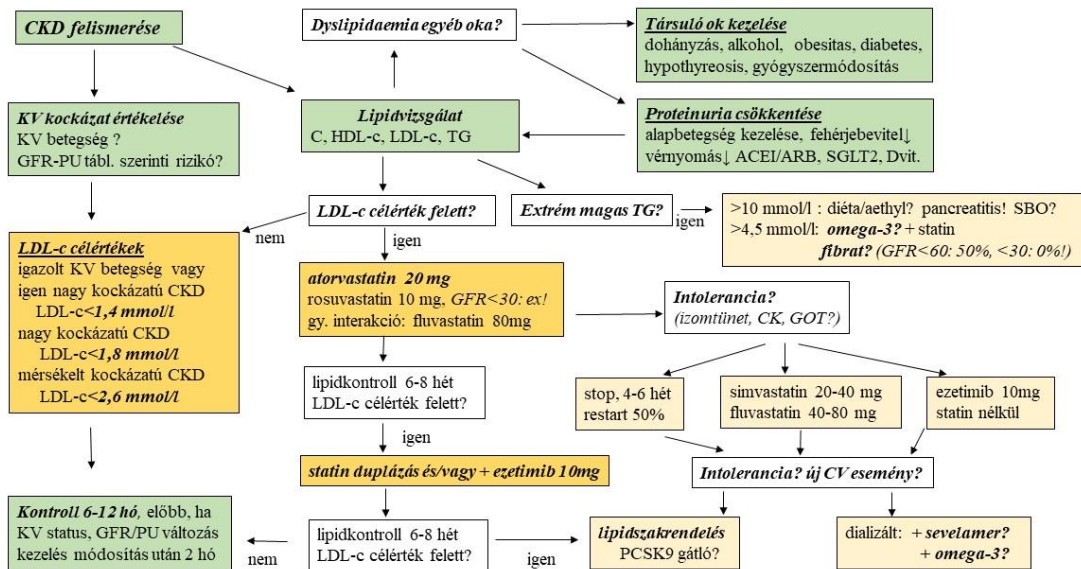


Javaslat az idült vesebetegségben alkalmazott lipidcsökkentő kezelésre

(dr. Mátjus János, MANET Klinikai Nephrologiai Bizottság)

1. ábra: Lipidcsökkentő kezelés javasolt algoritmus a idült vesebetegségben



Rövidítések: CKD: idült vesebetegség, KV: kardiovaszkuláris, LDL-c: low-density lipoprotein cholesterol, eGFR: számított glomerulus filtrációs ráta, TG: triglycerid, gy.: gyógyszer, ACEI/ARB: angiotensin konvertáló enzim inhibitor/angiotensin-2 receptor blokkoló, PU: proteinuria, SBO: sürgősségi betegfelvételi osztály, SGLT2: nátrium-glükóz kotranszporter2-gátló

Ajánlások összefoglalása

Ajánlás 1.

CKD felismerésekor minden esetben javasolt a lipidanyagcsere vizsgálata - elsődlegesen az összes koleszterin (TC), HDL-koleszterin, LDL-koleszterin (LDL-c) és triglycerid (TG) – vizsgálata is. A vizsgálatot a lipidzavar mértékétől, a betegállapot és a proteinuria változásától függően rendszeresen ismételni kell. Stabil CKD esetén a lipidcsökkentő kezelést nem igénylő betegekben évente, kezeltekben 3-6 havonta, a kezelés módosítását követően 2 hónap múlva javasolt a vizsgálat ismétlése.

Ajánlás 2.

Dyslipidaemia esetén vizsgálni kell az ahhoz hozzájáruló egyéb tényezőket, társbetegségeket (pl. obesitas, diabetes mellitus, hypothyreosis, steroid/antipszichotikum szedése), törekedni kell azok megszüntetésére, kezelésére a lipidcsökkentő kezelés megkezdése előtt vagy azzal egyidőben.

Ajánlás 3.

Proteinuria, különösen a nephrotikus mértékű jelentősen rontja a hyperlipidaemiát, ezért a fehérjevizelés csökkentése a lipidanyagcsere szempontjából is kedvező. Ennek biztosítása céljából az alapbetegség kezelésén túl a proteinuria csökkentő hatással is bíró készítmények (ACEI/ARB, lercanidipin, verapamil, diltiazem, SGLT-gátlók, mineralocorticoid receptor gátlók) preferálása, a D-vitaminhiány korrekciója javasolt.

Ajánlás 4.

CKD esetén a KV kockázat besorolására elsődlegesen a számított GFR (eGFR) és fehérjevizelés (albumin/kreatinin hányados: uACR vagy protein/kreatinin hányados: uPCR) kombinált táblázat alkalmazása javasolt. Minden esetben fel kell mérni KV betegségek jelenlétét, ezek igazolása esetén a beteget a eGFR és proteinuria mértékétől függetlenül igen nagy rizikójúnak kell tartani (secunder preventio).

Ajánlás 5.

CKD-ben is az átlagpopulációban meghatározott célértékek elérése, így igen nagy és nagy KV rizikó esetén legalább 50%-os LDL-c csökkentés, igen nagy kockázatnál 1,4mmol/l alatti, nagy kockázatúnál 1,8 mmol/l alatti, mérsékelt kockázatúnál 2,6mmol/l alatti LDL-c elérése kívánatos.

Ajánlás 6.

Dyslipidaemia kezelésekor CKD-ben is javasolt az általános populációra vonatkozó életmódbeli tanácsok betartása, így dohányzás elhagyása, fizikai aktivitás fokozása, ideális testsúly elérése. A diétás tanácsadásor figyelembe kell venni a vesebetegekben egyébként alkalmazott komplex diétás szükségleteket.

Ajánlás 7.

Ha az életmódváltatással a célértékeket nem sikerül elérni, vagy az nem is várható a lipid anyagcserezavar súlyossága miatt, statin indítása javasolt. KV esemény bekövetkeztekor a kezelés elkezdése azonnal, az életmódváltatás elkezdésével együtt indokolt. Secunder prevencióban, valamint nagy és igen nagy KV rizikó esetén magas hatékonyságú statin, CKD-ban leginkább 20mg atorvastatin javasolt.

Ajánlás 8.

Amennyiben a fenti dózisokkal az LDL-c célértékek nem érhetőek el, a statinok adagja duplázható, azonban figyelembe veendő, hogy ez csak kb. 5-6%-os további LDL-c csökkenést biztosít. Amennyiben a cél LDL-c-t a teljes tolerált adagú statin megbízható szedése mellett nem sikerül elérni, a statin 10 mg ezetimibevel való kombinálása javasolt. Az ezetimib hozzáadása a statin duplázásánál nagyobb hatékonyságú, ezért már azzal egyidőben is bevezethető, ha a statin emelése várhatóan nem biztosítja a kívánt LDL-c szintet.

Ajánlás 9.

Elégtelen lipidcsökkenés, ill. lipidparaméterek ismételt emelkedése non-adherenciát jelez. A statin intolerancia gyanúja körültekintő mérlegelést, alacsony adagú vagy más statinnal való ismételt megpróbálást igényel, a véltől jóval ritkább a kezelést akadályozó súlyos myopathia.

Ajánlás 10.

Amennyiben a kombinált statin-ezetimib kezeléssel sem biztosítható a cél LDL-c, ill. ha ennek ellenére a betegben újabb major KV esemény következik be, a beteg lipid szakrendelésre utalása javasolt. Ezekben az esetekben felmerül PCSK9-gátló alkalmazása.

Ajánlás 11.

Jelentősen emelkedett triglycerid szint esetén alkohol ill. diétás abusus, rossz glycaemiás kontroll merül fel. Extrém, 10 mmol/l feletti érték esetén az acut pancreatitis rizikója megnő, 20 mmol/l feletti értéke esetén a beteg azonnali beutalása javasolt lipid aferesissel rendelkező központba. Panaszmentes betekben a kiváltó ok kezelése, a TG szint 5-14 nap közötti ellenőrzése, ismételten 4,5 feletti értéke esetén omega-3 zsírsav ill. fibrát adásának mérlegelése javasolt. A myopathia veszélye miatt a fibrátok 60ml/p/1,73m² alatti eGFR esetén felezett adagban (pl. másnaponta) adhatók, 30ml/p/1,73m² esetén ellenjavalltak, statinnal való együttadásuk fokozott megfigyelést igényel.

Ajánlás 12.

Dializált betegekben a nem-atherosclerotikus KV események igen nagy gyakorisága miatt a lipidcsökkentő kezelés eredményei mérsékeltebbek, azonban esetükben is indokolt a statin kezelés további folytatása, illetve szükség esetén indítása. Esetükben hatásos lipidcsökkentés érhető el sevelamer ill. omega-3 zsírsav alkalmazásával is. Hemodializált betegekben a high-flux membránok alkalmazása valamint a Na-heparin mellőzése kedvezően befolyásolhatja a dyslipidaemiát.

Ajánlás 13.

A vesetranszplantált betegek KV betegség szempontjából a legmagasabb kockázatú CKD csoporthoz tartoznak, ezért a hatékony lipid csökkentő készítmények időben elkezdett és megfelelő alkalmazása különösen hangsúlyos. A kezelési elvek megegyeznek a jelen ajánlásban részletezettekkel, gyógyszer kölcsönhatások terén a 2. és 7. ajánlás figyelembe vétele javasolt.

Ajánlás 14.

CKD-ben, különösen egyidejű diabetes mellitus esetén nyomatókkal fel kell hívni a betegek figyelmét a KV betegségek igen gyakori és súlyos megjelenésére, az ebben szerepet játszó valamennyi rizikótényező, így a dyslipidaemia folyamatos kezelésének szükségességére, az ellenőrzések fontosságára.

Előzmények

Az idült vesebetegség (CKD, *chronic kidney disease*) fogalmának megalkotását 2002-ben elsősorban az a tény indokolta, hogy az epidemiológiai vizsgálatok alapján kiderült, hogy a különböző okú és súlyosságú vesebetegségek eltérő mértékben, de egyaránt jelentősen fokozzák a szív és érrendszeri megbetegedések kialakulását. A gyakori és súlyos kardiovaszkuláris (KV) kórképek miatt a National Kidney Foundation szakértői csoportja már az alapidokumentumban (1), majd a 2003-ban megjelent lipidcsökkentő kezelésre vonatkozó ajánlásában (2) is azt javasolta, hogy valamennyi CKD beteget, az alapidbetegségétől és az egyéb hagyományos KV rizikótényezők jelenlététől függetlenül a legnagyobb rizikójú csoportba sorolják a KV betegségek szempontjából. A későbbi vizsgálatok bebizonyították, hogy a glomerulus filtrációs ráta (GFR) romlása mellett a fehérjevizelés mértéke is jelentősen befolyásolja a betegek összes és KV halálozását (3). Az így megalkotott kombinált GFR-fehérjevizelés táblázat jól jelzi a kórkép prognózisát mind a KV megbetegedések és halálozás, mind a vesebetegséggel kapcsolatos kimenetelek tekintetében, így 2013-ban ezt vált általánosan elfogadottá a CKD beosztására (4). Ennek alapján a GFR szerint 6, az albuminuria alapján 3 stádiumot különböztettek meg. A hazai ajánlásban (5) a jelentős proteinuria csoporton belül szükségesnek tartottuk elkülöníteni a különösen fokozott kockázatot jelentő nephrotikus mértékű proteinuriát, melyet a KDIGO ajánlásból a betegek kis hányada és az egyszerűsítésre való törekvés miatt hagytak ki (1. táblázat).

CKD-ban a dyslipidaemia az átlag populációhoz képest gyakrabban és változatos formában jelentkezik a GFR romlásától, a proteinuria súlyosságától ill. diabetes mellitus jelenlététől és a vesepótló kezelés formájától függően. Vesebetegekben is igazolható az általános populációban megfigyelt eredmény, mely szerint a statin kezelés során az LDL-c 1 mmol/l-rel történő csökkentése kb.

20%-kal csökkenti a nagy kardiovaszkuláris események 5 éven belüli előfordulását. A már dializált betegekben azonban az eredmények szerényebbek a veseelégtelenséggel kapcsolatos speciális rizikótényezők által mediált nem-atherosclerotikus kórképek miatt. A KDIGO 2013-ban kidolgozott irányelve ennek megfelelően a statinok alkalmazását javasolta célérték megjelölése nélkül minden 50 év feletti idült vesebetegben, valamint azon 50 év alattiakban, akiknél már korábban coronaria betegség, stroke vagy diabetes mellitus is igazolódott. Egyedül dializált betegekben nem tartotta indokoltnak a kezelés indítását, azonban a korábbi kezelés folytatását javasolta (6). Bár az ajánlást számos kritika érte elsősorban a követés hiánya miatt, a „fire and forget” stratégiát az ezt követő irányelvek lényegében átvették (7,8). A Magyar Nephrologiai Társaságban már 2002-ben kidolgoztunk egy ajánlást a CKD-ban alkalmazott lipidcsökkentő kezelésre vonatkozóan, melyet 2010-ben módosítottunk (9). Ebben a később kiadott KDIGO ajánlással szemben követést és célértékre történő kezelést fogalmaztuk meg, melyet a nemzetközi kardiológiai/lipidológiai ajánlások is javasoltak. CKD-ben, más nagy kockázatú állapothoz hasonlóan KV betegség hiánya esetén 2,5 mmol/l alatti LDL-c, már kialakult KV betegség esetén 1,8mmol/l alatti LDL-c elérése tartottuk kívánatosnak.

Az elmúlt évtizedben bebizonyosodott, hogy a statin-hatás kedvező mértéke döntően az elért LDL-c csökkentő hatás nagyságától függ (10) és hogy a statin kezeléshez hozzáadott ezetimib vagy anti-protein konvertáz szubtilizin/9-es típusú kexin (PCSK9) monoklonális antitestek tovább csökkentik az érlemezésedéssel KV kockázatot (11). Ezek a vizsgálatok egyértelműen azt jelezték, hogy nincs alsó LDL-c határérték vagy „J-görbe” hatás, és a nagyon alacsony LDL-c értékek klinikai biztonságossága is megnyugtatóan bizonyult. Fentiek miatt először az ACC/AHA, majd az ESC/EAS is módosította az LDL-c célértékeket és 2019-es ajánlásában az igen nagy rizikó kategóriában 1,4 mmol/l-es, a nagy rizikó kategóriában 1,8 mmol/l-es, a közepes rizikó esetén 2,6 mmol/l-es, alacsony rizikó esetén 3,0 mmol/l-es szint elérését javasolta (12,13). 2020-ban a VIII. Magyar Kardiovaszkuláris Konszenzus Konferencia (MKKK) is ezen értékek szerint módosította ajánlását (14).

Mára a statinokhoz hozzáadott ezetimib ill. PCSK9 gátlók kedvező hatása CKD esetében is bizonyítást nyert, ennek ellenére a nemzetközi nephrológiai irányelvek megújítása elmaradt. A lipidcsökkentő kezelés gyakorlata a CKDopps szerint országonként változó, a bizonyított előnyök ellenére a nephrológusok által gondozott betegek jelentős része nem kap statin kezelést, szükséges lenne az irányelvek megújítására (15). A korábbi MANET ajánlás módosításának szükségessége már 2 éve megfogalmazódott (16). A Szakmai Kollégium Nephrologiai és Dialízis Tagozata 2021-ben kidolgozott egy komplex CKD irányelvet (17), azonban ebben nem szerepel konkrét ajánlás a lipidcsökkentő kezelésre vonatkozóan. Fentiek miatt indokoltnak tartjuk a korábbi részletes ajánlásunk megújítását. Ebben elsősorban a korábbi hazai és nemzetközi ajánlásokra, átfogó analízisekre támaszkodtunk. A javasolt algoritmust az *1. ábra* tartalmazza.

Ajánlások háttere

Ajánlás 1.

CKD felismerésekor minden esetben javasolt a lipidanyagcsere vizsgálata - elsődlegesen az összes koleszterin (TC), HDL-koleszterin, LDL-koleszterin (LDL-c) és triglycerid (TG) – vizsgálata is. A vizsgálatot a lipidzavar mértékétől, a betegállapot és a proteinuria változásától függően rendszeresen ismételni kell. Stabil CKD esetén a lipidcsökkentő kezelést nem igénylő betegekben évente, kezeltékben 3-6 havonta, a kezelés módosítását követően 2 hónap múlva javasolt a vizsgálat ismétlése.

A CKD-ben észlelhető lipidzavarok szerepe a KV megbetegedésekben és halálozásban bizonyított, de hozzájárulhat a vesebetegség progressziójához is. Egy 33 tanulmányt vizsgáló metaanalízis szerint a statinok szignifikánsan csökkentették a proteinuriát és emelték a creatinin clearance-t (18).

Napjainkban az ajánlások a többsége az LDL-c-re fókuszál, ezt a hazai laboratóriumok többsége méri, azonban egy részük kalkulálja képlettel. Magas TG szinteknél a számított LDL-c kevésbé megbízható, ebben az esetben fontos, hogy éhgyomorral történjen a vizsgálat! A NICE az LDL-c helyett a non-HDLc (ez is számított parameter: összes koleszterin mínusz HDL-c) alkalmazását javasolja inkább (19), egyrészt mert nem kell éhgyomorral maradnia betegnek, másrészt egyes vizsgálatokban az LDL-c-nél pontosabban jelezte előre a jelentős KV eseményeket. Mérlegelendő ezeken túl a lipoprotein(a) meghatározása jelentős proteinuria esetén ill. legalább egyszer mindenki életében, mivel genetikailag ez a leginkább meghatározott.

Ajánlás 2.

Dyslipidaemia esetén vizsgálni kell az ahhoz hozzájáruló egyéb tényezőket, társbetegségeket (pl. obesitas, diabetes mellitus, hypothyreosis, steroid/antipszichotikum szedése), törekedni kell azok megszüntetésére, kezelésére a lipidcsökkentő kezelés megkezdése előtt vagy azzal egyidőben.

Diabetes mellitusban a szénhidrát háztartás jobb beállítása egyaránt csökkenti az LDL-C, TC és TG szinteket. Bizonyos gyógyszerek kedvezőtlen hatást gyakorolhatnak a lipidanyagcsereire közvetlenül ill. diabetes provokálásával. A nephrológiai gyakorlatban leginkább a glucocorticoidok, a cyclosporin, tacrolimus, sirolimus, everolimus adásakor kell erre figyelni, az adott szer mással történő helyettesítését mérlegelni.

Ajánlás 3.

Proteinuria, különösen a nephrotikus mértékű jelentősen rontja a hyperlipidaemiát, ezért a fehérjevizelés csökkentése a lipidanyagcsere szempontjából is kedvező. Ennek biztosítása céljából az alapbetegség kezelésén túl a proteinuria csökkentő hatással is bíró készítmények (ACEI/ARB, lercanidipin, verapamil, diltiazem, SGLT-gátlók, mineralocorticoid receptor gátlók) preferálása, a D-vitaminhiány korrekciója javasolt.

Nephrosis szindrómában a maximális kombinált lipidcsökkentő kezelés is hatástalan maradhat, ilyenkor különösen fontos, hogy a proteinuria csökkentésében is az összes terápiás eszköztárunkat bevegyük (20) Az SGLT2 gátlók hozzátétele az ACE/ARB kezeltekben is jelentősen, kb. 20%-ban képes csökkenteni a proteinuriát a nem-diabetikus vesebetegségekben pl. FSGS-ben (21), IgA-NP-ban is (22)

Ajánlás 4.

CKD esetén a KV kockázat besorolására elsődlegesen a számított GFR (eGFR) és fehérjevizelés (albumin/kreatinin hányados: uACR vagy protein/kreatinin hányados: uPCR) kombinált táblázat alkalmazása javasolt. Minden esetben fel kell mérni KV betegségek jelenlétét, ezek igazolása esetén a beteget a eGFR és proteinuria mértékétől függetlenül igen nagy rizikójúnak kell tartani (secunder preventio).

Bár az iránymutató klinikai ajánlások feltüntetik a CKD-t a KV rizikó értékelés módosító tényezői között, formálisan továbbra sem vonják bele sem a GFR-t, sem a proteinuriát a rizikószámításába. Ennek következtében vesebetegekben a hagyományos rizikóbecslő táblázatok alapján előre jelzett kockázat jóval a megfigyelt kockázat alatt van. Erre irányuló törekvések azonban már vannak, a NICE által 2018-ban javasolt QRISK algoritmus (23) már figyelembe veszi a 60 ml/p/1,73m² alatti eGFR-t. Az iránymutató 2019-es amerikai és európai kardiológia ajánlások szerint a CKD-s betegeket a nagy rizikójú csoportba kell sorolni, ha az eGFR értékük 60ml/p/1,73m² alatti, és az igen nagy rizikójúba, ha 30 ml/p/1,73m² alatti. Sem ezekben, sem a QRISK algoritmusában továbbra sem szerepel a fehérjevizelés, bár a 2022-es NICE ajánlása szerint már az albuminuria önmagában, 60 alatti GFR nélkül is figyelembe kell venni rizikótényezőként (19).

A fehérjevizelés figyelmen kívül hagyása miatt a lipidcsökkentő kezeléstől pontosan azok a korai stádiumú vesebetegek eshetnek el, akiknél a kezelés a legnagyobb haszonnal járna. Az új bizonyítékok is megerősítették, hogy az atherogenezis kulcsfontosságú kezdeti eseménye az LDL-c és más koleszterinben gazdag apolipoprotein-B tartalmú lipoproteinek az artériás falon belül retenciója (10). A humán Mendeli randomizációs vizsgálatok azt is egyértelműen igazolták, hogy ennek következtében nemcsak az atherosclerotikus plakk-képződés és a KV kórképek gyakorisága nő, hanem az idült vesebetegség is gyorsabban progrediál (24). Mindezeket figyelembe véve a 2020-as MKKK elfogadta a már az előző konszenzusra is benyújtott javaslatunkat (25) és vesebetegek esetében a rizikóbecslés alapjául a kombinált eGFR-fehérjevizelés táblázat alkalmazását javasolta. Ennek a táblázatnak a használata lehetővé teszi a CKD-n belüli még differenciáltabb rizikóértékelést.

Ajánlás 5.

CKD-ben is az átlagpopulációban meghatározott célértékek elérése, így igen nagy és nagy KV rizikó esetén legalább 50%-os LDL-c csökkentés, igen nagy kockázatnál 1,4mmol/l alatti, nagy kockázatúnál 1,8 mmol/l alatti, mérsékelt kockázatúnál 2,6mmol/l alatti LDL-c elérése kívánatos.

A 2013-as KDIGO nem nevesít konkrét célértékeket CKD-s betegekben, és ez tükröződött az ezt követő nephrológiai ajánlásokban. Az új kardiológiai irányelvek figyelembe vétele azonban már megfigyelhető, így pl. az olasz nephrológiai társaság állásfoglalása CKD-3-ban 70mg/dl-t (1,8 mmol/l), CKD4-5-ben 55mg/dl-t (1,4 mmol/l) javasol célnak (26). Az, hogy a fehérjevizelés mértéke szerint is differenciáljunk élesen bizonyítják a nephrosis syndromás betegekben jelentkező KV betegségek, mely régóta ismert tankönyvi tény.

Ajánlás 6.

Dyslipidaemia kezelésekor CKD-ben is javasolt az általános populációra vonatkozó életmódbeli tanácsok betartása, így dohányzás elhagyása, fizikai aktivitás fokozása, ideális testsúly elérése. A diétás tanácsadásor figyelembe kell venni a vesebetegekben egyébként alkalmazott komplex diétás szükségleteket.

A vesebetegség progressziójának csökkentésére alkalmazott fehérjeszegény diéta (0,6-0,8 g/ttkg/nap) csökkent vesefunkció (eGFR<60ml/p/1,73m²) és nephrosis syndroma esetén a proteinuria csökkentése révén kedvező hatású a lipidszintekre is. Ugyanakkor nagyon fontos az alultápláltság elkerülése, mert a 30 ml/p/1,73m² alatti eGFR esetén a betegek halálozásában ez válik meghatározó tényezővé, az obesitas már nem jelent rizikót.

Ajánlás 7.

Ha az életmódváltoztatással a célértékeket nem sikerül elérni, vagy az nem is várható a lipid anyagcserezavar súlyossága miatt, statin indítása javasolt. KV esemény bekövetkeztekor a kezelés elkezdése azonnal, az életmódváltoztatás elkezdésével együtt indokolt. Secunder prevencióban, valamint nagy és igen nagy KV rizikó esetén magas hatékonyságú statin, CKD-ban leginkább 20mg atorvastatin javasolt.

Mára a magas hatékonyságú statinok alkalmazása (20 mg vagy nagyobb atorvastatin illetve 10 mg vagy nagyobb rosuvastatin) vált általánossá a célértékek elérésére a nagy rizikójú állapotokban (2. táblázat). CKD-ban az atorvastatin mellett szól, hogy dóziscsökkentés nélkül adható széles eGFR tartományban és hogy a rosuvastatinnal szemben proteinuria csökkentő hatással is bír. A 20 mg atorvastatinnal egyenértékű 10mg rosuvastatin 30ml/p/1,73m² alatti eGFR esetén már ellenjavallt, 60ml/p/1,73m² alatti eGFR esetén 20mg-nál nagyobb adagja kerülendő. Az atorvastatin esetén figyelembe kell venni az esetleges gyógyszerinterakciókat, ennek kockázata esetén (pl. cyclosporin szedés) leginkább fluvastatin 80 mg adása javasolt.

A NICE utoljára 2024. januárjában átnézett ajánlása (19) egységesen 20 mg atorvastatin alkalmazását javasolja primér prevencióban a nem vesebeteg populációhoz hasonlóan CKD-ban (60ml/p/1,73m² alatti eGFR és/vagy proteinuria) is. A secunder megelőzésben a KV esemény bekövetkeztét követően mielőbb 80 mg atorvastatint javasol, gyógyszer interakció vagy mellékhatás nagyobb rizikója esetén alacsonyabb adag megfontolását, 60ml/p/1,73m² alatti eGFR esetén azonban csak 20 mg kezdését. Amennyiben a non-HDL csökkenése 40% alatt marad (vagy az LDL-c >1,8 mmol/l) az adag emelését, de 30ml/p/1,73m² alatti eGFR esetén nephrologus bevonását javasolja a döntésbe.

Ajánlás 8.

Amennyiben a fenti dózissal az LDL-c célértékek nem érhetőek el, a statinok adagja duplázható, azonban figyelembe veendő, hogy ez csak kb. 5-6%-os további LDL-c csökkenést biztosít. Amennyiben a cél LDL-c-t a teljes tolerált adagú statin megbízható szedése mellett nem sikerül elérni, a statin 10 mg ezetimibvel való kombinálása javasolt. Az ezetimib hozzáadása a statin duplázásánál nagyobb hatékonyságú, ezért már azzal egyidőben is bevezethető, ha a statin emelése várhatóan nem biztosítja a kívánt LDL-c szintet.

Az ezetimib hozzáadása a statin kezeléshez szignifikánsan csökkentette a CKD betegek összes halálozását és a major KV események gyakoriságát egy 2020-ben megjelent metaanalízis szerint (27). Az ezetimib hozzáadása nemcsak nagyobb hatékonyságot, hanem a kisebb statin adag miatt kevesebb mellékhatást, jobb tolerálhatóságot biztosít, ezáltal javítja a betegek adherenciáját. Szívbetegben végzett véletlen besorolásos vizsgálatban 10 mg rosuvastatin mellé adott 10 mg ezetimib szignifikánsan nagyobb arányban biztosította az LDL-c cél elérését és ritkábban kellett mellékhatás miatt abbahagyni a kezelést, mint 20mg rosuvastatin monoterápia mellett, ugyanakkor a 3 éves követés során a major KV események gyakorisága nem különbözött (28). Nem-dializált vesebetegekben a kombinált statin/ezetimib kezelés egyértelműen költséghatékonynak bizonyult (29). Fentiek felvetik a kombinációs kezelés első lépésben való választhatóságát (30). A jelenlegi hazai rendelkezések szerint az ezetimib primér prevencióban 30ml/p/1,73m² alatti eGFR esetén, illetve secunder prevencióban rendelhető támogatással szakorvosi javaslatra.

Ajánlás 9.

Elégtelen lipidcsökkenés, ill. lipidparaméterek ismételt emelkedése non-adherenciát jelez. A statin intolerancia gyanúja körültekintő mérlegelést, alacsony adagú vagy más statinnal való ismételt megpróbálást igényel, a véltől jóval ritkább a kezelést akadályozó súlyos myopathia.

A statintól való vonakodás, elhagyás esetén a NICE egyéni, személyközpontú megközelítést javasol (3. táblázat). A statin kezelés mellett jelentkező izompanaszok esetén egyéb okok mérlegelése, CK vizsgálata javasolt (31). Tolerálható panaszok, a normális 4-szeresét nem meghaladó CK emelkedés esetén a kezelés kisebb adagban folytatható. Nem javuló panaszok, nem tolerálható fájdalom és/vagy a normális 4-szeresét meghaladó CK esetén a statin kihagyása javasolt. Amennyiben a panaszok megszűnnek és a CK normalizálódik, 4-6 hét múlva felezett adagban való visszaadása vagy alacsony-közepes hatékonyságú egyéb statin (simvastatin 10-20mg, fluvastatin 40-80mg) megpróbálása javasolt. Amennyiben emellett is jelentkezik izompanasz vagy CK emelkedés, akkor napi 10 mg ezetimib monoterápiában alkalmazható. Súlyos myopathia, normális 10-szeresét meghaladó CK emelkedés esetén sürgős beutalása, nephrológiai osztályos felvétele javasolt (4. táblázat).

Ajánlás 10.

Amennyiben a kombinált statin-ezetimib kezeléssel sem biztosítható a cél LDL-c, ill. ha ennek ellenére a betegben újabb major KV esemény következik be, a beteg lipid szakrendelésre utalása javasolt. Ezekben az esetekben felmerül PCSK9-gátló alkalmazása.

A statin kezelés PCSK9 gátlóval való kiegészítése CKD esetében is hatékony, azonban a monoclonalis antitestek elérhetőségét igen magas árak korlátozza (32). Bár CKD-ben még nem történt dedikált

vizsgálat velük, azonban az Odyssey tanulmányok utólagos elemzése igazolta, hogy alirocumab a 30-59 ml/p/1,73m² eGFR esetén is hatékony, 46-62%-os LDL-c csökkentést tudott elérni korábbi major KV eseményen átesett betegekben (33). Vesebetegekben az 1 mmol/l-es LDL-C csökkentés a diabeteses betegekhez és a perifériás érbetegekhez hasonló mértékben 30%-ban csökkentette a rákövetkező KV események kockázatát, mely jelentősen meghaladta a társbetegségek nélkül betegek esetében megfigyelt 9%-es rizikó csökkentést. A Fourier tanulmány (melyben kis számban ugyan, de CKD-4. stádiumú vesebetegek is részt vettek) utánvizsgálata hasonló következtetésre jutott; az evolucumab valamennyi eGFR stádiumban konstans módon jelentősen csökkentette az LDL-c-t és a KV eseményeket, sőt az összes eseményt tekintve az abszolút redukció a súlyosabb CKD esetén numerikusan még nagyobb is volt (34).

Ajánlás 11.

Jelentősen emelkedett triglycerid szint esetén alkohol ill. diétás abusus, rossz glycaemiás kontroll merül fel. Extrém, 10 mmol/l feletti érték esetén az acut pancreatitis rizikója megnő, 20 mmol/l feletti értéke esetén a beteg azonnali beutalása javasolt lipid aferesissel rendelkező központba. Panaszmentes betegben a kiváltó ok kezelése, a TG szint 5-14 nap közötti ellenőrzése, ismételt 4,5 feletti értéke esetén omega-3 zsírsav ill. fibrát adásának mérlegelése javasolt. A myopathia veszélye miatt a fibrátok 60ml/p/1,73m² alatti eGFR esetén felezett adagban (pl. másnaponta) adhatók, 30ml/p/1,73m² esetén ellenjavalltak, statinnal való együttadásuk fokozott megfigyelést igényel.

A magas triglyceridszint csökkentésének jótény hatását korábban egyértelműen nem sikerült bizonyítani, azonban a 2019-ben megjelent 49 megbízható vizsgálatot korrekten feldolgozó metaanalízisben minden egyes 1 mmol/l-es triglycerid szint csökkentés 16%-os KV rizikócsökkenést igazolt (35). A REDUCE-IT vizsgálatban több, mint 8000 statinnal kezelt beteg közel 5 éves követése során a napi 4g eicosapent-ethylt is kapókban 34%-kal alacsonyabb volt a KV halálozás rizikója a placebo kapókhoz képest (36). Bár ezekben a vizsgálatokban a vesebetegek továbbra is alulreprezentáltak voltak, a SHARP vizsgálat utóelemzése egyértelműen azt igazolta, hogy az atherosclerotikus események gyakorisága egyenes, míg a nem-atherosclerotikus kimenetek fordított összefüggést mutatnak az apo-B-vel, triglycerid szinttel, triglycerid/HDL-c hányadossal (37). Ezek az adatok azt jelzik, hogy az előrehaladottabb stádiumú vesebetegségben jellemző hypertrigliceridaemia kezelésével is érdemes foglalkozni, mert ezáltal is csökkenteni lehet a betegek excesszív KV halálozását.

Ajánlás 12.

Dializált betegekben a nem-atherosclerotikus KV események igen nagy gyakorisága miatt a lipidcsökkentő kezelés eredményei mérsékeltebbek, azonban esetükben is indokolt a statin kezelés további folytatása, illetve szükség esetén indítása. Esetükben hatásos lipidcsökkentés érhető el sevelamer ill. omega-3 zsírsav alkalmazásával is. Hemodializált betegekben a high-flux membránok alkalmazása valamint a Na-heparin mellőzése kedvezően befolyásolhatja a dyslipidaemiát.

Döntően haemodializált betegekben végzett 13 tanulmány metaanalízise szerint az omega-3 zsírsav supplementációja szignifikánsan csökkentette az összes cholesterint és triglyceridet, kedvezően befolyásolta az oxidatív stressz paramétereit, de az LDL-c szintre lényeges hatása nem volt (38). Halálozást vizsgáló metaanalízisben a HD kezeltékben csökkent KV halálozást találtak, de a nem dializáltak halálozását nem befolyásolta az omega-3 supplementáció (39). A foszfátkötőként hazánkban is kiterjedten használt sevelamer a kalcium alapú foszfátkötőkköz képest átlagosan 0,5 mmol/l-rel csökkentette az LDL-c szintjét egy nemrég metaanalízisben (40). A high-flux membránok hatásában valószínűleg az LDL oxidatív módosulásában szerepet játszó reaktív késői glikációs végtermékek, valamint az uraemiában felszaporodó lipáz inhibitor fokozott eltávolítása játszik szerepet. A hagyományos Na-heparinnal szemben előnyös lehet az alacsony molekulású heparin alkalmazása, mivel a lipid anyagcserét kevésbé tolja el a dyslipidaemia irányába. Ígéretesnek látszik a per os

erythropoiesis stimuláló szerek (hypoxia-indikálható faktor prolyl hydroxylase gátlók) alkalmazása is, statintól és sevelamertől függetlenül kedvezően befolyásolják a lipidszinteket (41).

Ajánlás 13.

A vesetranszplantált betegek KV betegség szempontjából a legmagasabb kockázatú CKD csoporthoz tartoznak, ezért a hatékony lipid csökkentő készítmények időben elkezdett és megfelelő alkalmazása különösen hangsúlyos. A kezelési elveik megegyeznek a jelen ajánlásban részletezettekkel, gyógyszer kölcsönhatások terén a 2. és 7. ajánlás figyelembe vétele javasolt.

A vesetranszplantáltak döntő többsége vesefunkciója alapján CKD-G3 stádiumba, kisebb hányaduk CKD-G4 és CKD-G2 stádiumba tartozik és KV betegség szempontjából a legmagasabb kockázatú CKD betegcsoport részét képezik, halálzási kockázatuk 18-60 éves életkor között 6-10-szerese az átlagpopulációénak. (42) Bár a fenntartó immunszuppresszív terápia készítményei közül mind a kalcineurin-gátlók (ciklosporin, tacrolimus) mind az mTOR-gátlók (sirolimus, everolimus) előnytelen hatásúak dyslipidaemia szempontjából, azonban a használatuk elkerülése általában nem lehetséges. Több vizsgálat igazolta a lipid csökkentő – statin – kezelés pozitív hatékonyságát a KV halálozás megelőzésére vesetranszplantált betegekben, mindazonáltal a veseátültetettek gondozásáról szóló ajánlások jellemzően nem tartalmazzak speciális kitélt, lényegében a lipid anyagcsere zavarok diagnosztikájának és terápiájának általános irányelvei követését javasolják. (43,44,45)

Ajánlás 14.

CKD-ben, különösen egyidejű diabetes mellitus esetén nyomatékkel fel kell hívni a betegek figyelmét a KV betegségek igen gyakori és súlyos megjelenésére, az ebben szerepet játszó valamennyi rizikótényező, így a dyslipidaemia folyamatos kezelésének szükségességére, az ellenőrzések fontosságára.

Irodalom

1. National Kidney Foundation: K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Am J Kidney Dis 2002;39(S1):S1-S266.
2. National Kidney Foundation: K/DOQI clinical practice guidelines for management of dyslipidemias in patients with kidney disease. Am J Kidney Dis 2003;41(S3):I-IV.S1-91.
3. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium, Matsushita K, van der Velde M, Astor BC et al: Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. Lancet 2010;375(9731):2073-81.
4. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group: KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. Kidney Int Suppl. 2013;3(1):1-150.
5. Mátyus J.: Az idült vesebetegség felismerésének és beosztásának új hazai irányelve. Új szakmai ajánlások a gondozásban – mit kell tudni a változásról? Medical Tribune 2014.05. 22. 5-6.
6. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Lipid Work Group. KDIGO clinical practice guideline for lipid management in chronic kidney disease. Kidney Int Suppl. 2013;3(3):259-305.

7. Palmer SC, Strippoli GFM, Craig JC: KHA-CARI commentary on the KDIGO clinical practice guideline for lipid management in chronic kidney disease. *Nephrology* 2014;19:663–666.
8. Heine GH, Eller K, Stadler JT et al: Lipid-modifying therapy in chronic kidney disease: pathophysiological and clinical considerations. *Pharmacol Ther.* 2020;207:107459.
9. Mátyus J, Paragh Gy: Javaslat a hyperlipidaemia kezelésére idült vesebetegekben. *Hypertonia és Nephrologia* 2010;14:121-125.
10. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I. et al: Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *European Heart Journal* 2017;38,2459–2472.
11. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017;376:1713–22.
12. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL. et al: 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the management of blood cholesterol: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2019;73, e285–e350.
13. Mach F, Baigent C, Catapano AL et al: 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *European Heart Journal.* *Eur Heart J* 2020;41(1):111-188.
14. VIII. Magyar Kardiovaszkuláris Konszenzus Konferencia ajánlása. https://metabolizmusonline.hu/images/upload/file/DOCS/kardio_konszenzus_2020_tablazat.pdf
15. Calice-Silva V, Muenz D, Wong MMY et al: International practice patterns of dyslipidemia management in patients with chronic kidney disease under nephrology care: is it time to review guideline recommendations? *Lipids in Health and Disease* 2023;22:67
16. Mátyus J.: Lipidcsökkentő kezelés idült vesebetegségben az új tanulmányok és ajánlások tükrében. *Hypertonia és Nephrologia* 2021; 25(4): 167-171.
17. Az Emberi Erőforrások Minisztériuma egészségügyi szakmai irányelve a felnőttkori idült vesebetegség diagnosztikájáról és kezeléséről. *Egészségügyi Közlöny* 2021;71(18):1761-1826.
18. Zhao L, Li S, Gao Y: Efficacy of statins on renal function in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis *Ren Fail* 2021;43:718-728.
19. Summary of National Guidance for Lipid Management for Primary and Secondary Prevention of CVD. <https://www.england.nhs.uk/aac/wp-content/uploads/sites/50/2020/04/lipid-management-pathway-v6.pdf>
20. Sjulz S, Jensen U, Littmann K et al: Effective cholesterol lowering after myocardial infarction in patients with nephrotic syndrome may require a multi-pharmacological approach: a case report. *Eur Heart J Case Rep.* 2021;5(5):ytab151.
21. Wheeler DC, Jongs N, Stefansson BV et al: Safety and efficacy of dapagliflozin in patients with focal segmental glomerulosclerosis: a prespecified analysis of the dapagliflozin and prevention of adverse outcomes in chronic kidney disease (DAPA-CKD) trial. *Nephrol Dial Transplant* 2022;37:1647-1656
22. Dong Y, Shi S, Liu L. et al: Effect of SGLT2 inhibitors on the proteinuria reduction in patients with IgA nephropathy. *Front Med (Lausanne)* 2023;10:1242241.

23. QRISK®3-2018 risk calculator: <https://qrisk.org>
24. Emanuelsson F, Nordestgaard BG, Tybjaerg-Hansen A, Benn M.: Impact of LDL cholesterol on microvascular versus macrovascular disease: a mendelian randomization study. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74:1465-1476.
25. Mátyus J, Balla J: A fehérjevizelés és a GFR nélkül nem korrekt a kardiovaszkuláris rizikó becslése. *Metabolizmus,* 2021;19:44-48.
26. Pontremoli R, Bellizzi V, Bianchi S et al: Management of dyslipidaemia in patients with chronic kidney disease: a position paper endorsed by the Italian Society of Nephrology. *J Nephrol* 2020;33:417–430.
27. Lin YC, Lai TS, Wu HY et al: Effects and Safety of Statin and Ezetimibe Combination Therapy in Patients with Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Pharmacol Ther.* 2020;108:833-843.
28. Kim BK, Hong SJ, Lee YJ et al: Long-term efficacy and safety of moderate-intensity statin with ezetimibe combination therapy versus high-intensity statin monotherapy in patients with atherosclerotic cardiovascular disease (RACING): a randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet.* 2022;400:380-390
29. Schlackow I, Kent S, Herrington W et al: Cost-effectiveness of lipid lowering with statins and ezetimibe in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2019;96:170-179.
30. Császár A.: Sztatin+ezetimib kombináció lehetne a legjobb választás az LDL-koleszterint csökkentő terápia első lépéseként. *Orvostovábbképző Szemle* 2023;30(11):75-76.
31. Statin intolerance pathway. <https://www.england.nhs.uk/aac/wp-content/uploads/sites/50/2020/04/statin-intolerance-pathway-v2.pdf>
32. Schmit D, Fliser D, Speer T: Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 in kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2019;34:1266–1271.
33. Toth PP, Dwyer JP, Cannon CP et al: Efficacy and safety of lipid lowering by alirocumab in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2018;93:1397–1408.
34. Charytan DM, Sabatine MS, Pedersen TR et al: Efficacy and safety of Evolocumab in chronic kidney disease in the FOURIER Trial. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:2961–2970.
35. Marston NA, Giugliano RP, Im K et al: Association between triglyceride lowering and reduction of cardiovascular risk across multiple lipid-lowering therapeutic classes: A systematic review and meta-regression analysis of randomized controlled trials. *Circulation* 2019;140:1308–1317.
36. Bhatt DL, Miller M, Brinton EA et al: REDUCE-IT USA: Results From the 3146 patients randomized in the United States. *Circulation* 2020;141:367-375.
37. Lamprea-Montealegre JA, Staplin N, Herrington W et al: SHARP Collaborative Group: Apolipoprotein B, triglyceride-rich lipoproteins, and risk of cardiovascular events in persons with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2020;15:47–60.
38. Fazelian S, Moradi F, Agah S et al: Effect of omega-3 fatty acids supplementation on cardio-metabolic and oxidative stress parameters in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol.* 2021;22:160.
39. Saglimbene VM, Wong G, van Zwieten A et al: Effects of omega-3 polyunsaturated fatty acid intake in patients with chronic kidney disease: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Nutr.* 2020;39:358-368.
40. Basutkar RS, Varghese R, Mathew NK et al: Systematic review and meta-analysis of potential pleiotropic effects of sevelamer in chronic kidney disease: Beyond phosphate control. *Nephrology (Carlton)* 2022;27(4):337-354

41. Takada A, Shibata T, Shiga T et al: Pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling of roxadustat's effect on LDL cholesterol in patients in Japan with dialysis-dependent chronic kidney disease and anemia. *Drug Metab Pharmacokin* 2022;46,100461.
42. Jardine AG, Gaston RS, Fellstrom BC, Holdaas H. Prevention of cardiovascular disease in adult recipients of kidney transplants. *Lancet*. 2011 Oct 15;378(9800):1419-27.
43. Riella LV, Gabardi S, Chandraker A. Dyslipidemia and its therapeutic challenges in renal transplantation. *Am J Transplant*. 2012;12(8):1975-82.
44. Kasiske BL, Zeier MG, Chapman JR et al: KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients: a summary. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes*. *Kidney Int*. 2010;77(4):299-311
45. Baker RJ, Mark PB, Patel RK et al: Renal association clinical practice guideline in post-operative care in the kidney transplant recipient. *BMC Nephrol*. 2017;18(1):174.

1. táblázat. Idült vesebetegség beosztása a GFR és a fehérjevizelés alapján pontosan jelzi a kardiovaszkuláris megbetegedések és halálozás kockázatát is

		Proteinuria/albuminuria stádium (módszer, mg/mmol)			
		P1, A1: normális ACR <3 TPCR <15	P2, A2: mérsékelt ACR 3-29 TPCR 15-49	P3, A3: jelentős ACR ≥30 TPCR ≥50	P3n: nephrotikus TPCR ≥350
GFR stádium (ml/min/1.73m ²)	G1: normális GFR >90	alacsony	mérsékelt	nagy	igen nagy
	G2: enyhén csökkent GFR 60-89	alacsony	mérsékelt	nagy	igen nagy
	G3a: mérsékelt csökkenés GFR 45-59	mérsékelt	nagy	igen nagy	igen nagy
	G3b: középsúlyosan csökkent GFR 30- 44	nagy	igen nagy	igen nagy	igen nagy
	G4: súlyosan csökkent GFR 15-29	igen nagy	igen nagy	igen nagy	igen nagy
	G5: végstádiumú vese- elégtelenség GFR<15	igen nagy	igen nagy	igen nagy	igen nagy

A zöld szín alacsony, a sárga mérsékelt, a narancs nagy, a piros igen nagy kockázatot jelent. A kardiovaszkuláris halálozásra vonatkozó korigált kockázati arányok sorrendben: 1-1,5; 1,51-2,3; 2,31-3,7; >3,7

2. táblázat. Az egyes statin kezelések hatékonysága (módosítva ref. 19)

Az LDL-c csökkenés mértéke %					
statin adag mg/nap	5	10	20	40	80
fluvastatin				27	33
simvastatin		27	32	37	42*
atorvastatin		37	43	49	55*
rosuvastatin (ha GFR>30, PU<0,5g/n)	38	43	48	53*	
atorvastatin + ezetimib 10mg		52	54	57	61

sárga szín: alacsony intenzitású LDL csökkenés 20-30%, narancsszín: közepes intenzitású: 31-40%, piros szín: magas intenzitású: >40%, *myopathia miatt 80 mg simvastatin nem javasolt,*eGFR <60ml/p/1,73m² esetén 80mg atorvastatin ill. 40mg rosuvastatin nem javasolt

3. táblázat: A statin intolerancia személyközpontú megközelítése (ref.19. módosítva)

Kezelés indításkor	Legyünk tudatában a „nocebo-effektusnak” és statintól való vonakodásnak
	Erősítsük meg az egészséges életmód szokásait (testmozgás, súlycsökkentés)
	Hallgassuk meg a beteg egyéni aggodalmait
	Ismertessük az LDL-c célokat, a csökkentés lehetőségeit előnyeikkel, hátrányaikkal
	Ismertessük a statinok egyéb előnyös (pleitrop) hatásait
	Vizsgáljuk meg az esetleges a kockázati tényezőket (pl. gyógyszerkölcsonhatást)
	Állapítsuk meg beteggel közösen a legjobb lehetőséget, a kezelési tervet
Követés során	Kérjük, hogy izomtűnet esetén soron kívül jelentkezzen, ekkor legyen CK mérés
	Hívjuk vissza 2 hónap múlva, majd 3-6 havonta, ellenőrizzük a lipideket, GOT/CK-t
	A kontrollok segítenek a gyógyszerbiztonsággal kapcsolatos aggályok kezelésében és a statin adherencia biztosításában, hangsúlyozzuk ennek fontosságát!

4. táblázat. Statinnal kapcsolatos izomkárosodások (SRM) (módosítva, Alfirevic A. et. al. Clin Pharm Ther. 2014.)

SRM	klínikum	gyakoriság	definíció	teendő
SRM 0	asymptomás	1,5-26%	CK↑ <4x norm	dóziscsökkentés
SRM 1	tolerálható izomfájdalom	0,3 -33%	izomtűnetek CK↑ nélkül	stop 4-6 hétig restart kisebb/másik
SRM 2	nem tolerálható izomfájdalom	0,02-0,2%	izomtűnet, CK↑<4x norm, elhagyásra teljes megszűnés	stop 4-6 hét restart kisebb/másik
SRM 3	myopathia	5/100.000 betegév	+/- izomtűnet, 4x< CK↑ <10x elhagyásra teljes megszűnés	stop 4-6 hét restart kisebb/másik
SRM 4	súlyos myopathia	0,11%	izomtűnet, 10x < CK↑ <50x elhagyásra teljes megszűnés	azonnal SBO
SRM 5	rhabdomyolysis	0,1-8,4 /100.000	izomtűnet, 50x < CK↑ v. 10x < CK↑, + vesekárosítás	azonnal SBO
SRM 6	autoimmun necrotizáló myositis	2/millió /év	elhagyás ellenére CK↑, anti-HMGCR+, izombiopszia	steroid/immunsuppr.

HMGCR = 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase