$	$<0,3 \text{ ml} \times \text{tskg}^{-1} \times \text{óra}^{-1}$ ≥ 24 órán át vagy anuria ≥ 12 órán át

2. változtatás:
A kreatinin koncentráció százalékos emelkedésénél a határok megváltoztatásával csökkentette a súlyossági besorolás körüli esetleges bizonytalanságokat.

Kritériumrendszerek összehasonlítása

Kritériumrendszer	Súlyossági fokozat	Szérum kreatinin ($\mu\text{mol/l}$)	Óradiurézis
RIFLE (Bellomo és mtsai 2004)	Risk	szérum kreatinin emelkedése $>150\%$, vagy a GFR csökkenése $<25\%$	$<0,5 \text{ ml} \times \text{tskg}^{-1} \times \text{óra}^{-1}$ 6 órán át
	Injury	szérum kreatinin emelkedése $>200\%$, vagy a GFR csökkenése $<50\%$	$<0,5 \text{ ml} \times \text{tskg}^{-1} \times \text{óra}^{-1}$ 12 órán át
	Failure	szérum kreatinin emelkedése $>300\%$; vagy a GFR csökkenése $<75\%$; vagy szérum kreatinin $\geq 354 \mu\text{mol/l}$ (ebből $>44 \mu\text{mol/l}$ az akut emelkedés)	$<0,3 \text{ ml} \times \text{tskg}^{-1} \times \text{óra}^{-1}$ 24 órán át vagy anuria 12 órán át
	Loss	a vesefunkció heveny teljes elvesztése >4 hét	
	End stage	végstádiumú veseelégtelenség (>3 hónap)	
AKIN (Acute Kidney Injury Network) (Mehta és mtsai 2007)	AKI I.	szérum kreatinin emelkedése $>26,4 \mu\text{mol/l}$ vagy a bazális érték emelkedése $>150-200 \%$ (<48 órán belül)	$<0,5 \text{ ml} \times \text{tskg}^{-1} \times \text{óra}^{-1}$ 6 órán át
	AKI II.	szérum kreatinin emelkedése a bazális értékről $>200-300 \%$	$<0,5 \text{ ml} \times \text{tskg}^{-1} \times \text{óra}^{-1}$ 12 órán át
	AKI III.	szérum kreatinin emelkedése a bazális értékről $>300 \%$; vagy $\geq 354 \mu\text{mol/l}$; vagy vesepótló kezelés szükségessége	$<0,3 \text{ ml} \times \text{tskg}^{-1} \times \text{óra}^{-1}$ 24 órán át vagy anuria 12 órán át
KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group 2012)	AKI 1.	szérum kreatinin emelkedése $>26,4 \mu\text{mol/l}$ (<48 órán belül) vagy a bazális érték emelkedése $>150-190 \%$ (7 napon belül)	$<0,5 \text{ ml} \times \text{tskg}^{-1} \times \text{óra}^{-1}$ 6-12 órán át
	AKI 2.	szérum kreatinin emelkedése a bazális értékről $>200-290 \%$	$<0,5 \text{ ml} \times \text{tskg}^{-1} \times \text{óra}^{-1}$ ≥ 12 órán át
	AKI 3.	szérum kreatinin emelkedése a bazális értékről $>300 \%$; vagy $\geq 354 \mu\text{mol/l}$; vagy vesepótló kezelés; vagy 18 éves kor alatt a becsült GFR csökkenése $<35 \text{ ml} \times \text{min}^{-1} \times 1,73 \text{ m}^2$	$<0,3 \text{ ml} \times \text{tskg}^{-1} \times \text{óra}^{-1}$ ≥ 24 órán át vagy anuria ≥ 12 órán át

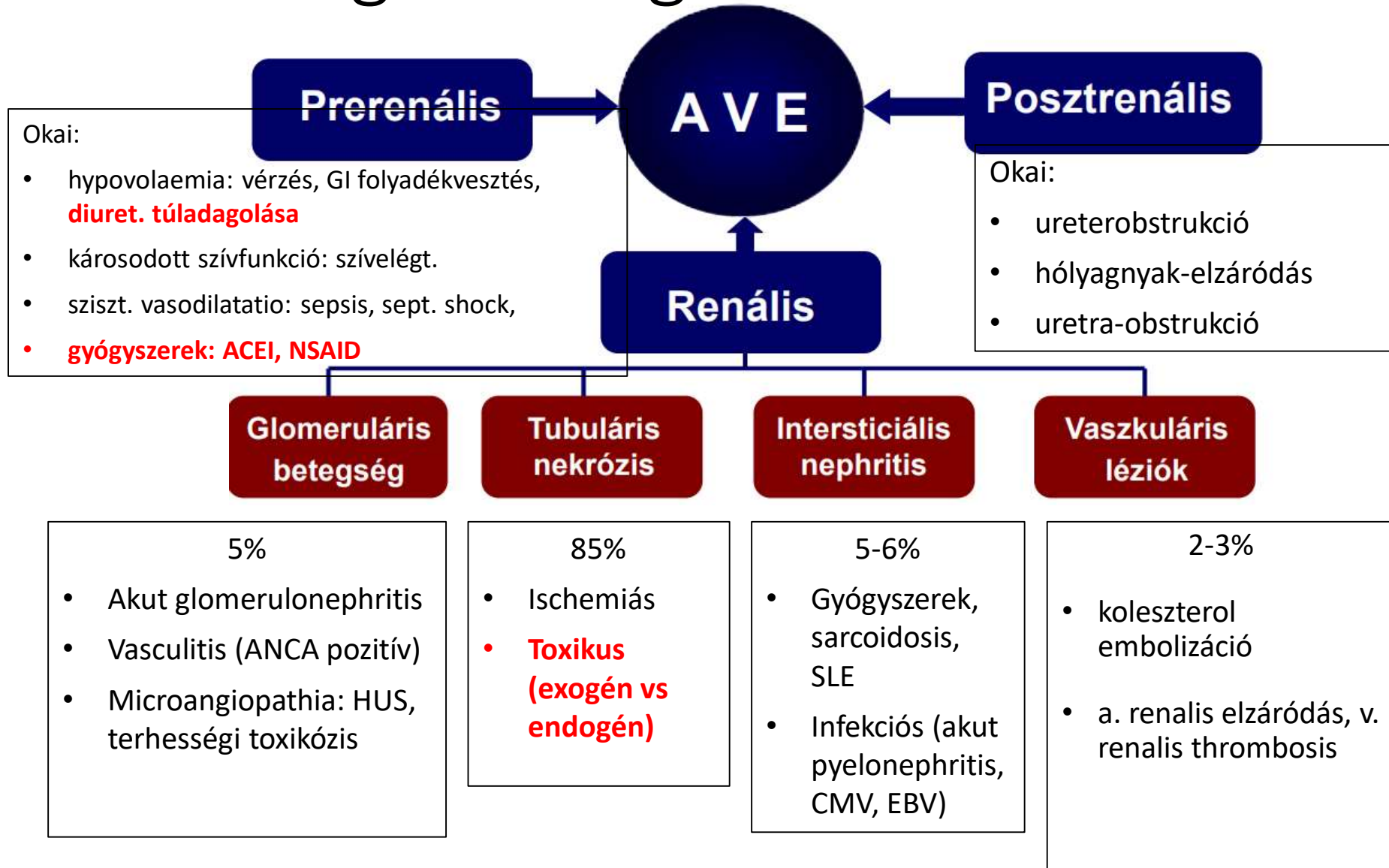
3. változtatás: a legsúlyosabb besorolási kategóriába tartoznak a vesepótló kezelésre szoruló betegek és a 35 ml/min/m^2 -nál rosszabb GFR-val rendelkező gyermekek.

Kritériumrendszerek összehasonlítása

Kritériumrendszer	Súlyossági fokozat	Szérum kreatinin ($\mu\text{mol/l}$)	Óradiurézis
RIFLE (Bellomo és mtsai 2004)	Risk	szérum kreatinin emelkedése $>150\%$, vagy a GFR csökkenése $<25\%$	$<0,5 \text{ ml} \times \text{tskg}^{-1} \times \text{óra}^{-1}$ 6 órán át
	Injury	szérum kreatinin emelkedése $>200\%$, vagy a GFR csökkenése $<50\%$	$<0,5 \text{ ml} \times \text{tskg}^{-1} \times \text{óra}^{-1}$ 12 órán át
	Failure	szérum kreatinin emelkedése $>300\%$; vagy a GFR csökkenése $<75\%$; vagy szérum kreatinin $\geq 354 \mu\text{mol/l}$ (ebből $>44 \mu\text{mol/l}$ az akut emelkedés)	$<0,3 \text{ ml} \times \text{tskg}^{-1} \times \text{óra}^{-1}$ 24 órán át vagy anuria 12 órán át
	Loss	a vesefunkció heveny teljes elvesztése >4 hét	
	End stage	végstádiumú veseelégtelenség (>3 hónap)	
AKIN (Acute Kidney Injury Network) (Mehta és mtsai 2007)	AKI I.	szérum kreatinin emelkedése $>26,4 \mu\text{mol/l}$ vagy a bazális érték emelkedése $>150-200\%$ (<48 órán belül)	$<0,5 \text{ ml} \times \text{tskg}^{-1} \times \text{óra}^{-1}$ 6 órán át
	AKI II.	szérum kreatinin emelkedése a bazális értékről $>200-300\%$	$<0,5 \text{ ml} \times \text{tskg}^{-1} \times \text{óra}^{-1}$ 12 órán át
	AKI III.	szérum kreatinin emelkedése a bazális értékről $>300\%$; vagy $\geq 354 \mu\text{mol/l}$; vagy vesepótló kezelés szükségessége	$<0,3 \text{ ml} \times \text{tskg}^{-1} \times \text{óra}^{-1}$ 24 órán át vagy anuria 12 órán át
KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group 2012)	AKI 1.	szérum kreatinin emelkedése $>26,4 \mu\text{mol/l}$ (<48 órán belül) vagy a bazális érték emelkedése $>150-190\%$ (7 napon belül)	$<0,5 \text{ ml} \times \text{tskg}^{-1} \times \text{óra}^{-1}$ 6-12 órán át
	AKI 2.	szérum kreatinin emelkedése a bazális értékről $>200-290\%$	$<0,5 \text{ ml} \times \text{tskg}^{-1} \times \text{óra}^{-1}$ ≥ 12 órán át
	AKI 3.	szérum kreatinin emelkedése a bazális értékről $>300\%$; vagy $\geq 354 \mu\text{mol/l}$; vagy vesepótló kezelés; vagy 18 éves kor alatt a becsült GFR csökkenése $<35 \text{ ml} \times \text{min}^{-1} \times 1,73 \text{ m}^2$	$<0,3 \text{ ml} \times \text{tskg}^{-1} \times \text{óra}^{-1}$ ≥ 24 órán át vagy anuria ≥ 12 órán át

4. módosítás:
vizeletválasztási
kritériumok
időintervallumainak
kitolása.

Akut veseelégtelenség felosztása



Akut tubuláris nekrózist okozó toxinok



ENDOGEN

- Sepsis
- haemolysis, rhabdomyolysis
- Húgysav
- „tumor lízis”

EXOGEN

- Kontrasztanyag
- Aminoglikozidok, vancomycin, cephalosporinok, szulfonamidok
- Organikus oldószerek: etilén glikol, szén tetraklorid,
- Nehézfémek: ólom, higany
- Cisplatin, Amphotericin B, Lithium, Cyclosporin A, tacrolimus,
- Heroin, amfetamin

A vesefunkció vizsgálata

- Elsőként a **szérumkreatinin (Scr) mérése** és az **ezen alapuló GFR számítása** (estimated GFR – eGFR) javasolt.
- **Gyorsan változó vesefunkció** (akut praerenalis, renalis vesekárosodás) **esetén**, amíg a Scr-szint nem stabilizálódik, eGFR **nem számolható**.
- A test izomtömegének és a kreatinin termelésének átlagostól való szélsőséges eltérése esetén a kreatininalapú eGFR-formula **jelentősen torzít**,
 - magas izomtömeg esetén alábecsül,
 - izomvesztéssel járó állapotokban (például végtagamputáció, izomatrophia, malnutritio, cachexia) túlbecsül.

A vesefunkció vizsgálata

- **Hiperhidráció és hypovolaemia** esetén az GFR meghatározás a hidráltság rendezése után végzendő el.
- Amennyiben a GFR pontos ismerete **jelentős klinikai döntést befolyásol** (vesedonáció, szűk terápiás tartományú gyógyszeres kezelés), becslés helyett a GFR mérése **külső filtrációs markerrel** (például izotóp) javasolt.

Kreatin clearance vs. Becsült GFR

Szérum kreatinin:

- Se konc. változása jól tükrözi a glomeruláris filtráció mértékét
- 50-105 $\mu\text{mol/L}$ (ffi), 45-90 $\mu\text{mol/L}$ (nő)
- (kreatinin képződést növeli pl. az izomszövet fokozott bontása: trauma, láz, szepszis, immobilizáció)

Glomerulus filtrációs ráta (GFR) clearance technikával: $\text{GFR} = U \times V / P$

- GFR mérése olyan anyaggal, amit a vese kiválaszt, de nem szívódik vissza, és nem szekretálódik a tubulusokban.
- a percenként ürített anyagmennyiséget ($U \times V$) elosztjuk a plazmakoncentrációval (P),

Creatinin clearance

- U : Vizelet kreatinin konc, V : vizelet percenkénti mennyisége, P : plazma kreatinin konc (ml/perc)
- élettani értéke 120 ml/perc (= 173 l/nap)
- A vizeletgyűjtés közepén vénás vérvétel.
- 109 ml/perc (ffi) 124 ml/perc (nő)

Becsült GFR = $[(140 - \text{életkor}) \times \text{ttkg} / \text{Se Cr} \times 70]$ (nőknél $\times 0,85$) Cockcroft-Gault formula

Karbamid (Blood Urea Nitrogen): 2.5-6.5 mmol/L

- fehérje anyagcsere egyik végterméke
- Plazmakoncentrációját növeli a katabolikus fehérjebontás és a magas AS-tartalmú diéta

becsült GFR



Felnőttek (>18 évesek) szérumkreatinin (Scr)

Nők, ha a Scr $\leq 62 \mu\text{mol/l}$:

$$\text{eGFR} = 144 \times (\text{Scr}/61,6)^{-0,329} \times (0,993)^{\text{kor}}$$

Nők, ha a Scr $> 62 \mu\text{mol/l}$:

$$\text{eGFR} = 144 \times (\text{Scr}/61,6)^{-1,209} \times (0,993)^{\text{kor}}$$

Férfiak, ha a Scr $\leq 80 \mu\text{mol/l}$:

$$\text{eGFR} = 141 \times (\text{Scr}/79,2)^{-0,411} \times (0,993)^{\text{kor}}$$

Férfiak, ha a Scr $> 80 \mu\text{mol/l}$:

$$\text{eGFR} = 141 \times (\text{Scr}/79,2)^{-1,209} \times (0,993)^{\text{kor}}$$

[Http://www.mldt.hu/upload/labor/document/eGFR_laborosoknak_2012.pdf?web_id=](http://www.mldt.hu/upload/labor/document/eGFR_laborosoknak_2012.pdf?web_id=)

**MAGYAR LABORATÓRIUMI
DIAGNOSZTIKAI TÁRSASÁG**

HUNGARIAN SOCIETY OF LABORATORY MEDICINE

Krónikus veseelégtelenség (CKD)

Epidemiológia:

- 697,5 millió CKD-beteg világszerte (2017)
- Mo.: CKD-előfordulási becslése 1 323 316 (2017)
- CKD előfordulása tovább nőhetett, értéke megközelíthette az 1,5 millió főt (2021)

- A **CKD előfordulása cukorbetegségben 40% körüli.**
- A **hypertoniás betegek 26,4 %-a** szenved CKD-ban a hazánkból származó adatok szerint.
- A felnőtt népesség 30-45%-a hypertoniás, és az is ismert, hogy a hypertoniások 20%-a cukorbetegségben is szenved.
- További CKD-val járó gyakori állapot **az ischaemiás szívbetegség és a szívelégtelenség.** Becslések szerint a CV betegségben szenvedők 40%-ában áll fenn CKD is.

A krónikus vesebetegség fogalma

Javasolt idült vesebetegség diagnózisának felállítása akkor, ha a **vese strukturális vagy funkcionális eltérését** észleljük és az **három hónapnál hosszabb ideje** fennáll és hatása van az egyén egészségére.

- Ha a **GFR <60 ml/perc/1,73 m² három hónapon** túl, akkor egyéb eltérés hiányában is felállítható a CKD diagnózisa.
- Enyhén csökkent vagy normális GFR-érték esetén vizeletvizsgálattal, szövettani vagy képalkotó vizsgálattal észlelt vese-rendellenesség esetén állapíthatunk meg CKD-t, ilyen esetekben leggyakrabban ezt a **fehérjevizelés** jelzi.
- **Veseátültetett beteg** kóros GFR- és vizeleteltérés hiányában is idült vesebetegnek tartandó, ezt a betegek az általános populációhoz képest nagyobb halálozása és veseszövődmény gyakorisága, speciális gondozási igénye is indokolja.

Egészségügyi szakmai irányelv A felnőttkori idült vesebetegség diagnózisa és kezelése Hypertonia és nephrologia 2021;25:S1–S48

A kr. veseelégtelenség osztályozása

A CKD osztályozásakor az alapbetegség, valamint a glomerularis filtráció ráta (GFR) és fehérjevizelés (proteinuria vagy albuminuria) mértékének figyelembevétele javasolt.

2. táblázat. GFR-stádiumok javasolt beosztása

GFR-stádium	GFR (ml/perc/1,73 m ²)	Meghatározás
G1	≥90	normális vagy fokozott veseműködés
G2	60–89	enyhén csökkent veseműködés
G3a	45–59	enyhe-mérsékelt veseműködés csökkenés
G3b	30–44	mérsékelt-súlyos veseműködés csökkenés
G4	15–29	súlyosan csökkent veseműködés
G5	<15	végstádiumú vesebetegség

3. táblázat. A fehérjevizelés stádiumainak javasolt beosztása

Albumin-, proteinuria stádium	Meghatározás	Fehérjeürítés (mg/nap)		Fehérje/kreatinin ráta (mg/mmol)	
		Albuminuria	Proteinuria	ACR	TPCR
A1, P1	normális/enyhén emelkedett	<30	<150	<3	<15
A2, P2	mérsékeltén emelkedett	30–300	150–500	3–30	15–50
A3, P3	jelentősen emelkedett	>300	501–3500	>30	51–350
A3n, P3n	nephroticus		>3500		>350

ACR = vizelet albumin/kreatinin ráta; TPCR = vizelet total protein/kreatinin ráta

MAGYAR HYPERTONIA TÁRSASÁG: A HYPERTONIABETEGSÉG FELNŐTTKORI ÉS GYERMEKKORI KEZELÉSÉNEK SZAKMAI ÉS SZERVEZETI IRÁNYELVEI 2008; 12 (S2):85–154.

Egészségügyi szakmai irányelv A felnőttkori idült vesebetegség diagnózisa és kezelése Hypertonia és nephrologia 2021;25:S1–S48

Krónikus veseelégtelenség

- **Labor tünetek:**

- azotémia,
- egyéb ag.cseré terékek felszaporodása,
- elektrolitzavarok (hyperphosphataemia, hypoCa)

- **Klinikai tünetek:**

- csontrendszeri (osteoporosis, osteomalacia),
- haematológiai (anaemia, véralvadás zavara, fvs. Szám csökken)
- neuromusc. (izomgörcsök, demencia – Al-intox., encephalopátia, perif. Neuropátia),
- kardiovaszkuláris (HT, szívelégt., ritmuszavarok)
- endokrin (Kóros Ca, P, PTH és D vitamin anyagcsere)
- dermatológiai (Fokozott pigmentáció, Xerosis: bőrszárazság, Bőrviszketés: sec hyperparathyreosis, hypercaelcemia, hyperphosphataemia)

Veseelégtelenség kezelése

- Prerenális: Extracelluláris volumen hiány:
 - Volumen pótlás (elektrolitszinteknek és pH-nak megfelelő infúziós oldatok adása)
 - ACE-gátló /ARB, NSAID, vízhajtó kezelés felfüggesztése
 - Egyéb antihipertenzívumok felfüggesztése
- Renális: Toxikus eredet esetén a feltételezett gyógyszer további bevitelének felfüggesztése
- Postrenális: A vizelet elfolyását akadályozó tényező megszüntetése
- Kalóriadús, ám fehérjeszegény táplálkozás
- Veseműködés megindulásának serkentése kacs diuretikumok (furosemid) által
- Ultrafiltráció, v. dialízis

CVD szövődmények kezelése

Renalis anaemia (normochrom, normocyter): Erythropoietin kezelés

- GFR < 60 ml/min
- Anaemia egyéb etiológiája kizárható
- Cél Hb: 100-110 g/l

Szükség esetén **a vashiány** (ferritin <100), **folsavhiány** kezelendő

Foszfát kontroll:

- Foszfát megszorítás: 800-1000 mg/nap
- Foszfátkötők adása:
 - CKD 3-5D stádiumban a kalciumalapú foszfátkötők adagjának korlátozása ajánlott. A gyógyszerrel bevitt elemi kalcium mennyiségének javasolt felső határa napi 1500 mg
 - 3-4 st.: CaCO₃
 - CKD 5D stádiumban hyperphosphataemia esetén a lágyszövet-meszesedés vagy a annak progressziójának megelőzése céljából kalciummentes foszfátkötő használata javasolt
 - Nem Ca-tartalmú foszfátkötő: sevelamer (Renagel), lanthan-(Fosrenol)

D-vitamin

- CKD 3-5D: javasolt a 25(OH)D (calcidiol) szint meghatározása.
- **D-vitamin-hiányban javasolt:** az átlagnépességben alkalmazott kezelési stratégia szerint: 1 ng/ml calcidiolszint-emeléshez napi 100- 200 NE D3-vitamin 2 hónapon át (obesitasnál 2-400 NE), **fenntartó adag: napi 1000-4000 NE**
- A CKD 3-5 **nem dializált stádiumban nem javasolt aktív D-vitamin** (kalcitriol, alfakalcidol és a D-vitamin-analógok) rutinszerű adása
- Célszerű az aktív D-vitamin-kezelést megtartani a súlyos és progresszív hyperparathyreosisban szenvedő 4-5. stádiumú betegek kezelésére

PTH szuppresszió

- 5.st.: Calcimimetikumok (Mimpara)

Kr. vesebetegség - hipertónia

- A hypertonia előfordulása igen gyakori krónikus vesebetegségben és veseelégtelenségben (70–80%).
- Vérnyomáscsökkentő kezelés szükséges krónikus veseelégtelenségben a
 - vérnyomás csökkentése miatt,
 - a cardiovascularis rizikócsökkentés miatt (hypertoniás és nem hypertoniás betegekben egyaránt),
 - a vesebetegség progressziójának lassítása miatt (hypertoniás és nem hypertoniás betegekben egyaránt).

Célvérnyomásérték hypertonia és vesebetegség társulása esetén

- Krónikus vesebetegség + ≤ 30 mg/nap albuminürítés esetén:
a célvérnyomás-tartomány 130–139/70–79 Hgmm.
- Krónikus vesebetegség + 30–300 mg/nap, ill. ≥ 300 mg/nap albuminürítés esetén:
a célvérnyomás ≤ 120 –129/70–79 Hgmm.
- ≥ 65 éves életkor + proteinuria mellett és a nélkül is:
130–139/70–79 közt legyen.
- Diabeteses krónikus vesebetegségben:
 - ≤ 30 mg/nap albuminürítés esetén:
a cél szisztolés vérnyomás 120–129 Hgmm közti,
 - ≥ 65 év:
130–139 közt az ajánlott szisztolés érték .
- Hemodialízis :
 - HD előtt 140/90 Hgmm alatti,
 - HD után 130/80 Hgmm alatti célérték javasolt.
- Vesetranszplantációt követően 130/80 Hgmm alatti célérték javasolt.

A krónikus vesebetegségben észlelt hypertonia nem gyógyszeres kezelése

- Krónikus vesebetegségben optimális testsúly (testtömegindex, body mass index – BMI)
- A hét öt napján 30 perces fizikai aktivitás javasolt, valamint
- A dohányzás abbahagyása és az alkoholfogyasztás mérséklése.
- **A diétás fehérjemegszorítás csökkenti a GFR romlását.**
 - A kezelés során a **0,8 g /ideális ttkg** fehérjebevitelt érdemes tartani.
 - Az ajánlott fehérje mennyiségét mindig személyre szabott, a páciens aktuális laboreredményeinek és egészségi állapotának függvényében javasolt módosítani.
- A hypertonia és krónikus vesebetegség nem farmakológiai kezelésében a **sóbevitel megszorítása** szükséges (<5 g/nap), ami <2 g nátrium/nap mennyiségnek felel meg.

A hypertonia és vesebetegség gyógyszeres kezelése

RAS-gátlók:

- Javasoltak HT+CKD albuminurával
 - Hatásukra vesében csökken a nátrium és a víz reabszorpciója, csökken az intraglomerularis nyomás, az erek endothelvédelme javul.
- ACEI+ARB együtt: vérnyomáscsökkentő célból nem javasolt CKD-ben
 - **proteinuria csökkentéséhez egymással kombináltan** is alkalmazhatók.
- MH: a hypotensio, a GFR-csökkenés és a hyperkalaemia
→ monitorozni: RR, Se K, GFR-érték
- Kombináció:
 - + HCT/ Ca-csatorna bl. → további szignifikáns vérnyomáscsökkenés érhető el.
 - + Ca-csatorna-bl. → igen hatékony mind a vesefunkció megőrzésében, mind a proteinuria csökkentésében.
- Diabeteses eredetű vesebetegségben kóros albuminürítés esetén, HT hiányában is indokolt ACE-gátlót adni, intolerancia esetén ARB
- Alkalmazása ellenjavallt: hyperkalaemia, kétoldali veseartéria-stenosis

A hypertonia és vesebetegség gyógyszeres kezelése

Ca-antagonisták:

- renoprotektív hatásúak.
- A hipertenzív nephropathiában: a vérnyomás csökkentésére és a renalis károsodás progressziójának mérséklésére javasolhatók.
- Verapamil: különösen proteinuriával járó vesebetegségben adhatók.
- DHP(amlodipin, nifedipin, lercanidipin) nagyobb fokú vérnyomáscsökkentő hatásuk miatt választhatók.

A diuretikumok:

- alkalmazásuk a keringő vérvolument csökkenti.
- Tiazid típusú: indapamid.
 - Metabolikus mellékhatása elhanyagolható
 - Az indapamid elsősorban vasodilatatív hatásán keresztül biztosít erélyes vérnyomáscsökkentő hatást, az artériás compliance javulásával és a perifériás rezisztencia csökkentésével.
- Kacsdiuretikumok (furoszemid):
 - hypertóniás betegeknek napi 2x alkalmazása (reggel, délbén) ajánlott beszűkült vesefunkció esetén.
 - GFR <30 ml/min/1,73 m² esetén a tiazidoktól már nem várhatunk hatást. Csökkent vesefunkció esetén emelt adagok, veseelégtelenség és súlyos keringési elégtelenség esetén pedig igen nagy dózisok adása válhat szükségessé.

A hypertonia és vesebetegség gyógyszeres kezelése

A béta-receptor-blokkolók:

- hypertóniás betegeknél előnyben részesítendőek:
 - Vasodilatator hatású szerek (karvedilol, nebivolol)
 - Semleges anyagcserehatású, béta-1-szelektív bisoprolol
 - a tartós hatású metoprolol (ZOK)

A legtöbb hypertóniás beteg kezdeti terápiájára fix kombinációs kezelés javasolt.

- Célszerű kettős (fix) kombinációval kezdeni
 - ACE-gátló/ARB + kalciumantagonista,
 - ACE-gátló/ARB + tiazid/tiazidszerű diuretikum).
- Hármás (fix) kombináció:
 - RASgátló + kalciumantagonista + diuretikum.

A cukorbetegség és a CKD

DKD: (diabetic kidney disease) diabeteses vesebetegség

Kezelés:

- DKD-ban a **glykaemiás kontroll optimalizálása** különösen fontos.
 - Az euglykaemia (CKD különböző stádiumaiban különböző mértékben) minden stádiumban csökkenti a DKD progresszióját.
- DKD-ban alkalmazzunk **SGLT-2-gátlót** a CKD progressziójának és a CVD kockázatának csökkentésére.
 - Az SGLT-2-gátlók mindegyike csökkenti a DKD progressziójának kockázatát és egyidejűleg megelőzi, illetve csökkenti a szívelégtelenség miatti hospitalizáció, illetve rehospitalizáció,
 - egyes SGLT-2-gátlók (empagliflozin, dapagliflozin) az atheroscleroticus CVD kockázatát.
- Azoknak a CKD-s 2-es típusú cukorbetegeknek, akiknek magas vagy igen magas a CV kockázata, **GLP-1-RA** alkalmazása javasolt a vesebetegség (elsősorban az albuminuria) progressziójának lassítására és a CVD megelőzésére.
 - A GLP-1-RA-kal végzett RCT-k igazolták a vesevédő, különösen az albuminuria csökkentő és az atheroscleroticus CVD-re kifejtett kedvező hatásukat.
- A vérnyomás optimalizálása javasolt DKD-ban.

A cukorbetegség és a CKD

6. táblázat. Az antidiabetikumok alkalmazhatóságának bGFR-függése (33)

Gyógyszer	>90 ml/perc/1,73 m ²	89-60 ml/perc/1,73 m ²	59-30 ml/perc/1,73 m ²	29-15 ml/perc/1,73 m ²	<15 ml/perc/1,73 m ²	Hemodialízis
Metformin	Teljes adag	Teljes adag	45-59: 2000 mg 30-44: 1000 mg	Nem adható	Nem adható	Nem adható
Glikazid	Teljes adag	Teljes adag	Teljes adag	Nem adható	Nem adható	Nem adható
Glikvidon	Teljes adag	Teljes adag	Teljes adag	Teljes adag	Teljes adag	Teljes adag
Glimepirid	Teljes adag	Teljes adag	Teljes adag	Nem adható	Nem adható	Nem adható
Alogliptin	Teljes adag	Teljes adag	50-30:12,5 mg	6,25 mg	6,25 mg	6,25 mg
Linagliptin	Teljes adag	Teljes adag	Teljes adag	Teljes adag	Teljes adag	Teljes adag
Szaxagliptin	Teljes adag	Teljes adag	<45: 2,5 mg	2,5 mg	2,5 mg	Nem adható
Szitagliptin	Teljes adag	Teljes adag	50-30:50 mg	25 mg	25 mg	25 mg
Vildagliptin	Teljes adag	Teljes adag	50 mg	50 mg	50 mg	50 mg
Dulaglutid	Teljes adag	Teljes adag	Teljes adag	Teljes adag	Nem adható	Nem adható
Exenatid	Teljes adag	Teljes adag	Teljes adag <50: Retard nem adható	Nem adható	Nem adható	Nem adható
Liraglutid	Teljes adag	Teljes adag	Teljes adag	Teljes adag	Nem adható	Nem adható
Lixisenatid	Teljes adag	Teljes adag	Teljes adag	Nem adható	Nem adható	Nem adható
Szemaglutid	Teljes adag	Teljes adag	Teljes adag	Teljes adag	Nem adható	Nem adható
Akاربóz	Teljes adag	Teljes adag	Teljes adag	<25: nem adható	Nem adható	Nem adható
Pioglitazon	Teljes adag	Teljes adag	Teljes adag	Teljes adag	<4: nem adható	Nem adható
Dapagliflozin	Teljes adag	Teljes adag	Teljes adag	<25: nem adható	Nem adható	Nem adható
Empagliflozin	Teljes adag	Teljes adag	45-ig adható	Nem adható	Nem adható	Nem adható
Ertugliflozin	Teljes adag	Teljes adag	45-ig adható	Nem adható	Nem adható	Nem adható
Inzulin	Teljes adag	Teljes adag	Empirikus dóziscsökkentés	Empirikus dóziscsökkentés	Empirikus dóziscsökkentés	Empirikus dóziscsökkentés

A mértékegység nélküli számok az eGFR kitüntetett értékeit jelölik.

Kontrasztanyag által okozott akut vesekárosodás (CI-AKI)

SPC: A metformin adását fel kell függeszteni a vizsgálatot megelőzően vagy a vizsgálat idejére, és csak legalább 48 óra elteltével állítható vissza, akkor is csak abban az esetben, ha a veseműködést újra ellenőrizték, és az stabilnak bizonyult



Radiojód kontrasztanyagok által okozott vesekárosodás és megelőzése az újabb irodalmi adatok tükrében

Változtassunk a gyakorlaton!

- **Publication Date: 16 Jan 2022**
- **Összefoglaló közlemény**

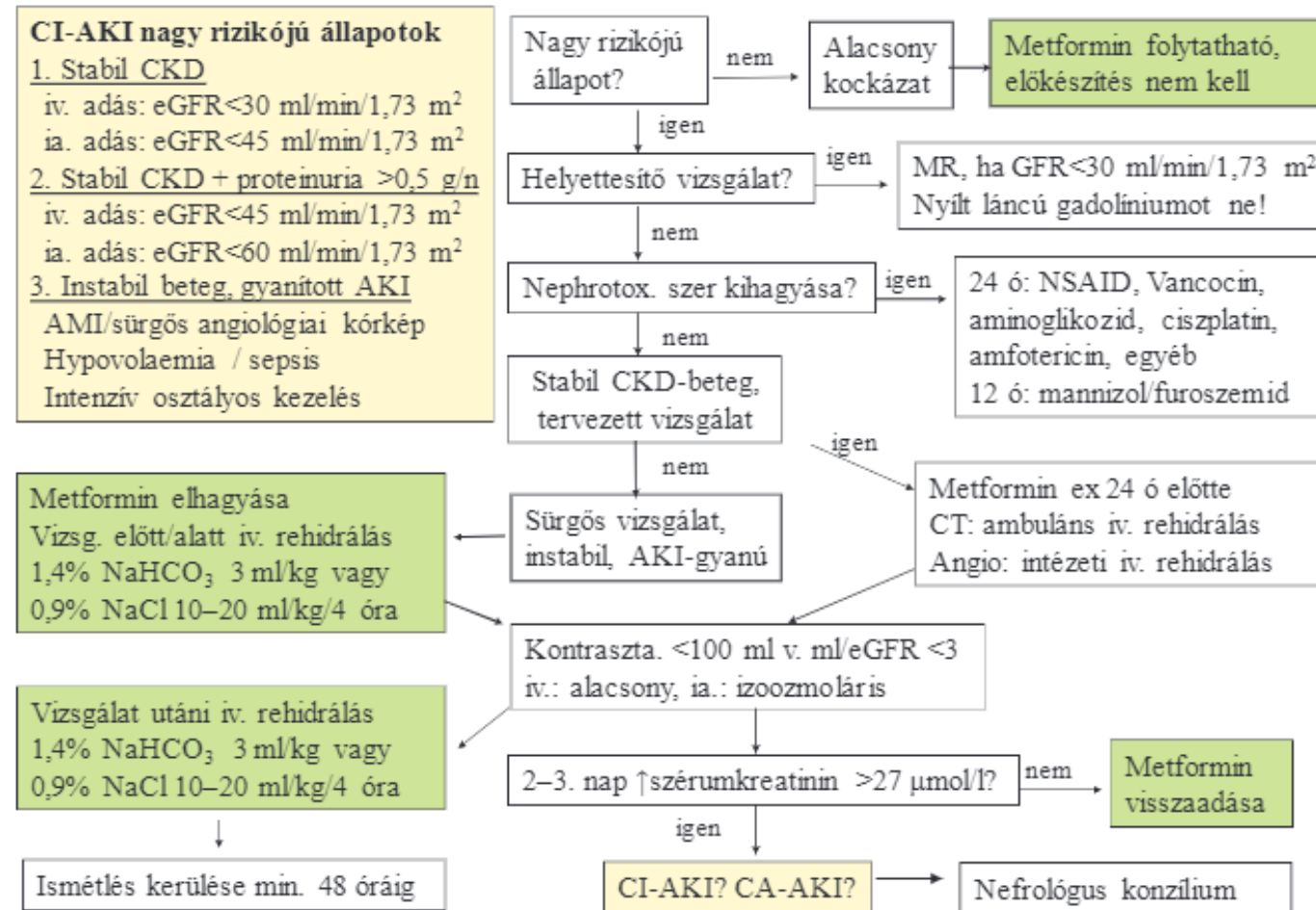
Haris, Á., & Mátyus, J. (2022). Radiojód kontrasztanyagok által okozott vesekárosodás és megelőzése az újabb irodalmi adatok tükrében., *Orvosi Hetilap*, 163(3), 83-91. Retrieved Sep 2, 2022, from <https://akjournals.com/view/journals/650/163/3/article-p83.xml>

Kontrasztanyag által okozott akut vesekárosodás (CI-AKI)

- A jelenlegi hazai gyakorlatban tartva a CI-AKI-tól:
 - sokszor indokolatlanul korlátozzák a vesebetegek kontrasztanyag vizsgálatát
 - halasztódik a metformin szedők vizsgálata is.
- Tanulmányai alapján:
 - a CI-AKI előfordulása a korábbinál kevésbé gyakori, és
 - jelentős különbség a kontrasztanyag iv. vagy ia. alkalmazásától.
- Legfontosabb rizikótényezők:
 - **Stabil állapotú vesebetegnél** a csökkent glomerulusfiltrációs ráta (GFR)
 - iv. kontrasztanyag adásakor ≤ 30 ml/min/1,73 m²,
 - ia. Alkalmazásakor ≤ 45 ml/min/1,73 m².
 - Proteinuria (vizsgálat előtt indokolt: számított GFR, vizelet albumin/kreatinin v. fehérje/kreatinin hányados meghatározása.)
 - **Instabil állapotú beteg, az akut veseelégtelenség** mindenkor magas kockázatot jelent (számított GFR pontatlan, nem használható.)

Kontrasztanyag által okozott akut vesekárosodás (CI-AKI)

- Csökkent vesefunkció mellett figyelni kell:
 - a beadott kontrasztanyag mennyiségére,
 - a vizsgálat 48–72 órán belüli ismétlésének kerülésére,
 - a NSAID-ok vagy más nephrotoxicus szerek lehetőség szerinti szüneteltetésére.
 - Prevenciós intézkedés: a magas rizikóval bíró betegeknél iv. hidrálás (fiziológias konc. NaCl vagy Na-bikarbonát infúzió)
- A metformin elhagyása szükségtelen a beteg vizsgálata kapcsán:
 - $\text{eGFR} \geq 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$
- Sürgősségi indikációjú vizsgálat:
 - a metformin egyidejű elhagyásával elvégezhető, de a gyógyszer csak 48 óra múlva, az akut vesekárosodás kizárását követően adható vissza.



1. ábra

Javasolt algoritmus a kontrasztanyagok vesekárosító hatásának megelőzésére

AKI = akut vesekárosodás; AMI = akut myocardialis infarktus; CA-AKI = kontrasztanyaggal társult akut vesekárosodás; CI-AKI = kontrasztanyag-indukált akut vesekárosodás; CKD = krónikus vesekárosodás; CT = komputertomográfia; eGFR = becstelt GFR; GFR = glomerulusfiltrációs ráta; MR = mágneses rezonancia; NSAID = nemszteroid gyulladáscsökkentő gyógyszer

Haris, Á., & Mátyus, J. (2022). Radiojód kontrasztanyagok által okozott vesekárosodás és megelőzése az újabb irodalmi adatok tükrében., *Orvosi Hetilap*, 163(3), 83-91. Retrieved Sep 2, 2022, from <https://akjournals.com/view/journals/650/163/3/article-p83.xml>

Veseelégtelenség - metformin

- Metformin
 - A GFR értékét a kezelés megkezdése előtt + évente ellenőrizni.
 - A vesekárosodás további romlása szempontjából fokozott kockázatnak kitett betegeknél és időseknél gyakoribb (3-6 havonta) ellen

GFR ml/perc	Metformin	Vildagliptin
60-89	A maximális napi dózis 3000 mg. A vesekárosodáshoz mérten megfontolandó a dózis csökkentése.	A dózis módosítása nem szükséges.
45-59	A maximális napi dózis 2000 mg. A kezdő dózis legfeljebb a maximális dózis fele.	A maximális teljes napi dózis 50 mg.
30-44	A maximális napi dózis 1000 mg. A kezdő dózis legfeljebb a maximális dózis fele.	
<30	A metformin ellenjavallt.	

ESET

M.J-né, 88 éves nőbeteg, HT, II. DM, kr. veseelégt. ttkg: 66 kg

- 05.03. eGFR: 33 ml/perc (Se Kreat: 107 umol/l)
- 05.25. eGFR: 28 ml/perc (Se kreat: 127 umol/l)
- Terápia: Eucreas 50/1000 mg 2x1 tableta

Kell-e változtatni a terápián? Ha igen, hogyan?

- Javaslat: Mérlegelendő a fentebb részletezett gyógyszerek dózisainak csökkentése.

Veseelégtelenség – digoxin/digitoxin

Digoxin

- A vesén át választódik ki. A renális kiválasztás a GFR-től függ.
- Beszűkült vesefunkció esetén a tervezett telítő dózis ne haladja meg a 6-10 µg/ttkg-t.
- Társbetegségek, melyek esetében kerülendő:
 - (krónikus) veseelégtelenség
 - electrolytzavarok (hypokalaemia, hyperkalcaemia, magnéziumhiány, kalciumhiány)

Digitoxin (Digimerck)

- Egészséges veseműködés esetén a digitoxin és metabolitjainak 60%-a a vesén keresztül, 40%-a a széklettel választódik ki.
- A veseműködés zavara esetén a digitoxin csökkent renális kiválasztását a fokozott metabolizáció és a széklettel történő elimináció kompenzálja.
- Beszűkült vesefunkcióval társult esetekben is alkalmazható fenntartó kezelésre.
- Nagyon súlyos vesekárosodásban (GFR<10 ml/min), különösen a terápia kezdetekor, folyamatos, gondos ellenőrzés ajánlott a digitoxin szükséglet egyidejű monitorozásával és amennyiben szükséges, a dózis csökkentése.

Veseelégtelenség - allopurinol

- Allopurinol (Milurit)
 - Mivel az allopurinol és metabolitjai a vesén át ürülnek a szervezetből, a veseműködés romlása a hatóanyag és metabolitjai felhalmozódásához vezethet, az eliminációs felezési idő következményes megnyúlásával.

Kreatinin-clearance	Napi adag
> 20 ml/perc	normál adag
10-20 ml/perc	100-200 mg naponta
< 10 ml/perc	100 mg naponta vagy hosszabb adagolási időközönként

Veseelégtelenség - statinok

- **Atorvastatin**

- **Az adag módosítása nem szükséges.** A vesebetegség nem befolyásolja az atorvasztatinnak és aktív metabolitjainak plazmakoncentrációját és a lipidekre gyakorolt hatását.

- **Rosuvastatin**

- Enyhe és közepesen súlyos vesekárosodás esetén adagmódosítás nem szükséges.
- Közepesen súlyos vesekárosodásban (**kreatinin-clearance < 60 ml/perc**) szenvedő betegek esetében 5 mg az ajánlott kezdő dózis, **a 30 mg-os és a 40 mg-os dózis alkalmazása a ellenjavallt.**
- **Súlyos vesekárosodásban a Xeter adása minden dózissal vonatkozóan ellenjavallt.**
- A Xeter-t nem szabad súlyos, akut állapotban alkalmazni, amikor myopathia gyanúja merül fel, vagy amikor a rhabdomyolysis miatt kialakuló szekunder veseelégtelenség veszélye áll fenn (például sepsis, hypotonia, nagyobb műtéti beavatkozás, trauma, súlyos metabolikus és endokrin rendellenességek, az elektrolit-háztartás zavara, kezeletlen görcsök).

- **Fluvastatin**

- A fluvasztatint a máj választja ki, a bevett mennyiség kevesebb mint 6%-a ürül a vizelettel. A fluvasztatin farmakokinetikája változatlan marad enyhe és súlyos vesekárosodás esetében is. Ezért ezeknél a betegeknél a dózist nem szükséges módosítani.

Veseelégtelenség - trimetazidin

Trimetazidin (Adexor MR)

- Mérsékelten csökkent vesefunkció (kreatinin clearance 30-60 ml/perc közötti) az ajánlott dózis naponta 1 x 1 tabletta (35 mg) reggel, étkezés közben
- Kontraind.: súlyos veseelégtelenség (kreatinin clearance < 30 ml/perc).

ESET

M.J-né, 88 éves nőbeteg, HT, II. DM, kr, veseelégt. ttkg: 66 kg

- 05.03. Creat. Cl.: 33 ml/perc (Se Kreat: 107 umol/l)
 - 05.25. Creat. Cl.: 28 ml/perc (Se kreat: 127 umol/l)
 - Preductal MR 35 mg 2x1
 - Javaslat: Mérlegelendő a fentebb részletezett gyógyszerek dózisainak csökkentése
-
- Kontraind.: Parkinson-kór, extrapiramidális tünetek, tremor, nyugtalan láb szindróma és egyéb mozgászavarok,
 - A trimetazidin ronthatja az extrapiramidális tüneteket (tremor, akinézia, hypertonia), ami főként időskorú betegeknél rendszeres vizsgálatot igényel

Veseelégtelenség – H_2B , PPI

- **famotidin (Quamatel)**
 - elsődlegesen **a vesén keresztül választódik ki**, ezért súlyos vesekárosodásban csak óvatossággal adható.
 - Amennyiben a **kreatinin clearance < 30 ml/perc**, a **napi adag 20 mg-ra** csökkentendő, vagy az adagolási időközt kell növelni (36-48 óra).
- **ranitidin**
 - Veseelégtelenségben (kreatinin-clearance <50 ml/perc) a ranitidin kumulálódhat és a plazmaszintje megemelkedhet.
 - Az ilyen betegek ajánlott napi adagja 150 mg

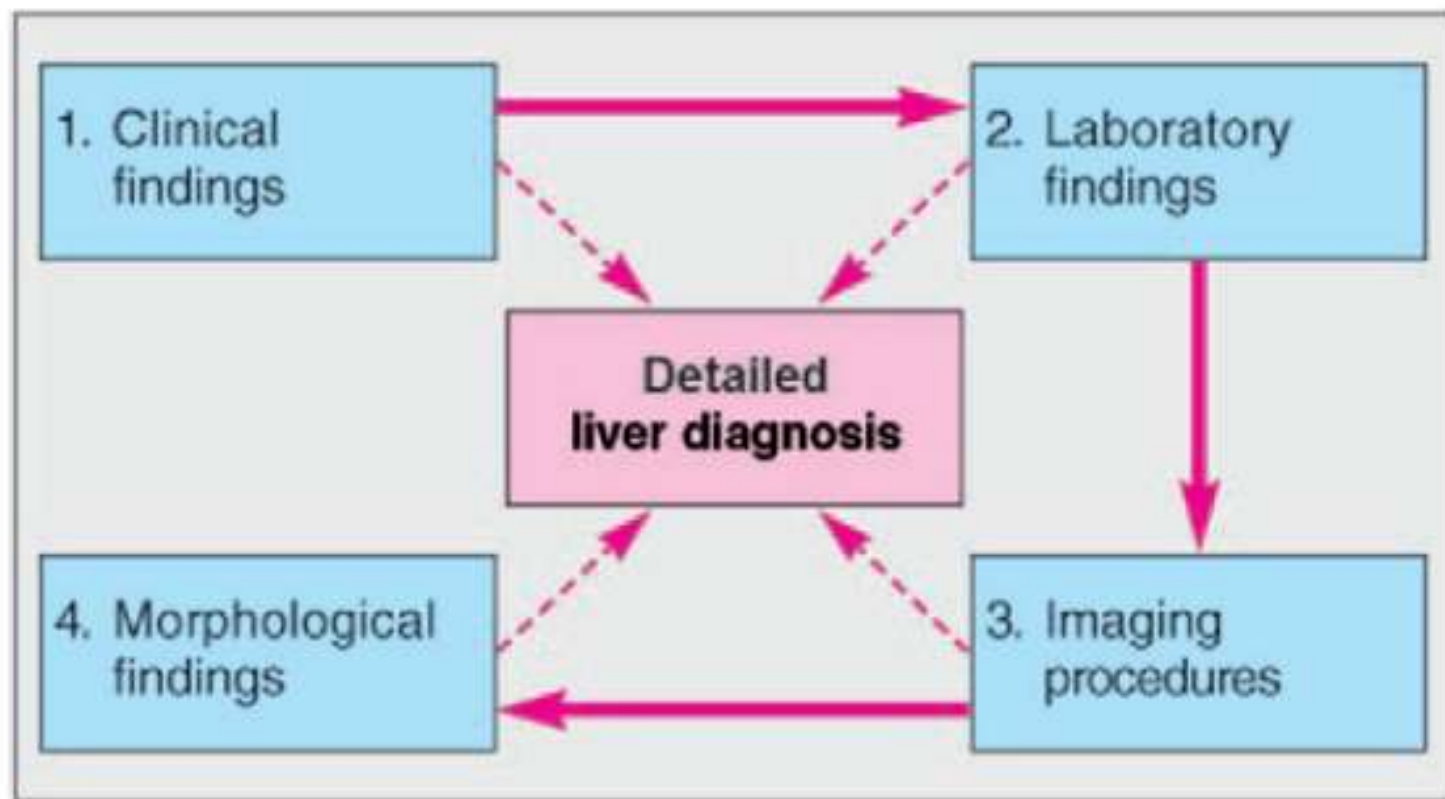
ESET

B.A.-né KVE, nephrosis sy, GERD, Se kreat: 254 $\mu\text{mol/l}$, GFR: 15 ml/perc.

Terápia: Quamatel 2x20 mg

Kell-e változtatni a terápián? Ha igen, hogyan?

Javaslat: Megfontolandó lehet a PPI-ok alkalmazása, mivel pl. a pantoprazol esetében vesekárosodásban szenvedő betegek esetében nem szükséges az adag módosítása.



MÁJ KLINIKAI-KÉMIAI VIZSGÁLATAI

GYÓGYSZEREK DÓZISÁNAK MÓDOSÍTÁSA MÁJBETEGSÉGBEN

GYÓGYSZER OKOZTA MÁJKÁROSODÁS (DILI)

MÁJ KLINIKAI-KÉMIAI VIZSGÁLATAI

„kérjünk májfunkciós labort”
„nézzünk egy májfunkciót”

?

- **celluláris integritás**
 - transzaminázok/aminotranszferázok
 - intracelluláris enzimek
 - ALAT/GPT, ASAT/GOT
- **kiválasztó funkció**
 - endogén
 - bilirubin, epesavak
 - exogén
 - indocianin zöld (ICG)
- **szintetikus funkció**
 - albumin, protrombin idő/INR

HEPATOCYTA KÁROSODÁS

- szérum aminotranszferázok/transzaminázok
 - **ALAT/GPT** (3 – 50 U/l)
 - alanin aminotranszferáz/glutamát-piruvát transzamináz
 - **májspecifikus enzim**
 - citoszol
 - ASAT/GOT (3 – 50 U/l)
 - aszpartát aminotranszferáz/glutamát-oxálacetát transzamináz
 - kevésbé májspecifikus
 - máj > szívizom > vázizom > vese > agy > hasnyálmirigy > tüdő
 - citoszol és mitokondrium

<i>Hepatic (generally AST>ALT)</i>
Alcoholic liver disease
Cirrhosis (of any etiology)
Ischemic hepatitis
Congestive hepatopathy
Acute Budd-Chiari syndrome
Hepatic artery damage/thrombosis/occlusion
TPN

<i>Hepatic (generally ALT>AST)</i>
NAFLD
Steatosis
NASH
Chronic viral hepatitis
Acute viral hepatitis
Medications and drug-induced liver injury
Prescription medications
Herbal products and supplements
Over-the-counter agents
Toxic hepatitis (amanita exposure)
Hemochromatosis
Autoimmune hepatitis
Wilson’s disease
Alpha-1-antitrypsin deficiency
Celiac disease
Acute bile duct obstruction
Liver trauma
Post-liver surgery
Veno-occlusive disease/sinusoidal obstruction syndrome
Diffuse infiltration of the liver with cancer
HELLP syndrome
Acute fatty liver of pregnancy
Sepsis

<i>Non-hepatic</i>
Skeletal muscle damage/rhabdomyolysis
Cardiac muscle damage
Thyroid disease
Macro-AST
Strenous exercise
Heat stroke
Hemolysis
Adrenal insufficiency

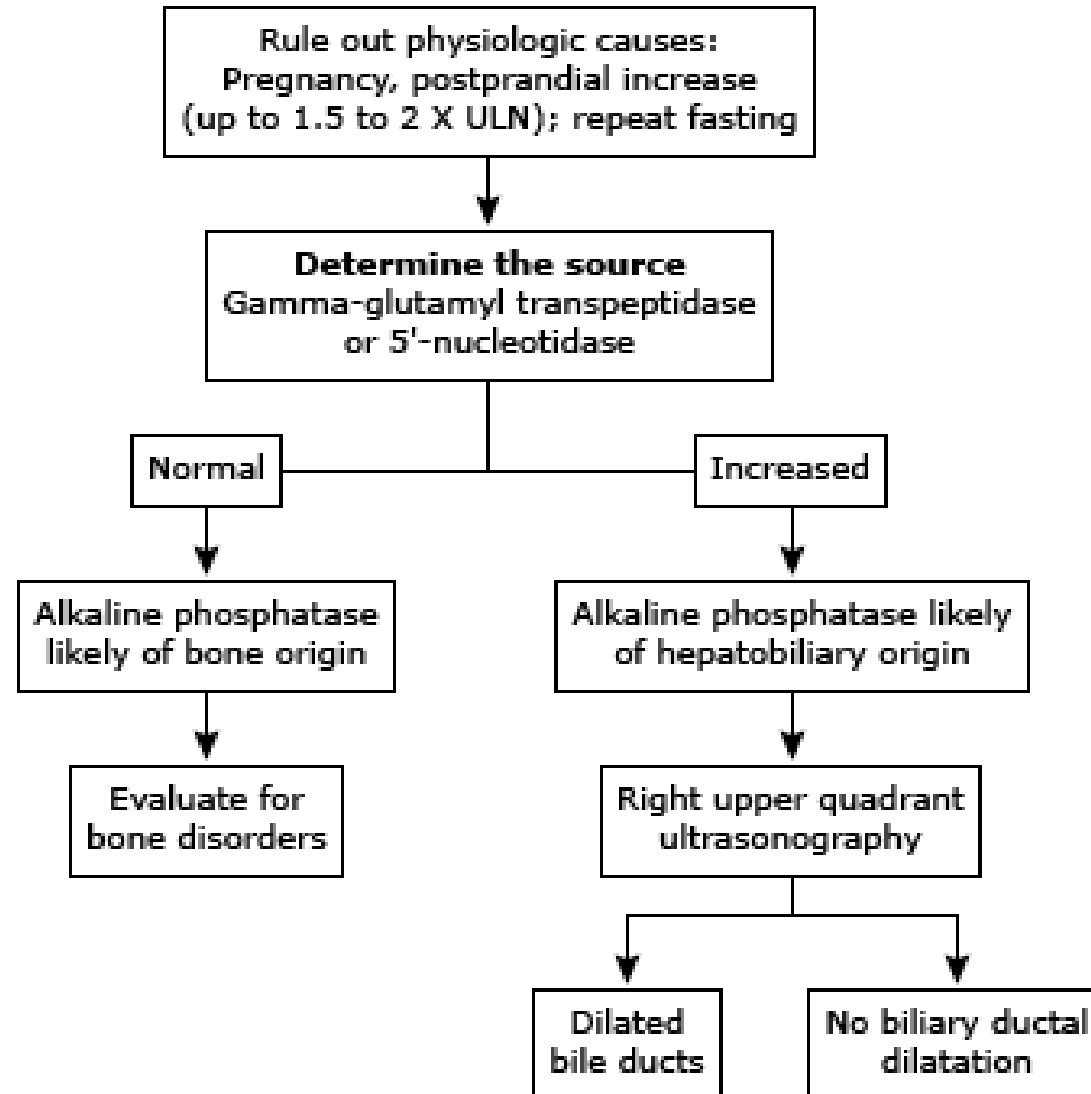
HEPATOCYTA KÁROSODÁS

- **laktát-dehidrogenáz (LDH) (240 – 480 U/l)**
 - citoszol
 - nem májspecifikus
- ischemias hepatitis: $ALAT/LDH < 1,5$
- vírusos hepatitis: $ALAT/LDH \geq 1,5$

CHOLESTASIS

- **alkalikus foszfatáz (ALP)** (30 -120 U/l)
 - 80% máj (csont, bél)
 - szerves foszfátészterek hidrolízise ($P_o \rightarrow P_i$, alkalikus pH)
 - $\geq 4 \times \text{ULN}$
 - extrahepaticus biliáris obstrukció
 - choledocholithiasis, malignus obstrukció, biliáris strictura
 - intrahepaticus cholestasis
 - gyógyszer indukálta, pr. biliáris cholangitis, pr. sclerosáló cholangitis, TPN, infiltráció
- **gamma glutamil-transzferáz (GGT)** (8 – 55 U/l)
 - máj, vese, hasnyálmirigy, lép, szívizom, agy
 - ALP értékkel jól korrelál $\rightarrow$ hepatobiliaris megbetegedés

CHOLESTASIS



Test	Possible clinical implication of abnormality	Specificity for liver disease
Alanine aminotransferase	Hepatocellular damage	Reasonably specific when $>3\times$ ULN (low concentrations in tissues other than liver, <i>e.g.</i> , skeletal muscle)
Aspartate aminotransferase	Hepatocellular damage	Not specific (skeletal muscle, heart, pancreas, blood)
Total bilirubin	Cholestasis, impaired uptake, conjugation or excretion, biliary obstruction, haemolysis	Not specific. Two forms: indirect (unconjugated) and direct (conjugated)
Alkaline phosphatase	Cholestasis, infiltrative disease, biliary obstruction	Not specific (bone, salivary glands, intestinal, biliary)
Gamma-glutamyltransferase	Cholestasis, biliary obstruction	Not specific (kidney, liver, pancreas, GI tract, lung)
Glutamate dehydrogenase	Hepatocellular (mitochondrial) damage	Specific, helpful to differentiate muscular from hepatic injury
Albumin	Impaired hepatocellular function	Malnutrition, nephrotic syndrome, cirrhosis (any cause)
International normalized ratio	Impaired hepatocellular function	Vitamin K deficiency; anticoagulants
Creatine kinase	Muscular injury	Crucial to differentiate muscular from hepatic injury

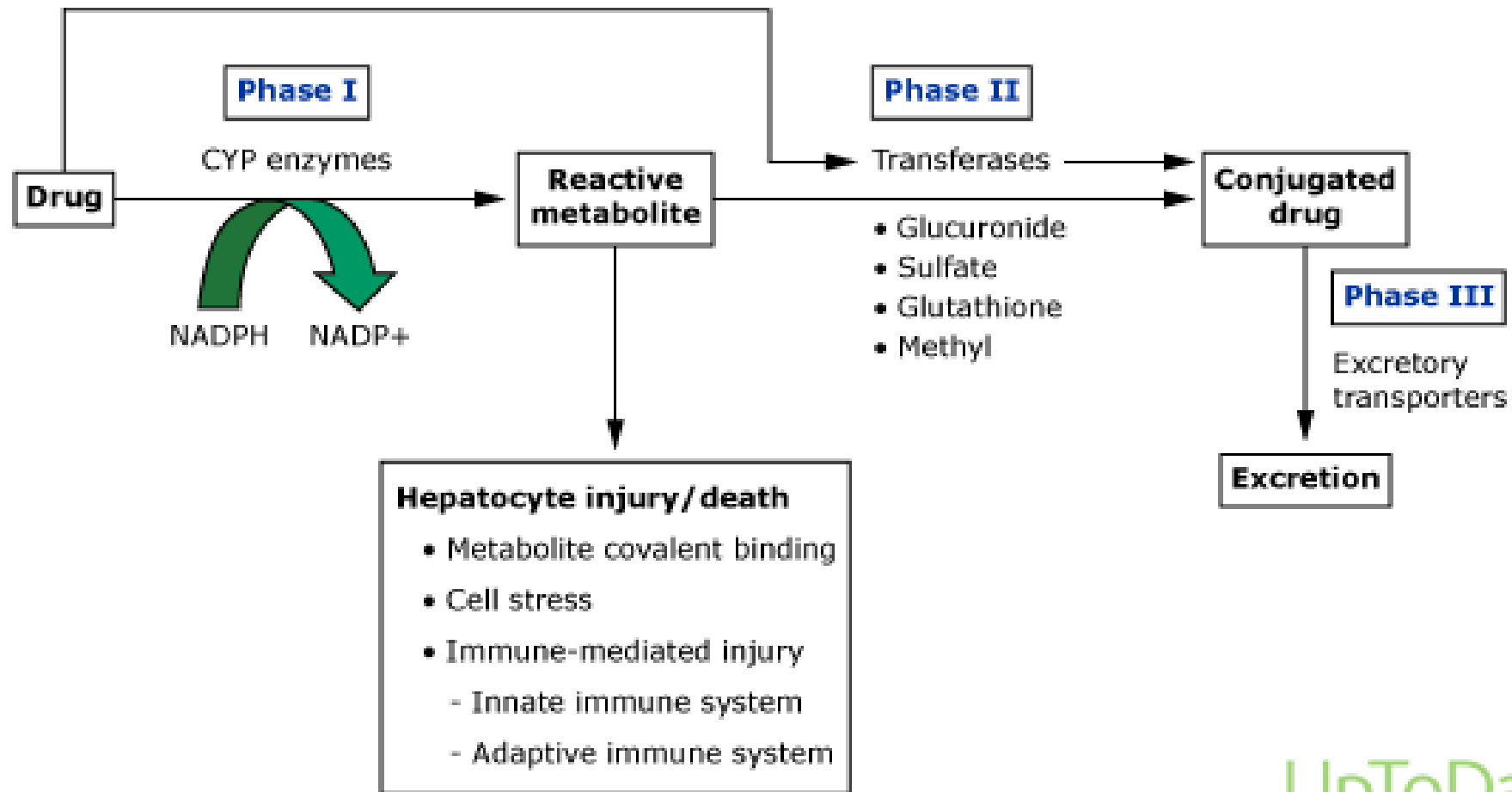
GI, gastrointestinal; ULN, upper limit of normal.

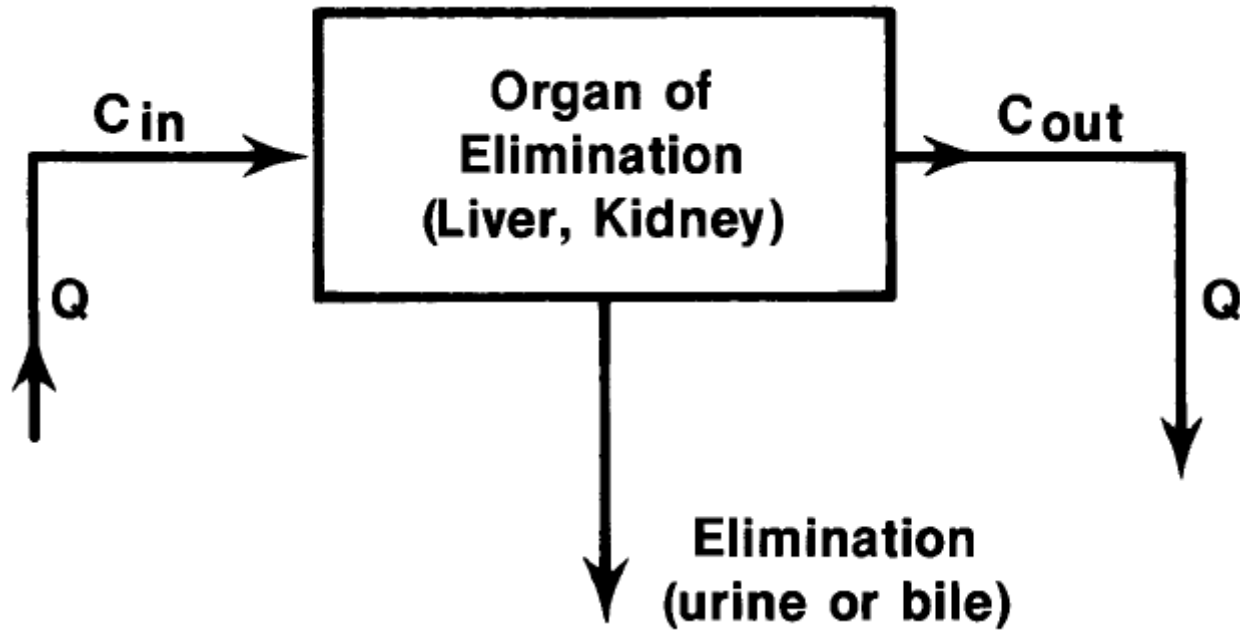
MÁJ KLINIKAI-KÉMIAI VIZSGÁLATAI

GYÓGYSZEREK DÓZISÁNAK MÓDOSÍTÁSA MÁJBETEGSÉGBEN

GYÓGYSZER OKOZTA MÁJKÁROSODÁS (DILI)

Hepatic drug metabolism





$$E = \frac{C_{in} - C_{out}}{C_{in}}$$

Extraction Ratio (E)	Rating
> 0.7	High
0.3–0.7	Intermediate
< 0.3	Low

Extraction Ratio (E)	Blood Flow (Q) (L/hour)	Clearance (Cl) (L/hour)
High (0.7–1.0)	Low	Low
Low (< 0.3)	High	Low
High (0.7–1.0)	High	High
Low (< 0.3)	Low	Low

$$\text{clearance} = Q \times E$$

FARMAKOKINETIKAI VÁLTOZÁSOK KRÓNIKUS MÁJBETEGSÉGBEN

- megváltozott hepaticus véráramlás, porto-szisztémás shunt
- CYP P450 metabolikus aktivitásának megváltozása (↓)
- hypoalbuminemia
- cholestasis
- portális hypertonia (→ ascites, portalis gastropathia)
- (májbetegség → vesefunkció megváltozása)

CHILD-PUGH PONTRENDSZER

Factor	1 point	2 points	3 points
Total bilirubin (μmol/L)	<34	34-50	>50
Serum albumin (g/L)	>35	28-35	<28
PT INR	<1.7	1.71-2.30	>2.30
Ascites	None	Mild	Moderate to Severe
Hepatic encephalopathy	None	Grade I-II (or suppressed with medication)	Grade III-IV (or refractory)

Hepatic encephalopathy

Grade 1: restless, sleep disturbed, irritable/agitated, tremor, impaired handwriting

Grade 2: lethargic, time-disoriented, inappropriate, asterixis, ataxia

Grade 3: somnolent, stuporous, place-disoriented, hyperactive reflexes

Grade 4: unrousable coma, no personality/behavior, decerebrate

total bilirubin (5 – 21 μmol/l), albumin (35 – 52 g/l), INR (0,8 – 1,2)

CHILD-PUGH PONTRENDSZER

	Class A	Class B	Class C
Total points	5-6	7-9	10-15
1-year survival	100%	80%	45%

Child-Pugh A: enyhén beszűkült májműködés

Child-Pugh B: közepes mértékben beszűkült májműködés

Child-Pugh C: súlyosan beszűkült májműködés

Drug Saf

<https://doi.org/10.1007/s40264-017-0635-x>



CrossMark

ORIGINAL RESEARCH ARTICLE

Evidence-Based Recommendations to Improve the Safe Use of Drugs in Patients with Liver Cirrhosis

Rianne A. Weersink^{1,2} · Margriet Bouma³ · David M. Burger⁴ · Joost P. H. Drenth⁵ · S. Froukje Harkes-Idzinga⁶ · Nicole G. M. Hunfeld⁷ · Herold J. Metselaar⁸ · Margje H. Monster-Simons^{9,10} · Katja Taxis² · Sander D. Borgsteede^{1,11}

Table 1 Safety classification with recommended actions [14] Adapted from Weersink et al. [14]

Safety class	Description	Action
Safe	The drug has been evaluated in patients with liver cirrhosis, and no increase in harm was found compared with persons without liver cirrhosis. The safety of the drug is supported by pharmacokinetic studies and/or safety studies over a long period. It might be necessary to use an adjusted dose	This drug can be used in patients with liver cirrhosis
No additional risks known	The limited data suggest that this drug does not increase harm in patients with liver cirrhosis in comparison with persons without liver cirrhosis. It might be necessary to use an adjusted dose	The drug can be used in patients with liver cirrhosis Adverse drug reactions need to be monitored
Additional risks known	The limited data suggest an increase in patient harm in patients with liver cirrhosis compared with persons without liver cirrhosis. However, the number of studies is limited and/or the studies show contradicting results regarding the safety in patients with liver cirrhosis	This drug should preferably not be used in patients with liver cirrhosis if there is a safer alternative available Adverse drug reactions need to be monitored
Unsafe	Data indicate this drug is not safe in patients with liver cirrhosis	This drug should be avoided in patients with liver cirrhosis
Unknown	For this drug, insufficient data are available to evaluate the safety in patients with liver cirrhosis	This drug should preferably not be used in patients with liver cirrhosis if there is a safer alternative available Individual judgement of therapeutic need versus additional risks in patients with liver cirrhosis Adverse drug reactions need to be monitored
Safety class is dependent on the severity of cirrhosis	The safety class and/or the dose adjustment of this drug depends on the severity of liver cirrhosis of the patient, expressed by Child–Pugh class	Retrieve severity of liver cirrhosis (Child–Pugh class)

Drug class	Safety class					
	Safe	No additional risks known	Additional risks known	Unsafe	Unknown	Dependent on the severity of cirrhosis
Analgesics, mild	Paracetamol	Tramadol ^a		All COX-2-inhibitors ^b All NSAIDs ^b		Codeine ^c
Analgesics, strong		Buprenorphine ^a Morphine (PO + IV) ^a Oxycodone ^a Remifentanyl Sufentanyl	Methadone		Hydromorphone (PO) ^a Hydromorphone (IV) Nalbuphine Nicomorphine Piritramide ^a	Alfentanil Fentanyl ^a Pethidine Tapentadol ^{a,d}
Antibiotics, chinolones	Ciprofloxacin Norfloxacin Ofloxacin	Moxifloxacin			Levofloxacin Pipemidic acid	
Antibiotics, penicillins	Amoxicillin Amoxicillin/clavulanic acid	Piperacillin/tazobactam			Benzylpenicillin Flucloxacillin Phenethicillin Phenoxyethylpenicillin	
Antibiotics, tetracyclines					Doxycycline Minocycline Tetracycline Sulfadiazine Sulfamethoxazole/trimethoprim	Tigecycline ^a
Antibiotics, sulfonamides and trimethoprim		Sulfamethoxazole/trimethoprim Trimethoprim				
Antibiotics, macrolides		Azithromycin Clarithromycin Erythromycin Roxithromycin ^a				
Antibiotics, other	Rifaximin	Clindamycin ^a Fosfomycin (PO)			Fosfomycin (IV) Nitrofurantoin	

Drug class	Safety class					
	Safe	No additional risks known	Additional risks known	Unsafe	Unknown	Dependent on the severity of cirrhosis
Antidiabetic drugs	Acarbose	Dapagliflozin ^a				Alogliptin
	Insulin	Empagliflozin				Canagliflozin
	Metformin	Glibenclamide ^a				Repaglinide ^a
	Tolbutamide ^a	Gliclazide ^a				Sitagliptin
		Glimepiride ^a				
		Linagliptin				
		Pioglitazone ^a				
		Saxagliptin				
		Vildagliptin				
Anti-hepatitis B	Adefovir					Interferon- α -2a ^c
	Entecavir					Interferon- α -2b ^c
	Lamivudine					Peginterferon- α -2a ^c
	Telbivudine					PegInterferon- α -2b ^c
	Tenofovir					
Anti-hepatitis C		Daclatasvir				Dasabuvir ^d
		Ledipasvir				Elbasvir/grazoprevir ^c
		Sofosbuvir				Ombitasvir/paritaprevir/ ritonavir ^d
		Velpatasvir				Ribavirin
						Simeprevir ^c
β -Blockers	Atenolol	Acebutolol		Nebivolol	Celiprolol	Metoprolol ^{a,d}
	Carvedilol ^a	Bisoprolol ^a			Pindolol	
	Propranolol ^a	Esmolol				
		Labetalol (PO) ^a				
		Labetalol (IV)				
		Sotalol				
Calcium channel blockers		Amlodipine ^a		Barnidipine	Lacidipine ^a	Felodipine ^{a,d}
		Nifedipine ^a		Isradipine	Nicardipine (IV)	Lercanidipine ^d
		Nimodipine (PO) ^a		Nicardipine (PO)	Nimodipine (IV)	
				Nitrendipine		
Calcium channel blockers, other		Diltiazem ^a				Verapamil (PO) ^{a,d}
						Verapamil (IV) ^{a,d}

Drug class	Safety class					
	Safe	No additional risks known	Additional risks known	Unsafe	Unknown	Dependent on the severity of cirrhosis
Coumarins		Acenocoumarol ^a Phenprocoumon ^a				
Diuretics	Furosemide Spironolactone	Amiloride Bumetanide Eplerenone Hydrochlorothiazide		Triamterene	Chlorthalidone Epitizide Indapamide	
Drugs for acid-related disorders		Esomeprazole ^a Famotidine Ranitidine		Cimetidine Lansoprazole Pantoprazole	Algeldrate/magnesium oxide Algeldrate/magnesium oxide/ dimethicone Aluminium hydroxide/magnesium carbonate Calcium carbonate/magnesium carbonate Nizatidine	Omeprazole ^{a,d} Rabeprazole ^{a,d}
Drugs used in hepatorenal syndrome	Albumin Terlipressin					
Drugs used in PBC or AIH	Prednisolone Prednisone Ursodeoxycholic acid		Azathioprine	Budesonide		Mycophenolate mofetil
Heparins		Dalteparin ^a Enoxaparin ^a Nadroparin ^a	Heparin ^a		Tinzaparin	
Laxant drugs	Lactitol Lactulose	Bisacodyl Macrogol Macrogol/electrolytes Psyllium Sterculia			Magnesium (hydr)oxide Senna Sennosides A + B Sodium picosulfate	

Drug class	Safety class					
	Safe	No additional risks known	Additional risks known	Unsafe	Unknown	Dependent on the severity of cirrhosis
Lipid-lowering agents	Colestyramine	Colesevelam		Atorvastatin	Ciprofibrate Fenofibrate Acipimox	Bezafibrate Ezetimibe ^c Fluvastatin ^a Gemfibrozil Lomitapide ^{a,c} Pravastatin ^a Rosuvastatin ^a Simvastatin ^a
Platelet aggregation inhibitors		Acetylsalicylic acid ^a Carbasalate calcium ^a				Clopidogrel ^d Dipyridamole Prasugrel Ticagrelor
Prokinetics		Metoclopramide ^a				Domperidone ^{a,d}
RAS inhibitors						All ACE inhibitors ^{b,d} All AT-II antagonists ^{b,d}

ACE angiotensin-converting enzyme, *AIH* autoimmune hepatitis, *AT* angiotensin, *COX* cyclooxygenase, *IV* intravenous, *NSAIDs* nonsteroidal antiinflammatory drugs, *PBC* primary biliary cholangitis, *PO* oral, *RAS* renin-angiotensin system

^aDose adjustment also necessary

^bThe advice is applicable to all drugs from the class

^cUnsafe in Child–Pugh B and C

^dUnsafe in Child–Pugh C



Search for medicines

Drugs and Liver Cirrhosis

The overcapacity of the liver ensures that only in an advanced stage of a liver disease, a reduction in liver function becomes noticeable. For the time being, it appears from the literature that clinically relevant changes in the pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs only occur in liver cirrhosis. An exception to this is when there is cholestasis (see also excretion). This website is specifically aimed at patients with liver cirrhosis and the advice does not apply to patients with any other liver disease.

Below is a brief explanation of the most important changes that can occur in patients with liver cirrhosis.

Pharmacokinetics

- **Absorption:** Portal hypertension may cause the formation of collateral vessels along the liver; the portosystemic shunts. An initial extraction of drugs by the liver can thus be circumvented. The bioavailability of drugs with a large first-pass effect

<https://www.geneesmiddelenbijlevercirrose.nl/>

		Child Pugh A	Child Pugh B	Child Pugh C
Non-selective beta blockers				
propranolol	Safety	safe	safe	safe
	Dosage	start with a maximum of 20 mg 3 times a day	start with a maximum of 20 mg 3 times a day	start with a maximum of 20 mg 3 times a day
carvedilol	Safety	safe	safe	safe
	Dosage	dose adjustment is not necessary	initially half a starting dose	initially a quarter starting dose

Cytotoxic chemotherapy dose modification in patients with preexisting liver disease*

Agent	Bilirubin	Aminotransferases	Percent dose administered
Bendamustine	$\geq 1.5 \times \text{ULN}$	$\geq 2.5 \times \text{ULN}$	Not recommended
Bortezomib	$> 1.5 \times \text{ULN}$		Reduce starting dose to 0.7 mg/m ²
Cabazitaxel	$> \text{ULN}$	AST/ALT $\geq 1.5 \times \text{ULN}$	0%
Carfilzomib			Refer to text
Cyclophosphamide	3.1 to 5 mg/dL $> 5 \text{ mg/dL}$	AST $\geq 180 \text{ IU/L}$	75% 0%
Cytarabine		Any	50%; subsequent increase by monitoring toxicity
Dactinomycin		Any	50%; subsequent increase by monitoring toxicity
Daunorubicin	1.2 to 3 mg/dL 3 to 5 mg/dL $> 5 \text{ mg/dL}$		75% 50% 0%
Docetaxel			Refer to text
Doxorubicin	1.2 to 3 mg/dL 3 to 5 mg/dL $> 5 \text{ mg/dL}$	ALT or AST $> 3 \times \text{ULN}$	50% 25% 0%
Epirubicin	1.2 to 3 mg/dL $> 3 \text{ mg/dL}$	2 to 4 $\times \text{ULN}$ $> 4 \times \text{ULN}$	75% 50%
Eribulin			Refer to text
Etoposide	1.5 to 3 mg/dL	AST $> 3 \times \text{ULN}$	50%
Fluorouracil	$> 5 \text{ mg/dL}$		0%
Gemcitabine	$> 1.6 \text{ mg/dL}$		80% [†]
Ifosfamide	$> 3 \text{ mg/dL}$		25%
Irinotecan	1.5 to 3 mg/dL		75%
Ixabepilone monotherapy	$\leq 1 \times \text{ULN}$ $\leq 1 \times \text{ULN}$ $> 1.5 \text{ to } \leq 3 \times \text{ULN}$ $> 3 \times \text{ULN}$	AST and ALT $\leq 2.5 \times \text{ULN}$ AST and ALT $\leq 10 \times \text{ULN}$ AST and ALT $\leq 10 \times \text{ULN}$ $> 10 \times \text{ULN}$	Initial dose (40 mg/m ²) Initial dose (32 mg/m ²) Initial dose (20 to 30 mg/m ²) Not recommended
Ixabepilone plus capecitabine	$\geq 2.5 \times \text{ULN}$	Above ULN	Not recommended
Ixazomib	$> 1.5 \times \text{ULN}$		Reduce starting dose to 3 mg
Paclitaxel			Refer to text
Panobinostat	$\geq 1 \times \text{ULN}$ $> 1 \text{ to } 1.5 \times \text{ULN}$ $> 1.5 \text{ to } 3 \times \text{ULN}$ $> 3 \times \text{ULN}$	AST $> 1 \times \text{ULN}$ Any Any	75% 75% 50% Not recommended
Pomalidomide			Refer to text
Procarbazine	$> 5 \text{ mg/dL}$	ALT or AST $> 3 \times \text{ULN}$	0%
Trabectedin			Refer to text
Vincristine, vinblastine	$> 3 \text{ mg/dL}$		50%
Vinorelbine	2.1 to 3 mg/dL $> 3 \text{ mg/dL}$		50% 25%
Vorinostat	$> 1 \text{ to } 3 \times \text{ULN}$ $> 3 \times \text{ULN}$		Reduce initial dose [‡] Not recommended

Dose modification for molecularly targeted agents used for cancer therapy in patients with preexisting liver disease

Agent	Liver function	Percent dose reduction administered initially*
Acalabrutinib	Severe hepatic impairment	Avoid use
Alectinib	Severe hepatic impairment	Reduce initial starting dose
Axitinib	Refer to UpToDate text	
Bismuthinib	Moderate or severe hepatic impairment	Reduce initial starting dose from 45 to 30 mg orally twice daily
Bosutinib		Reduced starting doses (200 mg daily) for mild, moderate, or severe hepatic impairment
Brentuximab		Reduce starting dose for mild liver impairment; avoid use for moderate to severe hepatic impairment
Brigatinib	Severe hepatic impairment	Reduce initial starting dose
Ceritinib	Severe hepatic impairment	Reduce initial starting dose
Crizotinib	Moderate to severe hepatic impairment (total serum bilirubin or AST > 1.5 times the ULN)	Reduce initial starting dose
Enfortumab	Moderate or severe hepatic impairment	Avoid use
Erlotinib	Direct bilirubin 1 to 7 mg/dL or ALT ≥ 3 times the ULN	Start at 75 rather than 150 mg daily
Everolimus	Child-Pugh A Child-Pugh B Child-Pugh C	25% dose reduction for patients treated for breast cancer, renal cell cancer, or pancreatic neuroendocrine tumor; for patients with subependymal giant cell tumor, refer to manufacturer's FDA-approved package insert 50% reduction for patients treated for breast cancer, renal cell cancer, or pancreatic neuroendocrine tumor; for patients with subependymal giant cell tumor, refer to manufacturer's FDA-approved package insert If potential benefits outweigh risks, maximum daily dose of 2.5 mg recommended
Ibrutinib	Child-Pugh A Child-Pugh B or C	140 rather than 420 mg daily Avoid use
Imatinib	Total bilirubin > 3 to 10 times the ULN	25% dose reduction [†]
Lapatinib	Severe hepatic impairment (Child-Pugh C)	1250 mg per day initial dose (in conjunction with capecitabine) reduced to 750 mg once daily; 1500 mg per day initial dose (in conjunction with letrozole) reduced to 1000 mg once daily
Larotrectinib	Moderate or severe hepatic impairment	Reduce starting dose by 50%
Lenvatinib	Severe hepatic impairment (Child-Pugh C)	Reduce initial dose from 24 to 12 mg once daily
Neratinib	Severe hepatic impairment (Child-Pugh C)	Reduce starting dose from 240 to 80 mg daily
Nilotinib	Mild to moderate impairment (Child-Pugh A/B) Severe hepatic impairment (Child-Pugh C)	600 rather than 900 mg daily 400 mg daily
Ribociclib	Moderate to severe hepatic impairment (Child-Pugh B/C)	Reduce starting dose from 600 to 400 mg daily
Pazopanib	Total bilirubin ≥ 1.5 times the ULN and/or ALT ≥ 2 times the ULN	Reduce to 200 mg daily
Ponatinib	Moderate to severe hepatic impairment (Child-Pugh B/C)	Avoid use
Regorafenib	Child-Pugh C disease	Avoid use
Ruxolitinib	Refer to UpToDate text	Recommendations for dose modification vary according to indications for use.
Selpercatinib	Total bilirubin > 3 to 10 times the ULN, and any AST elevation	Reduce initial dose to 80 mg orally twice daily
Sunitinib	Refer to UpToDate text	
Temsirolimus	Total bilirubin > 1 to 1.5 times the ULN or AST greater than the ULN Total bilirubin > 1.5 times the ULN	Reduce dose to 15 mg per week Avoid use
Tucatinib	Severe hepatic impairment (Child-Pugh C)	Reduced initial dose
Zanubrutinib	Severe hepatic impairment (Child-Pugh C)	Reduced initial dose

MÁJ KLINIKAI-KÉMIAI VIZSGÁLATAI

GYÓGYSZEREK DÓZISÁNAK MÓDOSÍTÁSA MÁJBETEGSÉGBEN

GYÓGYSZER OKOZTA MÁJKÁROSODÁS (DILI)

Classifications of drug-induced liver injury

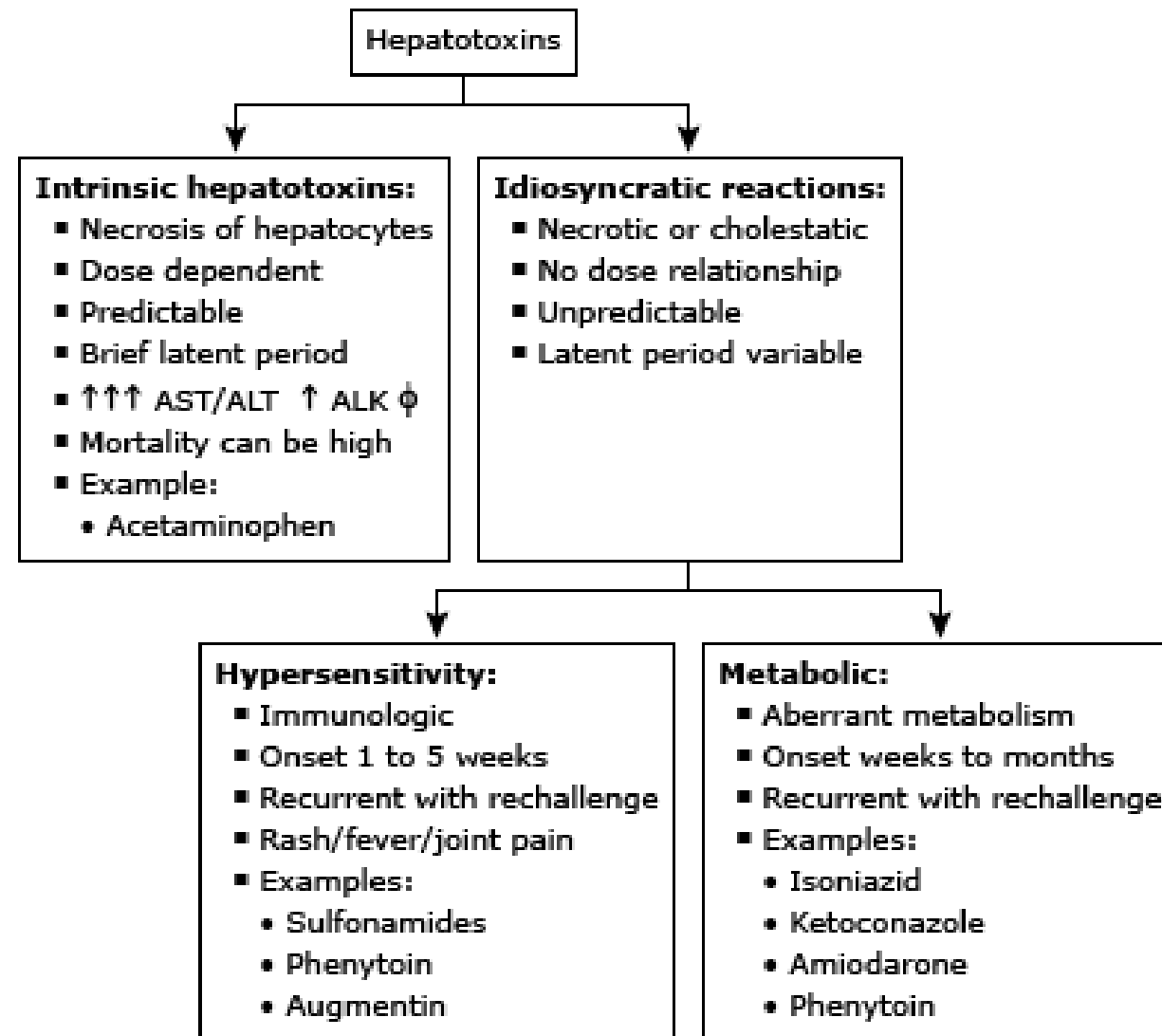
Type of classification	Examples
Clinical laboratory	Hepatocellular
	Cholestatic
	Mixed hepatocellular/cholestatic
Mechanism of hepatotoxicity	Direct hepatotoxicity
	Idiosyncratic
	Immune-mediated
	Metabolic
Histologic findings	Cellular necrosis or apoptosis
	Cholestasis
	Steatosis
	Fibrosis
	Phospholipidosis
	Granulomatous
	Sinusoidal obstruction syndrome

UpToDate®

- gyógyszerek → mérsékelt ($< 3 \times \text{ULN}$), átmeneti transzamináz emelkedés tünetek nélkül (nincs progresszió, súlyos DILI nem alakul ki)
 - **fontos:** fokozott kockázat DILI kialakulására vagy nem?!
- $> \text{AT}$ és $\text{TBL} > 2 \times \text{ULN}$ → súlyos DILI kialakulásának esélye
 - **Hy's szabály:**
 - $\text{ALAT}, \text{ASAT} > 3 \times \text{ULN}$
 - $\text{TBL} > 2 \times \text{ULN}$ cholestasis nélkül (ALP normál)
 - egyéb etiológia kizárható

ULN: normálérték felső határa

Mechanisms of drug-induced liver injury



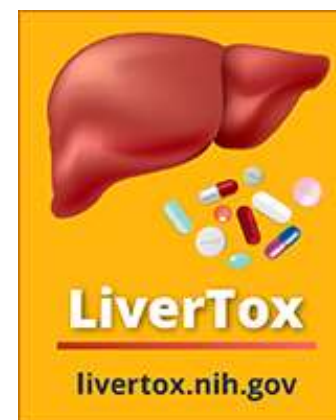
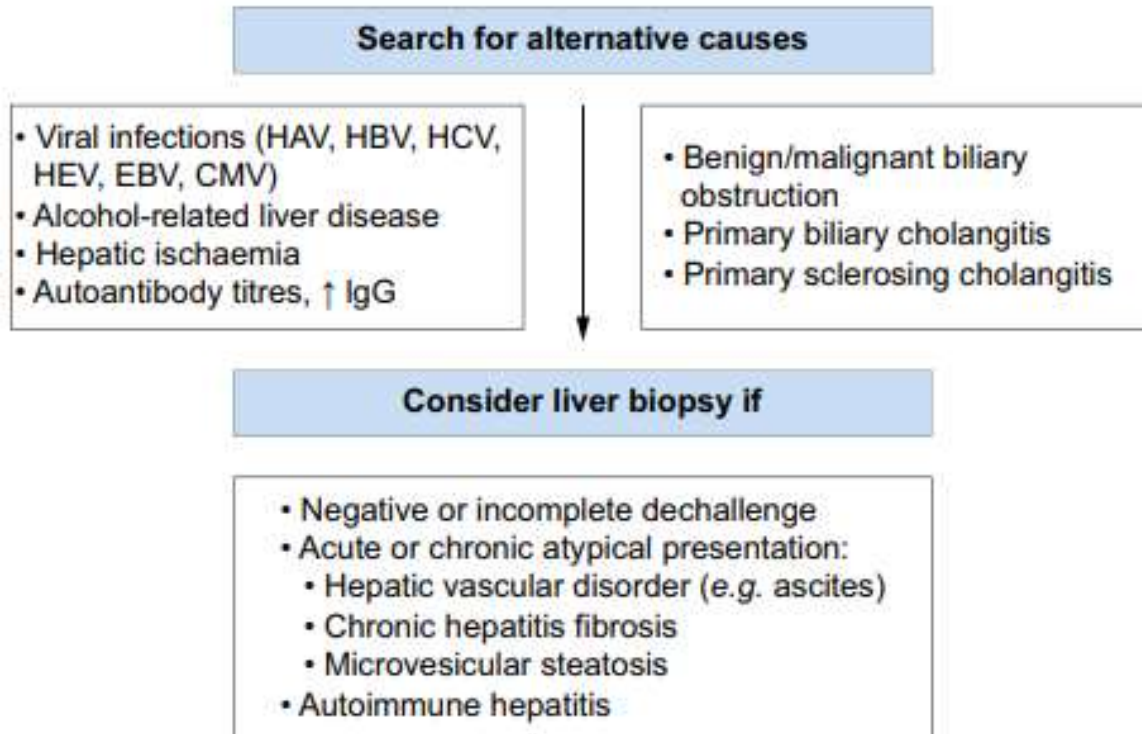
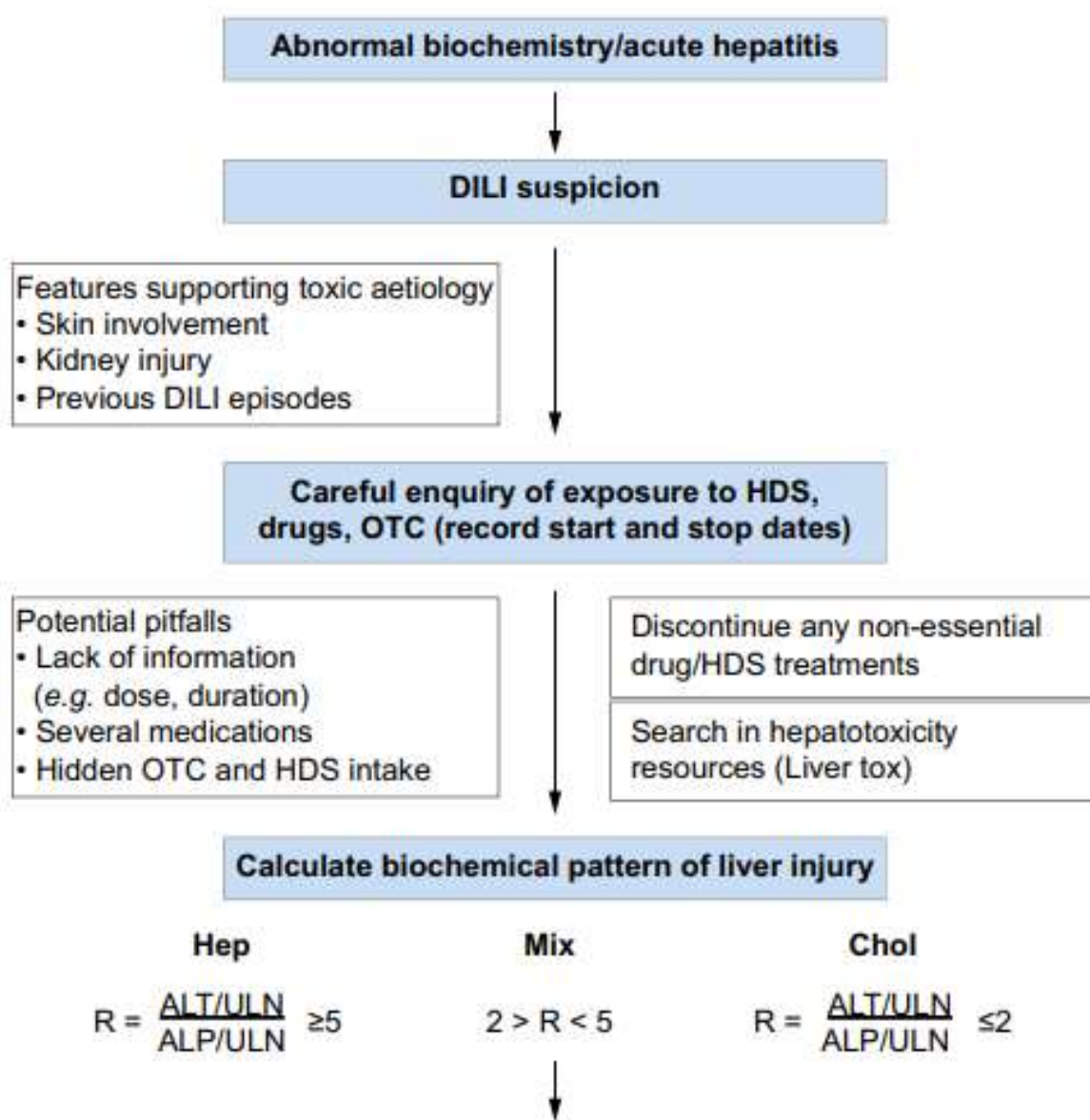


Table 9. DILI severity classifications.

Category	Severity	Description
US Drug-Induced Liver Injury Network ³¹⁰		
1	Mild	Elevated ALT and/or ALP but TBL <2.5 mg/dl and INR <1.5
2	Moderate	Elevated ALT and/or ALP and TBL ≥2.5 mg/dl or INR ≥1.5
3	Moderate-severe	Elevated ALT, ALP, TBL and/or INR and hospitalization or ongoing hospitalization prolonged due to DILI
4	Severe	Elevated ALT and/or ALP and TBL ≥2.5 mg/dl and at least 1 of the following criteria: - Hepatic failure (INR >1.5, ascites or encephalopathy) - Other organ failure due to DILI
5	Fatal	Death or liver transplantation due to DILI
International DILI Expert Working Group ¹⁶⁰		
1	Mild	ALT ≥5 or ALP ≥2 and TBL <2 × ULN
2	Moderate	ALT ≥5 or ALP ≥2 and TBL ≥2 × ULN, or symptomatic hepatitis
3	Severe	ALT ≥5 or ALP ≥2 and TBL ≥2 × ULN, or symptomatic hepatitis and 1 of the following criteria: - INR ≥1.5 - Ascites and/or encephalopathy, disease duration <26 weeks, and absence of underlying cirrhosis - Other organ failure due to DILI
4	Fatal/transplantation	Death or liver transplantation due to DILI

ALP, alkaline phosphatase; ALT, alanine aminotransferase; INR, international normalized ratio; TBL, total bilirubin, ULN, upper limit of normal.

TBL 2,5 mg/dl = 42,75 umol/l

NCI CTCAE v5.0 hepatobiliary toxicity

Adverse event	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Alkaline phosphatase increased	>ULN to 2.5 x ULN if baseline was normal; 2 to 2.5 x baseline if baseline was abnormal	>2.5 to 5 x ULN if baseline was normal; >2.5 to 5 x baseline if baseline was abnormal	>5 to 20 x ULN if baseline was normal; >5 to 20 x baseline if baseline was abnormal	>20 x ULN if baseline was normal; >20 x baseline if baseline was abnormal	
Alanine aminotransferase increased	>ULN to 3 x ULN if baseline was normal; 1.5 to 3 x baseline if baseline was abnormal	>3 to 5 x ULN if baseline was normal; >3 to 5 x baseline if baseline was abnormal	>5 to 20 x ULN if baseline was normal; >5 to 20 x baseline if baseline was abnormal	>20 x ULN if baseline was normal; >20 x baseline if baseline was abnormal	
Aspartate aminotransferase increased	>ULN to 3 x ULN if baseline was normal; 1.5 to 3 x baseline if baseline was abnormal	>3 to 5 x ULN if baseline was normal; >3 to 5 x baseline if baseline was abnormal	>5 to 20 x ULN if baseline was normal; >5 to 20 x baseline if baseline was abnormal	>20 x ULN if baseline was normal; >20 x baseline if baseline was abnormal	
Blood bilirubin increased	>ULN to 1.5 x ULN if baseline was normal; >1 to 1.5 x baseline if baseline was abnormal	>1.5 to 3 x ULN if baseline was normal; >1.5 to 3 x baseline if baseline was abnormal	>3 to 10 x ULN if baseline was normal; >3 to 10 x baseline if baseline was abnormal	>10 x ULN if baseline was normal; >10 x baseline if baseline was abnormal	
GGT increased	>ULN to 2.5 x ULN if baseline was normal; 2 to 2.5 x baseline if baseline was abnormal	>2.5 to 5 x ULN if baseline was normal; >2.5 to 5 x baseline if baseline was abnormal	>5 to 20 x ULN if baseline was normal; >5 to 20 x baseline if baseline was abnormal	>20 x ULN if baseline was normal; >20 x baseline if baseline was abnormal	
Hepatic failure			Asterixis; mild encephalopathy; drug-induced liver injury (DILI); limiting self-care ADL*	Life-threatening consequences; moderate to severe encephalopathy; coma	Death
Portal hypertension		Decreased portal vein flow	Reversal/retrograde portal vein flow associated with varices and/or ascites	Life-threatening consequences; urgent intervention needed	Death

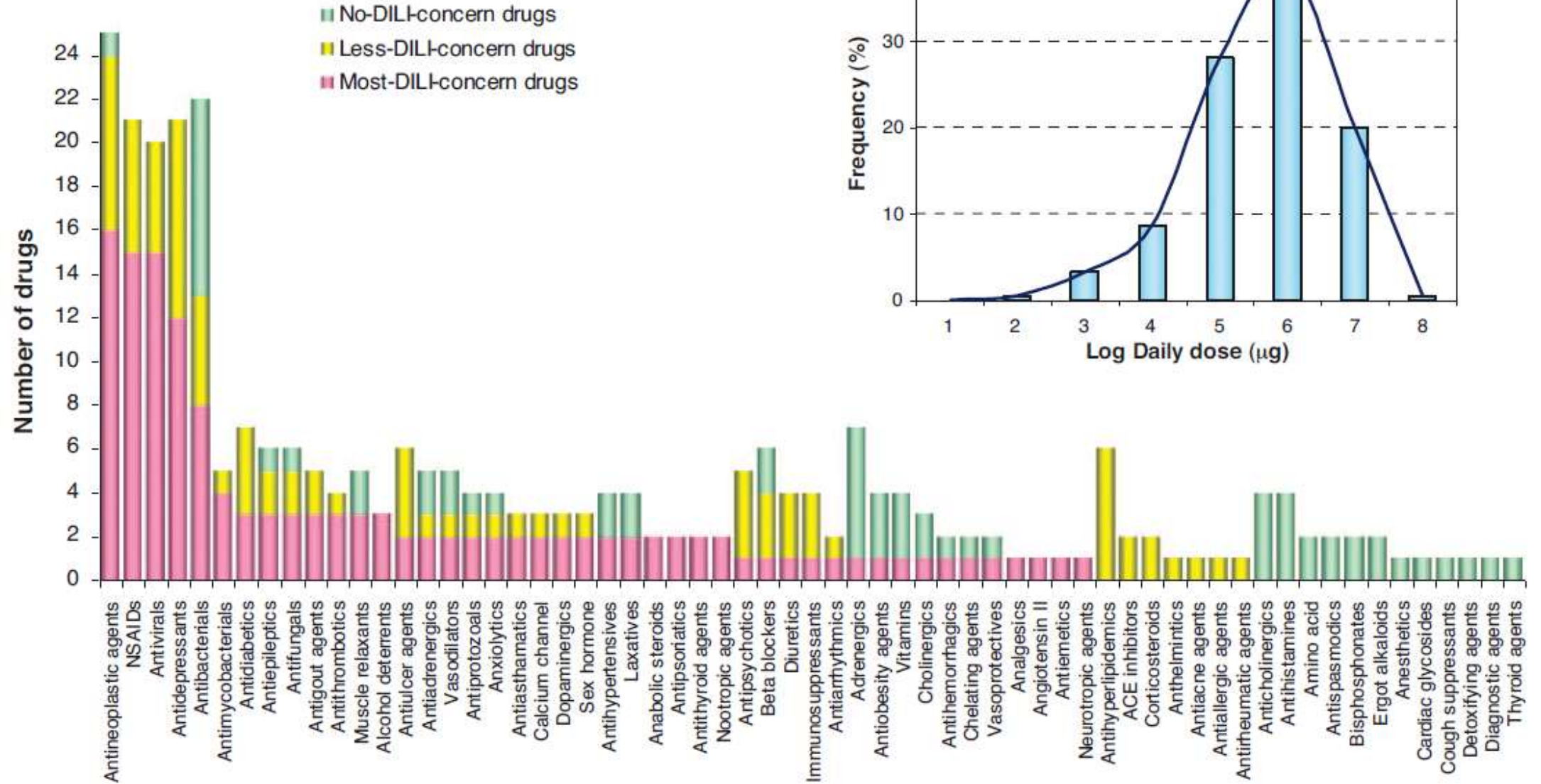
GYÓGYSZERES TERÁPIA LEÁLLÍTÁSA A KLINIKAI VIZSGÁLATOK SORÁN

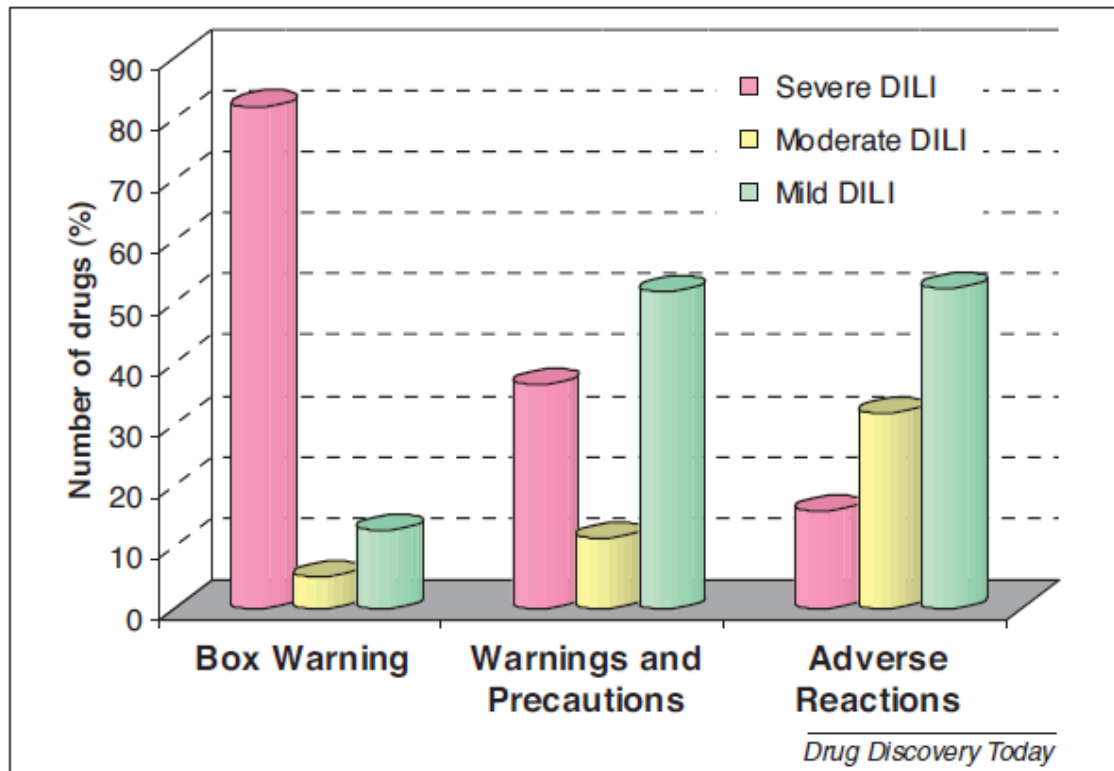
- ALAT vagy ASAT $>8 \times \text{ULN}$
- ALAT vagy ASAT $>5 \times \text{ULN}$ több mint, 2 héten át
- ALAT vagy ASAT $>3 \times \text{ULN}$ és (TBL $>2 \times \text{ULN}$ vagy INR >1.5)
- ALAT vagy ASAT $>3 \times \text{ULN}$ + fáradtság, hányinger, hányás, jobb bordaív alatti fájdalom vagy érzékenység, láz, kiütés és/vagy eosinophilia ($>5\%$)

DIFFERENCIÁLDIAGNOSZTIKA

Disease	Assessment
Hepatitis A, B, C, E	IgM anti-HAV; HBsAg, IgM anti-HBc, HBV DNA; anti-HCV, HCV RNA, IgM & IgG anti-HEV, HEV RNA
CMV, HSV, EBV infection	IgM & IgG anti-CMV, IgM & IgG anti-HSV; IgM & IgG anti-EBV
Autoimmune hepatitis	ANA & ASMA titres, total IgM, IgG, IgE, IgA
Alcoholic hepatitis	Ethanol history, GGT, MCV
Non-alcoholic steatohepatitis	Ultrasound or MRI
Hypoxic/ischaemic hepatopathy	Medical history: acute or chronic CHF, hypotension, hypoxia, hepatic venous occlusion. Ultrasound or MRI
Biliary tract disease	Ultrasound or MRI, ERCP as appropriate.
Wilson disease	Ceruloplasmin
Hemochromatosis	Ferritin, transferrin saturation
Alpha-1-antitrypsin deficiency	Alpha-1-antitrypsin

ANA, anti-nuclear antibody; ASMA, anti-smooth muscle antibody; CD, carbohydrate deficient; CHF, congestive heart failure; CMV, cytomegalovirus; DILI, drug-induced liver injury; EBV, Epstein-Barr virus; ERCP, endoscopic retrograde cholangiopancreatography; GGT, gamma-glutamyltransferase; HAV, hepatitis A virus; HBV, hepatitis B virus; HCV, hepatitis C virus; HEV, hepatitis virus; HSV, herpes simplex virus; Ig, immunoglobulin; MCV, mean corpuscular volume; MRI, magnetic resonance imaging.





különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

nemkívánatos hatások

DILI severity categories based on the DILI descriptions in the drug labeling			
<i>Severity level</i>	<i>DILI category</i>	<i>Specification and keywords</i>	<i>Examples of labeling language</i>
8	Fatal hepatotoxicity	Death; fatal liver failure; or needed liver transplantation	When used orally, ketoconazole has been associated with hepatic toxicity, including some fatalities
7	Acute liver failure	Liver/hepatic failure; fulminant hepatic necrosis	Elevations of liver aminotransferases (ALT, AST) and liver failure have been reported with Tracleer [®]
6	Liver necrosis	Histologically confirmed liver necrosis caused by drug	Rare instances of severe liver injury, including hepatic necrosis, have been reported in association with mexiletine treatment
5	Jaundice	Jaundice (clinically apparent), if caused by drug-induced hepatocellular injury	There is a low incidence of altered liver function or jaundice in patients treated with Marplan [®]
4	Hyperbilirubinemia	Hyperbilirubinemia without visible jaundice, if not due to other causes like Gilbert syndrome or cholestasis	Ticlopidine therapy has been associated with elevations of alkaline phosphatase, bilirubin, and transaminases, which generally occurred within one to four months of therapy initiation
3	Liver aminotransferases increase	Liver aminotransferases increase (e.g. ALT, AST, transaminase, aminotransferase); abnormal liver/hepatic function test; liver/hepatic injury	Persistent increases (to more than three times the upper limit of normal) in serum transaminases have occurred in ~1% of patients who received simvastatin in clinical studies
2	Cholestasis; steatohepatitis	Steatohepatitis, if probably caused by the drug; cholestasis, cholestatic hepatitis if caused by the drug; liver/hepatic damage/disorder/impairment/toxicity/reaction/hepatitis; hepatopathy	Jaundice of the cholestatic type of hepatitis or liver damage has been reported (in patients receiving trifluoperazine)
1	Steatosis	Steatosis; fatty liver; liver/hepatic steatosis	Lactic acidosis and severe hepatomegaly with steatosis have been reported with the use of nucleoside analogs including zidovudine

Phenotypes of DILI	Case definition ¹⁶⁰	Medications associated with the phenotype
Idiosyncratic DILI	An adverse hepatic reaction that is unexpected on the basis of the pharmacological action of the drug administered. Three patterns of DILI determined using earliest identified elevation of liver enzymes levels. Initially ALT activity (patients ALT/upper limit of normal (ULN) of ALT) and ALP activity (patients ALP/ULN of ALP) is calculated. Then ALT/ALP ratio (R) is determined. <u>Hepatocellular pattern</u>: If ALT alone is elevated ≥ 5-fold above ULN or $R \geq 5$. <u>Cholestatic pattern</u>: ALP alone is elevated ≥ 2-fold above ULN or $R \leq 2$. <u>Mixed pattern</u>: $R > 2$ to < 5. <u>Chronic DILI</u>: DILI with acute presentation where there is evidence of persistent liver injury at > 1 year after its onset.	<u>Antimicrobials</u>: Amoxicillin-clavulanate, erythromycin, flucloxacillin, interferon alpha/peginterferon, isoniazid, ketoconazole, minocycline, nevirapine, nitrofurantoin, pyrazinamide, rifampicin, co-trimoxazole, and sulfonamides. <u>Central nervous system</u>: Carbamazepine, chlorpromazine, dantrolene, halothane, phenytoin and valproate. <u>Cardiovascular</u>: Amiodarone, hydralazine, methyldopa, quinidine, statins (atorvastatin and simvastatin). <u>Immunomodulatory</u>: Azathioprine/6-mercaptopurine, infliximab, interferon beta, methotrexate and thioguanine. <u>Antineoplastic</u>: Busulfan, floxuridine and flutamide. <u>Rheumatologic</u>: Allopurinol, auranofin/Gold products, diclofenac, ibuprofen, nimesulide and sulindac. <u>Endocrine</u>: Anabolic androgenic steroids, estrogens/progestins and propylthiouracil. <u>Others</u>: Disulfiram and ticlopidine.
Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS syndrome)	Drug-induced hypersensitivity involving multiple organs with systemic manifestations.	Anticonvulsants (carbamazepine, phenytoin and phenobarbitone), minocycline, allopurinol, abacavir and nevirapine.
Drug-induced autoimmune hepatitis	Patient presenting with acute DILI with serological and/or histological markers of idiopathic autoimmune hepatitis.	Diclofenac, halothane, indomethacin, infliximab, methyldopa, minocycline, nitrofurantoin and statins.
Secondary sclerosing cholangitis	Patients presenting with acute DILI with histological and/or magnetic resonance cholangiopancreatography evidences similar to those of primary sclerosing cholangitis.	Amiodarone, atorvastatin, amoxicillin-clavulanate, gabapentin, infliximab, 6-mercaptopurine, sevoflurane and venlafaxine.
Granulomatous hepatitis	Presence on liver biopsy of granulomas (focal accumulation of modified macrophages) that are attributed to exposure to one or more medication.	Allopurinol, carbamazepine, methyldopa, phenytoin, quinidine and sulphonamides.
Acute fatty liver	Clinical syndrome of rapid development of liver and other organ failure associated with extensive microvesicular steatosis.	Amiodarone, didanosine, stavudine, valproate and zalcitabine.
Drug-associated fatty liver disease	Non-alcoholic fatty liver disease attributable to exposure specific medications.	Methotrexate, 5-fluorouracil, irinotecan, tamoxifen, corticosteroids, lomitapide and mipomerson.
Nodular regenerative hyperplasia	Diffuse nodularity within the liver with characteristic arrangements of hepatocytes at the centre and periphery of nodule.	Azathioprine, busulphan, bleomycin, cyclophosphamide, chlorambucil, cysteine arabinoside, carmustine, doxorubicin, 6-thioguanine and oxaliplatin.
Ductopenic (vanishing bile duct) syndrome	Chronic cholestasis associated with bile duct loss.	Azathioprine, androgens, amoxicillin-clavulanate, carbamazepine, chlorpromazine, erythromycin, estradiol, flucloxacillin, phenytoin, terbinafine and co-trimoxazole.
Liver tumours	Characteristics of hepatocellular adenoma or carcinoma based on established histological, computed tomography or magnetic resonance imaging features.	Anabolic androgenic steroids and oral contraceptives.

AJÁNLOTT IRODALOM

- EASL Clinical Practice Guidelines: Drug-induced liver injury
- <https://www.geneesmiddelenbijlevercirrose.nl/>
- LiverTox
- Guidance for Industry Drug-Induced Liver Injury – FDA
- Drug-Induced Liver Injury: Premarketing Clinical Evaluation – FDA
- Liver Toxicity Knowledge Base (LTKB) - FDA