



Σχολιασμός Θρομβωτικές Μικροαγγειοπάθειες – Ταχέως Εξελισσόμενη ΣΝ – Υπερκαλιαιμία – Δηλητηριάσεις

Μάριος Παπασωτηρίου
mpapasotiriou@yahoo.com
mpapasotir@upatras.gr



Θρομβωτικές Μικροαγγειοπάθειες

Κλινική εικόνα

- ❖ Τα εργαστηριακά χαρακτηριστικά της **θρομβοπενίας** και της **μικροαγγειοπαθητικής αιμολυτικής αναιμίας** είναι σχεδόν πάντα παρόντα.
- ❖ Ανάλογα με το αν επικρατούν νεφρικές ή εγκεφαλικές βλάβες, έχουν περιγραφεί δύο παθολογικά αδιάκριτες αλλά **κλινικά διαφορετικές οντότητες**:
 - ❖ το αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο (**HUS**) και
 - ❖ η θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα (**TTP**).
- ❖ Επειδή το HUS μπορεί να περιλαμβάνει εξωνεφρικές εκδηλώσεις και η TTP μπορεί να σχετίζεται με σοβαρή νεφρική νόσο, τα δύο μπορεί να είναι **δύσκολο να διακριθούν κλινικά**.
- ❖ Σε σύγκριση με το HUS, η **TTP σχετίζεται με πιο σοβαρή θρομβοπενία και λιγότερο σοβαρή οξεία νεφρική βλάβη (AKI)**, αλλά οι αλλαγές στον αριθμό των αιμοπεταλίων και τη νεφρική λειτουργία **επικαλύπτονται σε μεγάλο βαθμό στο HUS και την TTP**. Σύνθετες βαθμολογίες όπως η **βαθμολογία PLASMIC** έχουν προταθεί για την αναγνώριση ασθενών με TTP. Ωστόσο, δεν υπάρχουν cut off τιμές που να διακρίνουν οριστικά τα δύο σύνδρομα.

Θρομβωτικές Μικροαγγειοπάθειες

Κλινική εικόνα – HUS

- ❖ Ο όρος **HUS** εισήχθη το 1955 από τον Gasser για ένα οξύ θανατηφόρο σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από **αιμολυτική αναιμία, θρομβοπενία και σοβαρή ONB**. Η νεφρική συμμετοχή μπορεί να ποικίλλει και να εμφανίζεται ως **νεφρικά περιορισμένη TMA που διαγιγνώσκεται μόνο με βιοψία νεφρού** χωρίς αιματολογικές εκδηλώσεις.
- ❖ Το HUS εμφανίζεται συχνότερα σε παιδιά ηλικίας κάτω των 5 ετών (συχνότητα 5-6 ανά 100.000 παιδιά ετησίως σε σύγκριση με συνολική συχνότητα 0,5-1 ανά 100.000 ετησίως).
- ❖ Περίπου το **90% των περιπτώσεων σχετίζεται με λοίμωξη από Escherichia coli** που παράγει τοξίνη τύπου Shiga (Stx) (STEC) και, λιγότερο συχνά, με σήψη από *Shigella dysenteriae*.
- ❖ Το **άτυπο HUS έχει ετήσια συχνότητα 0,5 έως 2 περιστατικά/εκατομμύριο ετησίως** και μπορεί να εμφανιστεί σε οποιαδήποτε ηλικία.
- ❖ Πριν από την εισαγωγή της θεραπείας αναστολής του συμπληρώματος, το **50% των ασθενών με άτυπο HUS εξελίσσονταν σε ESKD**, το 30% είχε νευρολογικά συμπτώματα και το 25% πέθανε στην οξεία φάση.

Θρομβωτικές Μικροαγγειοπάθειες

Αιτιολογία

Clinical Presentation	Etiology
Hemolytic Uremic Syndrome	
Stx associated	Infections by Shiga toxin-producing bacteria
Atypical hemolytic uremic syndrome	<u>Complement gene abnormalities: 60% overall</u> <i>CFH</i> , 20%–30%; <i>CFI</i> , 4–8%; <i>C3</i> , 8%–10%; <i>MCP</i> , 8%–10%; <i>THBD</i> , 3%–4%; <i>CFB</i> , 1%–2% <i>CFH/CFHR</i> hybrid genes: 3%–5% <i>DGKE</i> : 10% of patients <1 year old anti- <i>CFH</i> antibodies: 5%–10%
Secondary Hemolytic Uremic Syndrome	
Streptococcus pneumoniae	Desialylation of cells by neuroaminidase <u>Complement gene abnormalities: 20%–30%</u>
Pregnancy associated	<u>Complement gene abnormalities: 50%–60%</u>
Malignant hypertension	<u>Complement gene abnormalities: 35%–65%</u>
Transplantation (de novo HUS)	Calcineurin inhibitors, ischemia, immune response Complement gene abnormalities: 30%
BM/HSC transplantation	Immunosuppression, chemotherapy, GVHD, radiation, infections Complement gene abnormalities: 20%–60%
Autoimmune and systemic diseases	Autoimmune endothelial damage, secondary complement activation Complement gene abnormalities: around 10%
Drugs	Direct toxicity to endothelial cells Complement gene abnormalities rare: <1%
Infections	Endothelial injury, complement activation Complement gene abnormalities: variable %
Malignancies	Unknown
Cobalamin C deficiency	<i>MMACHC</i> mutations
Thrombotic Thrombocytopenic Purpura	
Genetic	Homozygous or compound heterozygous mutations in <i>ADAMTS13</i> gene
Acquired	Anti- <i>ADAMTS13</i> autoantibodies

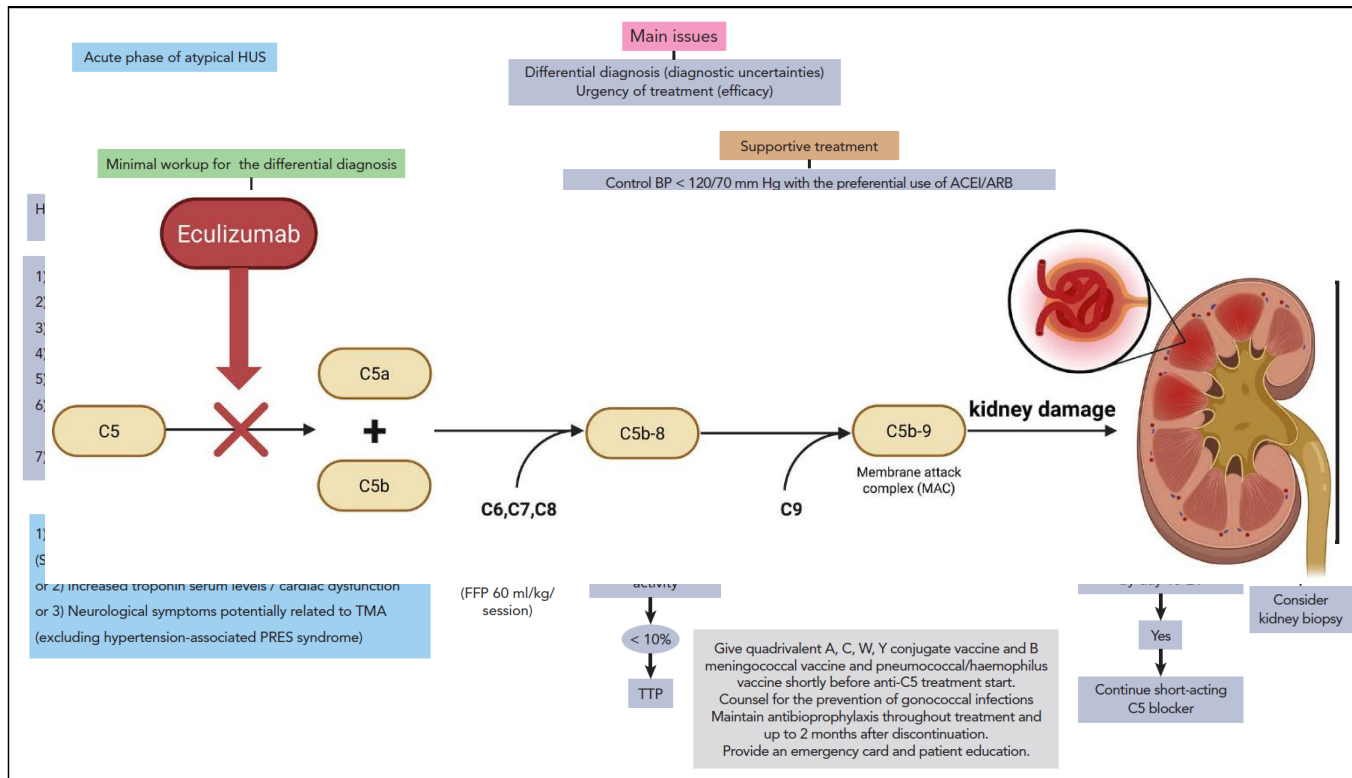
Θρομβωτικές Μικροαγγειοπάθειες

aHUS

- ❖ Το άτυπο HUS (aHUS) έχει διάφορους μηχανισμούς, που σχετίζονται κυρίως με γενετικά καθορισμένη δυσλειτουργία του συμπληρώματος.
- ❖ Εμφανίζεται συνήθως σποραδικά και λιγότερο από το 20% των περιπτώσεων είναι οικογενές. Η ατελής διείσδυση της νόσου σε φορείς μετάλλαξης είναι ένα κοινό χαρακτηριστικό που συγχέει τον τρόπο κληρονομικότητας.
- ❖ Το aHUS συνδέεται με γενετικά καθορισμένη δυσλειτουργία της εναλλακτικής οδού του συμπληρώματος.
- ❖ Μειωμένα επίπεδα ορού C3 με φυσιολογικό C4 εμφανίζεται σε περίπου 50% των ασθενών με aHUS.
- ❖ Αρκετές γενετικές διαταραχές της εναλλακτικής οδού του συμπληρώματος έχουν περιγραφεί στο aHUS, οι οποίες αντιπροσωπεύουν περίπου το 60% των περιπτώσεων.
- ❖ Πάνω από 120 μεταλλάξεις στον CFH (<http://www.FH-HUS.org>) έχουν εντοπιστεί σε ασθενείς με aHUS (συχνότητα μεταλλάξεων περίπου 30%).
- ❖ Αντι-CFH ανασταλικά αντισώματα έχουν αναφερθεί σε 5% έως 10% των ασθενών με aHUS και σε περίπου 25% έως 50% των παιδιατρικών περιπτώσεων.

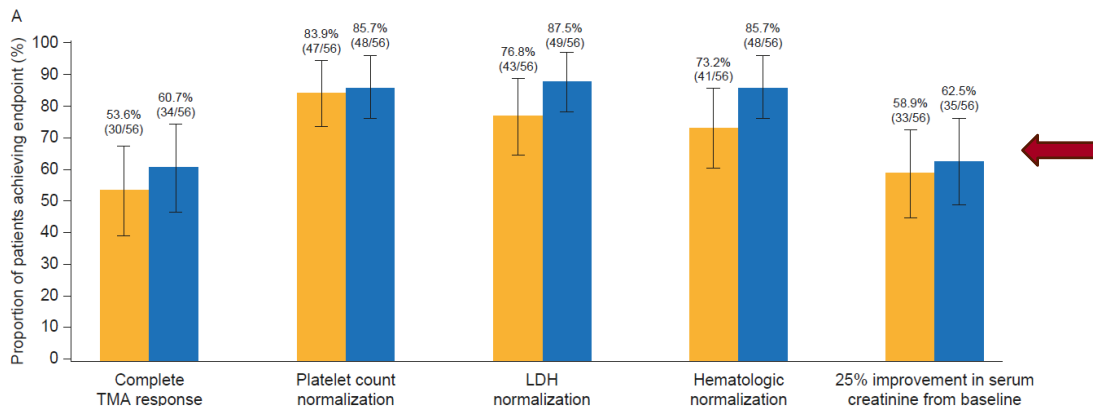
Θρομβωτικές Μικροαγγειοπάθειες

aHUS – Διαγνωστικά και Θεραπευτικά βήματα



Θρομβωτικές Μικροαγγειοπάθειες

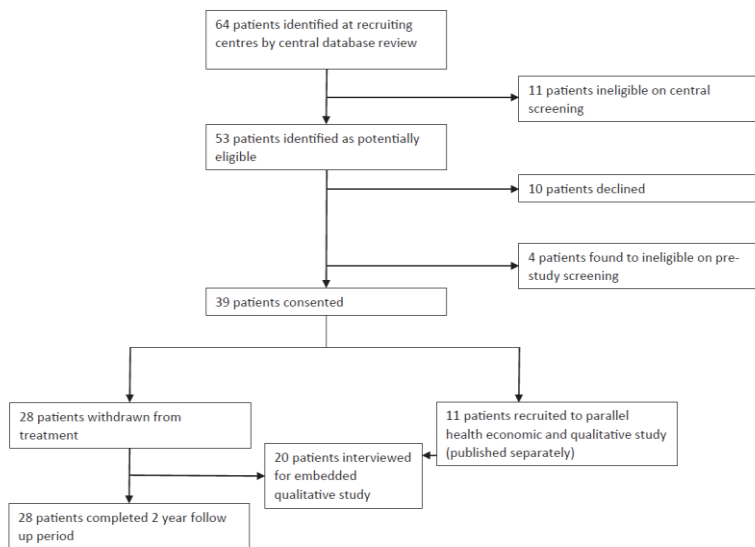
aHUS – Αποτελεσματικότητα αποκλεισμού του C5



- ❖ Η μακροχρόνια θεραπεία με **ραβουλιζουμάμπη** είναι καλά ανεκτή και σχετίζεται με βελτιωμένες αιματολογικές και νεφρικές παραμέτρους και ποιότητα ζωής σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς με aHUS.

Θρομβωτικές Μικροαγγειοπάθειες

aHUS – Μπορεί να διακοπεί ο αποκλειστής του C5?



	N (%)
Sex	
Male	15 (54)
Female	13 (46)
Ethnicity	
White	18 (64)
Non-white	10 (36)
Dialysis dependent at presentation^a	
	11 (41)
Neurological involvement at presentation^a	
	4 (15)
Any other organ involvement at presentation^a	
	6 (22)
Plasma exchange at presentation^a	
	10 (37)
Renal transplant^a	
	1 (4)
Complement genetic variant	
Complement Factor H	4 (14)
Complement C3	3 (11)
Complement Factor I	0
Complement Factor B	0
CD46	5 (18)
No pathogenic variant identified	11 (39)
FH autoantibodies	5 (18)
Haematuria	
Neg/trace	25 (89)
1+	3 (11)
Age in years at start of study^b	
Mean (SD)	17.3 (15.2)
Median (IQR)	10.9 (6.2-29.0)
Range	2-59.3
Blood pressure:	
Systolic (mmHg) ^c	
Mean (SD)	111.6 (21.1)
Median (IQR)	109 (55-103)
Diastolic (mmHg) ^c	
Mean (SD)	69.3 (15.1)
Median (IQR)	70 (79-106)
^a Missing data from one participant. ^b 18/28 (64%) participants in trial age under 18 years (Children).	

Table 1: Baseline participant characteristics.

Participant id	Age (years) ^a	Gender	Time from withdrawal (weeks)	Complement gene variant	Details of relapse	Outcome
7	35	Male	19	CFH c.3570T>G p.(Tyr1190*) Heterozygous	Relapse diagnosed on the basis of a fall in Hb and rise in Cr at a scheduled visit. Platelet count remained within the normal range (Appendix p69). No precipitant identified.	Eculizumab restarted, full recovery
8	37	Male	74	CD46 c.97>T_57>12del Homozygous	Initially stable after withdrawal of eculizumab with an eGFR of >60 ml/min/1.73 m ² , proteinuria and hypertension in the absence of features of MAHA or thrombocytopaenia (Appendix p70). Kidney biopsy was not performed. Eculizumab was restarted but eGFR did not recover.	Primary outcome event
16	9	Male	26	CFH c.3643C>G (p.Arg1215Gly) Heterozygous	Participant had recently made a full recovery from streptococcal tonsillitis though with significant proteinuria, blood tests were suggestive of relapse (raised LDH and falling platelet count). Participant restarted eculizumab within 24 h at an unscheduled visit.	Eculizumab restarted, full recovery
19	6	Female	21	C3 c.3470T>C (p.Ile1157Thr) Heterozygous	Presentation with presumed portacath infection and haematological features of TMA. Patient had eculizumab treatment restarted at an unscheduled visit within 24 h.	Eculizumab restarted, full recovery

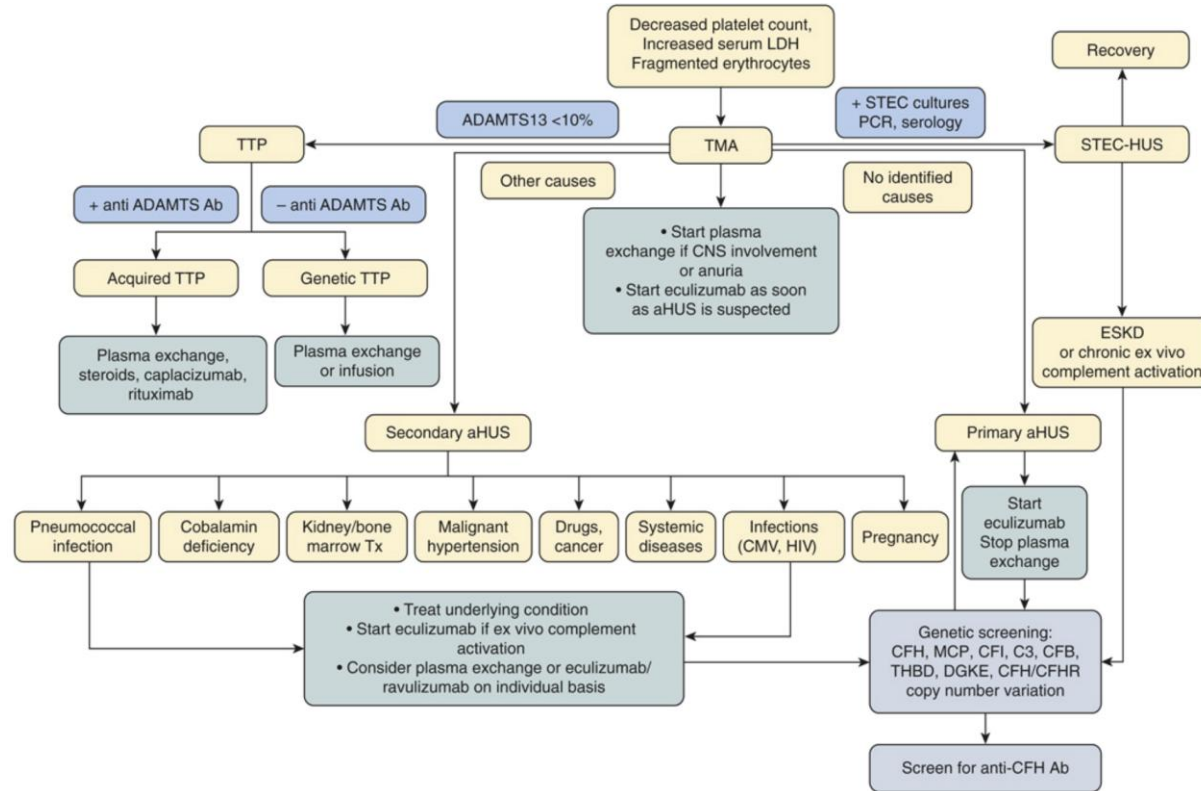
^aAt time of eculizumab withdrawal.

Table 2: Summary of participants with disease relapse.

- ❖ Τα αποτελέσματα της μελέτης SETS aHUS, υποστηρίζουν τη **χρήση της εκουλιζουμάμπης για περιορισμένο χρονικό διάστημα** για τη θεραπεία του aHUS κατά τη δραστηριότητα της νόσου στην πλειονότητα των ασθενών. Η θεραπεία μπορεί στη συνέχεια να αντικατασταθεί από παρακολούθηση.

Θρομβωτικές Μικροαγγειοπάθειες

Αλγόριθμος

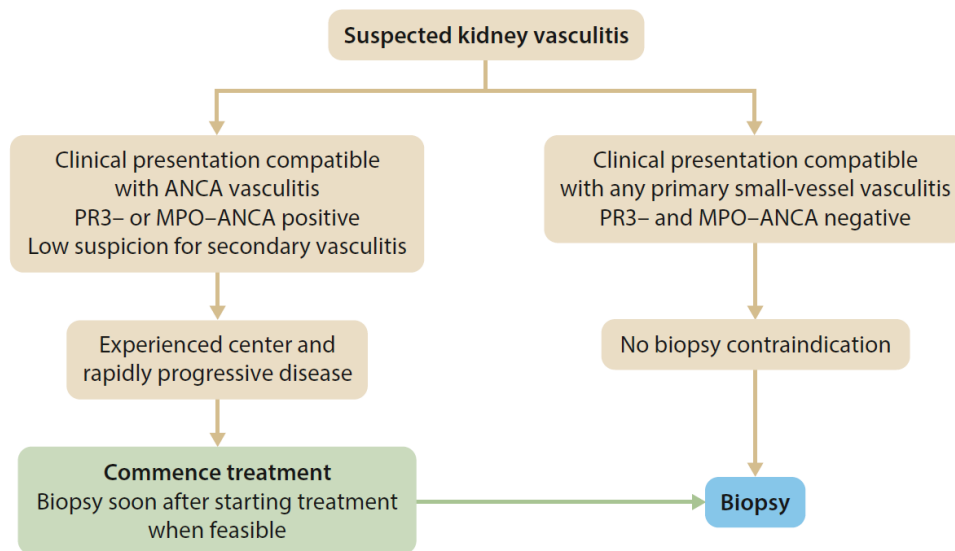


Ταχέως εξελισσόμενη Σπειραματονεφρίτιδα

ANCA αγγειίτιδες – Έγκαιρη Διάγνωση και Θεραπεία

❖ Σε περίπτωση κλινικής εικόνας συμβατής με αγγειίτιδα μικρών αγγείων σε συνδυασμό με **θετικά αντισώματα** έναντι της **μυελοϋπεροξειδάσης (MPO)** ή **πρωτεΐνάσης 3 (PR3)-ANCA**, η αναμονή για την εκτέλεση ή την αναφορά της βιοψίας νεφρού δεν θα πρέπει να καθυστερεί την έναρξη ανοσοκατασταλτικής θεραπείας, ειδικά σε ασθενείς των οποίων η κατάσταση επιδεινώνεται ταχέως.

- ❖ Μικροσκοπική πολυαγγειίτιδα
- ❖ Κοκκιωμάτωση με πολυαγγειίτιδα (Wegener)
- ❖ Ηωσινοφιλική Κοκκιωμάτωση με πολυαγγειίτιδα (Churg Strauss)
- ❖ Renal limited αγγειίτιδα
- ❖ **Βελτίωση της νεφρικής λειτουργίας μπορεί να παρατηρηθεί σε περίπτωση προχωρημένης νεφρικής βλάβης και η θεραπεία επαγωγής δεν πρέπει να αναστέλλεται βάσει δυσμενών ιστολογικών ευρημάτων.**



Ταχέως εξελισσόμενη Σπειραματονεφρίτιδα

ANCA αγγειίτιδες – Rituximab ή Κυκλοφωσφαμίδη

- ❖ Σε ασθενείς που παρουσιάζουν **σημαντικά μειωμένο ή ταχέως μειούμενο eGFR (κρεατινίνη ορού >4 mg/dl)**, υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα που να υποστηρίζουν τη ριτουξιμάμπη και τα γλυκοκορτικοειδή. Τόσο η **κυκλοφωσφαμίδη** όσο και τα **γλυκοκορτικοειδή**, καθώς και ο **συνδυασμός ριτουξιμάμπης και κυκλοφωσφαμίδης**, μπορούν να ληφθούν υπόψη σε αυτό το πλαίσιο.

Rituximab preferred	Cyclophosphamide preferred
<ul style="list-style-type: none">• Children and adolescents• Pre-menopausal women and men concerned about their fertility• Frail older adults• Glucocorticoid-sparing especially important• Relapsing disease• PR3-ANCA disease	<ul style="list-style-type: none">• Rituximab difficult to access• Severe GN (SCr >4 mg/dl [354 μmol/l])*

Ταχέως εξελισσόμενη Σπειραματονεφρίτιδα

ANCA αγγειίτιδες – Κύριες Θεραπευτικές επιλογές

Oral cyclophosphamide	Intravenous cyclophosphamide	Rituximab	Rituximab and i.v. cyclophosphamide	MMF	Avacopan
2 mg/kg/d for 3 months, continue for ongoing activity to a maximum of 6 months	15 mg/kg at weeks 0, 2, 4, 7, 10, 13 (16, 19, 21, 24 if required)	375 mg/m ² /week × 4 weeks OR 1 g at weeks 0 and 2	Rituximab 375 mg/m ² /week × 4 weeks, with i.v. cyclophosphamide 15 mg/kg at weeks 0 and 2 OR Rituximab 1 g at 0 and 2 weeks with i.v. cyclophosphamide 500 mg/2 weeks × 6	2000 mg/d (divided doses), may be increased to 3000 mg/d for poor treatment response	30 mg twice daily as alternative to glucocorticoids, in combination with rituximab or cyclophosphamide induction
Reduction for age: • 60 yr, 1.5 mg/kg/d • 70 yr, 1.0 mg/kg/d Reduce by 0.5 mg/kg/day for GFR <30 ml/min/1.73 m ²	Reduction for age: • 60 yr 12.5 mg/kg • 70 yr, 10 mg/kg Reduce by 2.5 mg/kg for GFR <30 ml/min/1.73 m ²				

Ταχέως εξελισσόμενη Σπειραματονεφρίτιδα

ANCA αγγειίτιδες – Αγωγή για πόσο διάστημα;

- ❖ **Μετά την επαγωγή** με ριτουξιμάμπη, στους περισσότερους ασθενείς θα πρέπει να χορηγείται ανοσοκατασταλτική **θεραπεία συντήρησης**.
- ❖ Η βέλτιστη διάρκεια της θεραπείας ύφεσης είναι **μεταξύ 18 μηνών και 4 ετών** μετά την εισαγωγή της ύφεσης.
- ❖ Κατά την εξέταση της διακοπής της θεραπείας συντήρησης, **θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ο κίνδυνος υποτροπής** και οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται για την ανάγκη άμεσης φροντίδας σε περίπτωση επανεμφάνισης των συμπτωμάτων.

Παράγοντες αυξημένου κινδύνου υποτροπής

Baseline factors	Factors after diagnosis	Treatment factors
<ul style="list-style-type: none">• Diagnosis of granulomatosis with polyangiitis• PR3-ANCA subgroup• Lower serum creatinine• More extensive disease• Ear, nose, and throat disease	<ul style="list-style-type: none">• History of relapse• ANCA positive at the end of induction• Rise in ANCA ←	<ul style="list-style-type: none">• Lower cyclophosphamide exposure• Immunosuppressive withdrawal• Glucocorticoid withdrawal

Ταχέως εξελισσόμενη Σπειραματονεφρίτιδα

ANCA αγγειίτιδες – Σχήματα αγωγής Συντήρησης

Rituximab	Azathioprine	MMF
<p>Scheduled dosing protocol:</p> <ol style="list-style-type: none">500 mg × 2 at complete remission, and 500 mg at mo 6, 12, and 18 thereafter (MAINRITSAN scheme) OR1000 mg infusion after induction of remission, and at mo 4, 8, 12, and 16 after the first infusion (RITAZAREM* scheme)	<p>1.5–2 mg/kg/d at complete remission until 1 yr after diagnosis then decrease by 25 mg every 3 mo</p>	<p>2000 mg/d (divided doses) at complete remission for 2 yr</p>
	<p>Extend azathioprine at complete remission until 4 yr after diagnosis; start at 1.5–2 mg/kg/d for 18–24 mo, then decrease to a dose of 1 mg/kg/d until 4 yr after diagnosis, then taper by 25 mg every 3 mo. Glucocorticoids should also be continued at 5–7.5 mg/d for 2 yr and then slowly reduced by 1 mg every 2 mo</p>	

Ταχέως εξελισσόμενη Σπειραματονεφρίτιδα

Έχει η Π/Φ ρόλο στην επαγωγή της ύφεσης;

- ❖ Πιθανή έναρξη Π/Φ σε ασθενείς με **sCr >3,4mg/dl**, ασθενείς που χρειάζονται αιμοκάθαρση ή με ταχέως αυξανόμενο SCr, και σε **ασθενείς με διάχυτη κυψελιδική αιμορραγία** που έχουν υποξαιμία.
- ❖ Έναρξη Π/Φ σε ασθενείς με **σύνδρομο επικάλυψης αγγειίτιδας που σχετίζεται με ANCA και anti-GBM**.

- ❖ Αγγειίτιδα ANCA με σοβαρή νεφρική νόσο (**MEPEX – υπέρ, PEXIVAS – χωρίς όφελος**)
 - ❖ 7 θεραπείες σε μέγιστο διάστημα 14 ημερών, αντικατάσταση όγκου 60 ml/kg, υποκατάσταση λευκωματίνης
- ❖ Αγγειίτιδα με διάχυτη πνευμονική αιμορραγία
 - ❖ Καθημερινά μέχρι να σταματήσει η αιμορραγία, αντικατάσταση της λευκωματίνης με FFP.

Ταχέως εξελισσόμενη Σπειραματονεφρίτιδα

Anti-GBM νεφρίτιδα

- ❖ Συνιστάται η έναρξη ανοσοκαταστολής με **κυκλοφωσφαμίδη και γλυκοκορτικοειδή συν πλασμαφαίρεση** σε όλους τους ασθενείς με αντι-GBM GN εκτός
 - ❖ από εκείνους που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση κατά την προσέλευση,
 - ❖ έχουν **100% μηνοειδείς σχηματισμούς** ή >50% ολική σπειραματοσκλήρυνση σε επαρκές δείγμα βιοψίας
 - ❖ και δεν έχουν πνευμονική αιμορραγία (1C).
- ❖ Η κυκλοφωσφαμίδη πρέπει να χορηγείται για 2-3 μήνες και τα γλυκοκορτικοειδή για περίπου 6 μήνες.
- ❖ **Δεν απαιτείται θεραπεία συντήρησης** για την anti-GBM.

Υπερκαλιαιμία

Επιπολασμός Υπερκαλιαιμίας

- ❖ Οι ομάδες ασθενών που διατρέχουν τον **μεγαλύτερο κίνδυνο** είναι εκείνοι με **XNN**, **σακχαρώδη διαβήτη** και **καρδιακή ανεπάρκεια**.
- ❖ Η υπερκαλιαιμία αναπτύσσεται σε περίπου **10%** των εξωτερικών ασθενών εντός ενός έτους από την έναρξη αγωγής με **RAASi**.
- ❖ Η **συνδυαστική αγωγή με RAASi και ανταγωνιστή της αλδοστερόνης αυξάνει τον κίνδυνο υπερκαλιαιμίας και νοσηλείας**.
- ❖ Η υπερκαλιαιμία είναι **ασυνήθιστη** όταν ο **eGFR είναι >60 ml/min/1,73 m²** και αυξάνεται με χαμηλότερο GFR. Οι ενήλικες με **XNN G3, A1** στις γενικές και υψηλού κινδύνου ομάδες πληθυσμού, είχαν προσαρμοσμένη συχνότητα υπερκαλιαιμίας (οριζόμενη ως κάλιο ορού >5,0 mmol/l) **8,8%** και **4,5%** σε εκείνους με και χωρίς διαβήτη, αντίστοιχα, και αυξάνονταν σε **34,4%** και **23,7%** σε αυτούς με **XNN G5, A3**.

No diabetes

eGFR	Hyperkalemia		
	A1	A2	A3
>90	1.5% (0.4, 4.6)	1.1% (0.3, 3.2)	1.4% (0.4, 4.4)
75-89	1.7% (0.5, 5.1)	1.6% (0.5, 4.8)	1.5% (0.5, 4.7)
60-74	2.3% (0.7, 7.0)	2.0% (0.6, 6.0)	2.3% (0.7, 7.0)
45-59	4.5% (1.4, 12.8)	3.5% (1.1, 10.3)	5.2% (1.6, 14.6)
30-44	9.5% (3.0, 24.8)	10.5% (3.3, 26.9)	11.3% (3.6, 28.5)
15-29	16.1% (5.3, 37.5)	19.0% (6.4, 42.5)	23.7% (8.3, 49.4)

Diabetes

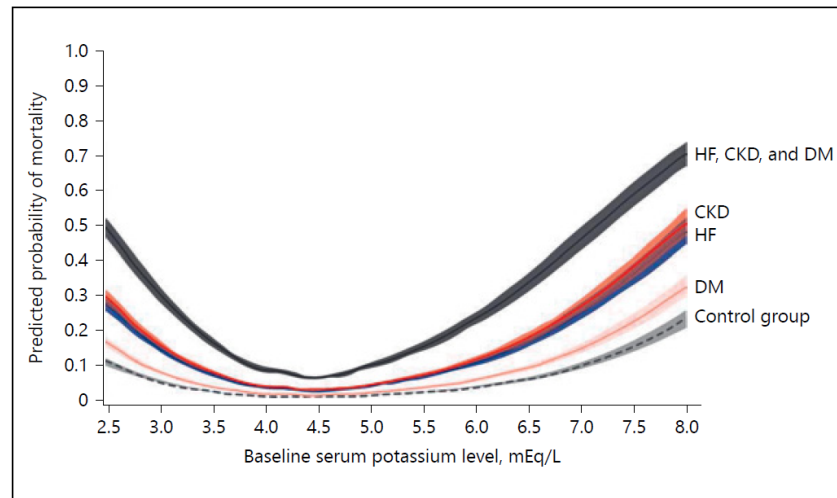
eGFR	Hyperkalemia		
	A1	A2	A3
>90	1.8% (0.5, 5.5)	3.6% (1.1, 10.5)	1.0% (0.3, 3.0)
75-89	2.8% (0.8, 8.3)	4.0% (1.2, 11.6)	4.6% (1.4, 13.0)
60-74	3.9% (1.2, 11.2)	5.0% (1.5, 14.2)	6.6% (1.8, 17.4)
45-59	8.8% (2.7, 23.3)	9.9% (3.1, 25.5)	11.4% (3.6, 28.8)
30-44	12.8% (4.1, 31.5)	18.7% (6.3, 41.9)	87.5% (67.1, 95.6)
15-29	24.7% (8.8, 50.8)	31.5% (11.9, 59.1)	34.4% (13.3, 62.2)



Υπερκαλιαιμία

Υπερκαλιαιμία και νοσηρότητα

- ❖ Η υπερκαλιαιμία σχετίζεται με διακοπή της αγωγής (π.χ. RAASi και MRA), αυξημένη νοσηλεία, παράταση της νοσηλείας, αυξημένο κόστος υγειονομικής περίθαλψης και αυξημένη θνησιμότητα.
- ❖ Έχουν παρατηρηθεί υψηλότερα ποσοστά θνησιμότητας σε άτομα ηλικίας ≥ 65 ετών έναντι 50-64 ετών. Η θνησιμότητα από κάθε αιτία είναι σημαντικά αυξημένη για κάθε μεταβολή 0,1 mEq/L στο κάλιο $<4,0$ mEq/L και $\geq 5,0$ mEq/L.



Διαχείριση Υπερκαλιαιμίας

Διαιτητικές προσαρμογές

- ❖ Στα πρώιμα στάδια της ΧΝΝ, η υψηλή πρόσληψη τροφών που είναι φυσικά πλούσιες σε κάλιο φαίνεται να προστατεύει από την εξέλιξη της νόσου και ο περιορισμός των τροφών που περιέχουν φυσικά κάλιο, όπως τα φρούτα και τα λαχανικά, μπορεί να είναι επιβλαβής για την καρδιακή υγεία. Συνεπώς, ένας τέτοιος περιορισμός δεν προτείνεται.



Plant-based foods

Absorption rate
50%–60%

Plant-based foods may have low absorption rate, net alkalinizing effect, and carbohydrate content encourages K^+ shifts into intracellular space, minimizing impacts on serum K^+



Animal-based foods

Absorption rate
70%–90%

Animal-based protein has higher absorption and net acid effect results in higher amounts of K^+ remaining in serum



Processed foods

Absorption rate
90%

Potassium salts (often found in processed foods) absorption rate has been reported to be 90%

Σύγχρονη διαχείριση της Υπερκαλιαιμίας






Στάδια Υπερκαλιαιμίας

- ❖ Πολλοί ασθενείς είναι **ασυμπτωματικοί**, αλλά συνήθως η υπερκαλιαιμία μπορεί να εκδηλωθεί κλινικά με **μυϊκή αδυναμία**. Οι **παραισθησίες** και η μυϊκή αδυναμία στα χέρια και τα πόδια μπορεί να είναι πρώιμα σημάδια υπερκαλιαιμίας.
- ❖ Το **ΗΚΓ** **δεν** είναι ευαίσθητο στην **ανίχνευση υπερκαλιαιμίας** και δεν διαπιστώνεται συσχέτιση μεταξύ της παρουσίας αλλαγών στο κύμα T και της συγκέντρωσης καλίου στον ορό.
- ❖ Έως και **οι μισοί ασθενείς με υπερκαλιαιμία έχουν φυσιολογικό ΗΚΓ**, συμπεριλαμβανομένων ορισμένων ασθενών με ακραία υπερκαλιαιμία.

ECG changes	+	Moderate	Severe	Severe
	-	Mild	Moderate	
		5.0*–6.0	6.1–6.5	>6.5

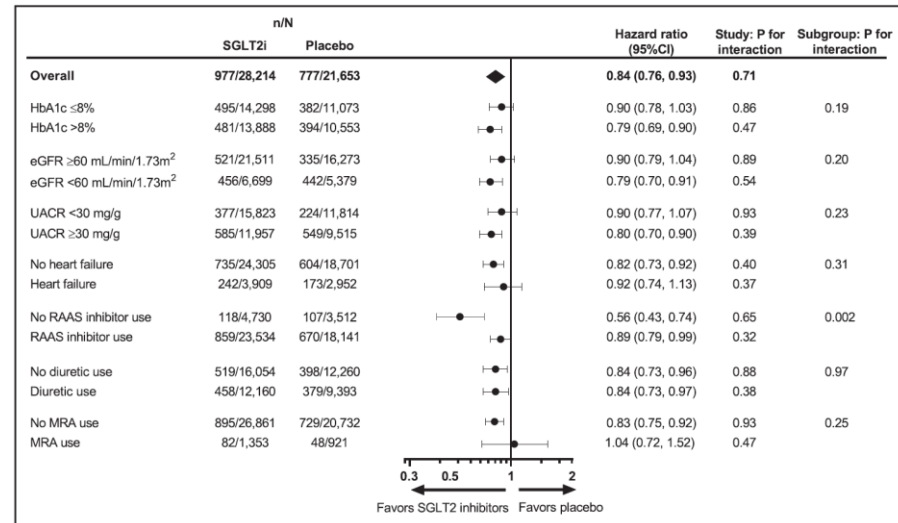
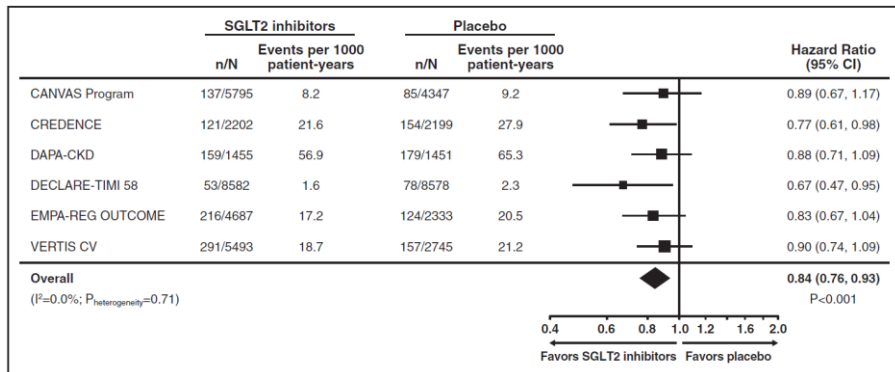
Potassium concentration (mmol/l)

*5.0 or upper limit of normal range

Hypokalemia		Depressed ST segment Diphasic T wave Prominent U wave
Normal		
Increasing severity of hyperkalemia		Peaked T wave
		Wide PR interval Wide QRS duration Peaked T wave
		Loss of P wave Sinusoidal wave

SGLT-2i και Κάλιο

Μείωση του κινδύνου Υπερκαλιαιμίας με τη χρήση SGLT-2i



- ❖ Σε μετα-ανάλυση 50.000 ασθενών από κλινικές μελέτες με SGLT-2i σε άτομα με διαβήτη τύπου 2 με υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο ή με XNN, **οι SGLT-2i μείωσαν τον κίνδυνο σοβαρής υπερκαλιαιμίας (κάλιο ορού ≥6,0 mmol/L) χωρίς αυξημένο κίνδυνο υποκαλιαιμίας.**

- ❖ Ο χαμηλότερος κίνδυνος υπερκαλιαιμίας με τους SGLT-2i ήταν σταθερός σε ένα εύρος χαρακτηριστικών των συμμετεχόντων, συμπεριλαμβανομένων διαφορετικών επιπέδων νεφρικής λειτουργίας, λευκωματουρίας, ιστορικού καρδιακής ανεπάρκειας και ταυτόχρονης χρήσης διουρητικών.

Διαχείριση Υπερκαλιαιμίας

Σταδιακές δράσεις – Αντιμετώπιση αναλόγως των επιπέδων K⁺

Severity of Hyperkalaemia	Clinically well (no AKI)	Unexpected result	Clinically unwell or AKI
MILD K ⁺ 5.5 – 5.9 mmol/l	Repeat within 14 days	Repeat within 3 days	#Consider if hospital referral is indicated
	Assess for cause (drugs, diet) and address in community		
MODERATE K ⁺ 6.0 – 6.4 mmol/l	Repeat within 1 working day*	Repeat within 24 hours	Refer to hospital
	Assess for cause (drugs, diet) and address community or hospital		
SEVERE K ⁺ ≥ 6.5 mmol/l	Refer to hospital for immediate assessment and treatment		
	Assess for cause and address during hospital admission		

Severity of hyperkalemia	Clinically unwell or AKI	Unexpected result
Moderate K ⁺ 6.0–6.4 mmol/l	Assess and treat in hospital	Repeat within 24 hours
Severe K ⁺ ≥6.5 mmol/l	Take immediate action to assess and treat. Assessment will include blood testing and electrocardiogram monitoring	

Αντιμετώπιση Υπερκαλιαιμίας

Χορήγηση φαρμάκου/διαλύματος	Μηχανισμός δράσης	
Άλατα ασβεστίου (γλυκονικό ασβέστιο ή χλωριούχο ασβέστιο)	Σταθεροποίηση της μεμβράνης των καρδιακών κυττάρων	Μας παρέχουν τον απαραίτητο χρόνο μέχρι την απομάκρυνση του K^+ από τον οργανισμό
Ινσουλίνη + γλυκόζη	Είσοδος του K^+ στα κύτταρα	
β_2 -διεγέρτες	Είσοδος του K^+ στα κύτταρα	
HCO_3^-	Είσοδος του K^+ στα κύτταρα	
Ενυδάτωση \pm διουρητικά	Αποβολή K^+ από τους νεφρούς	
Ιοντοανταλλακτικές ρητίνες (νατρίουχο πολυστυρένιο, νατρίουχο ζιρκόνιο , πατιρομέρη)	Αποβολή K^+ από το έντερο	
Αιμοκάθαρση	Απομάκρυνση του K^+ διαμέσου του διαλύματος αιμοκάθαρσης	
Αντιμετώπιση της υπεύθυνης αιτίας	Πρόληψη υποτροπής	

Σύγχρονη διαχείριση της Υπερκαλιαιμίας

Καλιοδεσμευτικά – Sodium zirconium cyclosilicate

- ❖ Το sodium zirconium cyclosilicate **δεσμεύει το κάλιο καθ' όλο το μήκος του γαστρεντερικού σωλήνα** και μειώνει τη συγκέντρωση του ελεύθερου καλίου στον αυλό του γαστρεντερικού σωλήνα, μειώνοντας έτσι τα επίπεδα καλίου στον ορό και αυξάνοντας την απέκκριση καλίου στα κόπρανα.
- ❖ Το sodium zirconium cyclosilicate αρχίζει να **μειώνει τις συγκεντρώσεις καλίου στον ορό μόλις 1 ώρα μετά την πρόσληψη.**

Οδηγίες χορήγησης

- ❖ Η συνιστώμενη **δόση έναρξης είναι 10 g**, χορηγούμενα **τρεις φορές ημερησίως** από του στόματος υπό μορφή εναιωρήματος σε νερό.
- ❖ Τυπικά, νορμοκαλιαιμία επιτυγχάνεται εντός 24 έως 48 ωρών.
- ❖ **Φάση συντήρησης:** δόση **5 g μία φορά ημερησίως** με πιθανή τιτλοποίηση στα 10 g μία φορά ημερησίως.

Δηλητηριάσεις

Βασικές αρχές

- ❖ Η **απομάκρυνση** των διαλυμένων ουσιών μέσω εξωσωματικής κυκλοφορίας αντικατοπτρίζει τις ιδιότητες του δηλητηρίου, οι οποίες **ορίζονται από τις φυσικοχημικές και φαρμακοκινητικές του παραμέτρους**. Οι παράγοντες που διέπουν την απομάκρυνση των δηλητηρίων είναι οι ίδιοι με αυτούς των ουραιμικών τοξινών.
- ❖ Τα μικρότερα μόρια απομακρύνονται πιο αποτελεσματικά.
- ❖ Οι τρέχουσες μεμβράνες επιτρέπουν την απομάκρυνση δηλητηρίων με μοριακό βάρος έως **10.000 Da μέσω HD** και **50.000 Da μέσω αιμοδιήθησης (HF)**.
- ❖ Τα δηλητήρια **με υψηλή δέσμευση σε πρωτεΐνες δεν μπορούν να διαπεράσουν τα περισσότερα φίλτρα ή συσκευές αιμοδιήθησης**.
- ❖ Η **δέσμευση πρωτεϊνών** αποτελεί μικρότερο εμπόδιο για την επίτευξη υψηλής κάθαρσης εάν χρησιμοποιείται **αιμοπροσρόφηση (hemoperfusion HP)**.

Δηλητηριάσεις

Βασικές αρχές – Πότε είναι απαραίτητη η παρέμβαση?

- ❖ Οι διάφορες μέθοδοι είναι δυνητικά χρήσιμες για την ενίσχυση της αποβολής του δηλητηρίου εάν παρέχουν σημαντική αύξηση στη συνολική κάθαρση σε σχέση με την ενδογενή κάθαρση. Όσο μεγαλύτερο είναι το ποσοστό που η εξωσωματική κάθαρση αυξάνει τη συνολική κάθαρση, τόσο πιο χρήσιμη είναι η διαδικασία.
- ❖ Η ενδογενής κάθαρση της μετφορμίνης είναι 600 mL/min σε ασθενείς με άθικτη νεφρική λειτουργία και μειώνεται στα 0 mL/min σε ασθενείς με ανουρία και ONB, ενώ η εξωσωματική κάθαρση μετφορμίνης μπορεί να φτάσει τα 250 mL/min.
- ❖ Επιπλέον, καθώς η εξωσωματική κάθαρση απομακρύνει το δηλητήριο από τον ενδοαγγειακό χώρο, τα δηλητήρια με χαμηλό όγκο κατανομής (< 1–2 L/kg) είναι τα πλέον κατάλληλα για εξωσωματική απομάκρυνση.
- ❖ Υδατοδιαλυτότητα = χαμηλός όγκος κατανομής
- ❖ Λιποδιαλυτότητα = υψηλός όγκος κατανομής

Δηλητηριάσεις

Θεραπευτικές Επιλογές

Technique	Process	Molecular Cutoff (Da)	Protein Binding Cutoff	Maximal Clearance	Relative Cost	Complications	Comments
Hemodialysis	Diffusion	< 10,000	< 80%	400 mL/min	+	+	Also corrects of uremia and acid-base/electrolyte disorders
Hemoperfusion	Adsorption	< 50,000	< 95%	350 mL/min	++	+++	Saturation of cartridge which reduces drug clearance
Hemofiltration	Convection	< 50,000	< 80%	400 mL/min	++	+	Also corrects of uremia and acid-base/electrolyte disorders
Therapeutic plasma exchange	Centrifugation, separation, filtration	< 1,000,000	None	50 mL/min	+++	+++	
Albumin dialysis	Diffusion, adsorption	< 300,000	< 95%	400 mL/min	++++	++	Liver replacement support
Exchange transfusion	Centrifugation, separation, filtration	None	None	10 mL/min	++	++	Simpler in neonates Correction of hemolysis
Peritoneal dialysis	Diffusion	< 5000	< 80%	15 mL/min	++	++	

Δηλητηριάσεις

Αλγόριθμος

