

Praktisk tilgang til den hyponatriæmiske patient

Christian Overgaard-Steensen^{1,2} & Troels Ring³



STATUSARTIKEL

1) Anæstesiologisk Afdeling, Hillerød Hospital
2) Klinisk Institut, Aarhus Universitetshospital, Skejby
3) Nefrologisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital, Aalborg Sygehus

Hyponatriæmi er den hyppigste elektrolytforstyrrelse, og den er associeret med høj mortalitet, om end en kausal sammenhæng ikke er påvist [1]. Hyponatriæmi med svære cerebrale symptomer har ubehandlet en høj mortalitet, men omvendt kan patienterne få svær hjerneskade efter korrektion af hyponatriæmi [2]. Selvom emnet har været genstand for mange oversigtsartikler, er klinisk diagnose og behandling fortsat problematisk: Hyponatriæmi er underdiagnosticeret, diagnose er forsinket, og initial behandling er tilfældig [3-5]. Formålet med artiklen er at præsentere en praktisk tilgang til patienten med hyponatriæmi.

VAND OG LEKTROLYTTER BESTEMMER PLASMA-[Na⁺] VED HYPONATRIÆMI

Hyponatriæmi opstår, når der er en relativ forøgelse af kroppens totale vandmængde (TBW) i forhold til mængden af kroppens udskiftelige kationer (eNa⁺ og eK⁺):

$$\text{Plasma-[Na}^+] = \frac{\text{eNa}^+ + \text{eK}^+}{\text{TBW}} \quad (\text{ligning 1}) [6].$$

Oftest er hyponatriæmi forårsaget af en defekt vandbalance.

Ligning 1 forudsætter, at plasma-[Na⁺] (P-[Na⁺]) bestemmer P-osmolaliteten, hvilket er langt det hyppigste. En undtagelse er f.eks. hyperglykæmi, hvor ekstracellulær glukose osmotisk trækker intracellulært vand ud og dermed fortynder P-[Na⁺]. P-[Na⁺] falder ca. 0,4 mmol/l pr. mmol/l stigning i P-[glukose]. I resten af artiklen refererer »hyponatriæmi« til hyponatriæmi med nedsat P-osmolalitet.

PATIENTENS SYMPTOMER AFGØR INITIAL BEHANDLING

Det er afgørende, om patienten har svære cerebrale symptomer (**Tabel 1**). Symptomerne skyldes formentlig primært hjerneødem forårsaget af influks af vand i hjernens celler pga. den nedsatte osmolalitet i plasma. Da hjernekassen har et fikseret volumen, er prompte behandling indiceret for at reducere ødemet og dermed risikoen for hjerneskade og død.

Behandlingen består i at undgå sekundær hjerneskade ved at sikre *airway*, *breathing* og *circulation* (ABC), samtidig med at der gives intravenøs bolus af

2 ml/kg 3% NaCl ved P-[Na⁺] under 130 mmol/l [7, 8]. Behandlingen øger P-[Na⁺] forudsigeligt og hurtigt (minutter) med ca. 2 mmol/l. Målet er at fjerne symptomerne. Der kan gives bolus op til tre gange med fem minutters mellemrum.

Behandlingen skal påbegyndes, når der er mistanke om, at hyponatriæmi er årsag til de cerebrale symptomer. Dvs. at behandlingen almindeligvis ikke bør forsinkes af f.eks. computertomografi af cerebrum. Cerebral sygdom, hepatisk encefalopati og sedation kan vanskeliggøre diagnosen, men en let stigning i P-[Na⁺] forværrer ikke disse tilstande. Hvis bolusterapien ikke fjerner symptomerne efter ca. 5 mmol/l stigning i P-[Na⁺], er de formentlig ikke forårsaget af hyponatriæmien alene.

Udgangspunktet for behandlingen er patientens symptomer, og ikke om hyponatriæmien formodes at være akut (< 48 timer) eller kronisk (> 48 timer). Inddelingen i akut versus kronisk hyponatriæmi er baseret på, at hjernen adapterer sig til længelevende hyponatriæmi ved tab af organiske osmolytter, og for hastig korrektion af P-[Na⁺] efter adaptationen øger risikoen for osmotisk demyelinisering (OD) (tidligere central pontin myelinolyse) [9]. Imidlertid er inddelingen ikke rationel hos patienter med symptomer. Patienter med længelevende hyponatriæmi er i størst risiko for at få symptomer, dvs. at de har størst risiko for akut forværring af deres kroniske hyponatriæmi og dermed for at få hjerneødem [10]. Bevidstløse patienter kan ikke reddegøre for varigheden af hyponatriæmien og endelig er der beskrevet OD selv ved akut opstået hyponatriæmi [11].

EFTER SYMPTOMORIENTERET BOLUSTERAPI ER DET VIGTIGSTE AT UNDGÅ OVERKORREKTION

Når den cerebrale funktion er forbedret, er det vigtigste at undgå overkorrektion og dermed reducere risikoen for OD. Der findes ingen prospektive studier, hvor man har etableret en absolut sikker og definitiv korrektionshastighed. Konservative grænser på 8 mmol/l over 24 timer, 14 mmol/l over 48 timer og 16 mmol/l over 72 timer er blevet foreslået [7]. For at undgå overkorrektion er det vigtigt at vide, at P-[Na⁺] bestemmes af ændringerne i de eksterne balancer af vand (ΔTBW) og kationer (Δ(Na⁺ + K⁺)):

TABEL 1

Svære cerebrale symptomer ved hyponatriæmi.

Nedsat bevidsthedsniveau
Kramper
Respirationsstop

$$[\text{Na}^+]_2 = \frac{[\text{Na}^+]_1 \times \text{TBW} \times \Delta(\text{Na}^+ + \text{K}^+)}{\text{TBW} + \Delta\text{TBW}} \quad (\text{ligning 2}),$$

hvor $[\text{Na}^+]_1$ er udgangsværdien, og $[\text{Na}^+]_2$ er den resulterende plasmakoncentration. Den hyppigste årsag til hurtigt stigende P- $[\text{Na}^+]$ er store diureser selv uden indgift af natrium [12]. Jævnfør ligning 2 kan dette modvirkes ved at øge vandindtaget (vand per os/i sonde/5% glukose intravenøst). Ved meget store diureser kan det overvejes at bruge desmopressin (f.eks. desmopressin i smeltetablet 60-120 mikrogram eller i næsespray).

Oftest er beregninger ikke nødvendige, det vigtigste er at måle P- $[\text{Na}^+]$ hyppigt og måle timediureser. For uddybning og beregningseksempler henvises til *Overgaard-Steensen* [5].

DEFINITIV BEHANDLING AFHÆNGER AF ÆTIOLOGI

Når den indledende behandling har stabiliseret patienten, skal videre behandling individualiseres. Årsagerne til hyponatriæmien skal findes, så man kan behandle hyponatriæmien definitivt og undgå recidiv. Dette kan være udfordrende.

Hyponatriæmi klassificeres traditionelt efter volumenstatus: hypo-, normo- og hypervolæmi. Det er imidlertid ikke muligt klinisk at adskille de to førstnævnte [13]. Desuden er der ofte flere faktorer, der kan forårsage hyponatriæmien hos en ældre, småtspisende, multimedicerede patient (f.eks. behandling med diuretika, selektive serotoninoptagelses-hæmmere og nonsteroidale antiinflammatoriske stoffer), der har diare og påbud om at drikke meget vand.

Svær polydipsi (mere end 15 l vand/dag), ølpotomani/malnutrition (f.eks. alkoholisme, kronisk sygdom og anorexia nervosa, hvor et lavt stofindtag ned sætter nyrenes evne til at producere fortyndet urin) [14] og nedsat glomerulær filtrationsrate (f.eks. hos ældre mennesker) [15] kan i sig selv eller i kombination forårsage hyponatriæmi.



Bolusterapi med 2 ml/kg 3% NaCl givet intravenøst er en sikker og effektiv behandling af symptomatisk hyponatriæmi.

FAKTABOKS

Hyponatriæmi med cerebrale symptomer er livstruende og kræver akut behandling.

Behandling består af stabilisering af *airway, breathing and circulation* (ABC) samt indgift af bolus med 2 ml/kg 3% NaCl.

Målet er at reducere symptomerne.

Undgå herefter overkorrektion (sker oftest pga. store diureser).

Videre behandling er styret af ætologi.

Den endelige diagnose kan være udfordrende, og den bliver ofte først tydelig som respons på behandlingen.

Andre former for hyponatriæmi vedligeholdes af en utilstrækkelig evne til at producere fortyndet urin og en nedsat tærskel for at føle tørst. Dette skyldes utilstrækkelig suppression af antidiuretisk hormon (ADH)-sekretion og tørst trods hyponatriæmi. Årsagerne hertil kan kategoriseres i to grupper: Den ene gruppe er tilstande, hvor ADH secerneret pga. nonosmotisk stimulation ved nedsat effektivt arterielt blodvolumen (EABV). Her kan der være tale om tilstande med nedsat ekstracellulærvolumen (ECV) (f.eks. gastroenteritis og diuretika) eller hypervolæmiske tilstande (f.eks. cirrose og hjertesvigt). I den anden gruppe er ADH-sekretionen ufysiologisk høj (*syndrome of inappropriate ADH secretion* (SIADH)).

Optimer hæmodynamikken ved hypervolæmiske tilstande

Hypervolæmiske tilstande med nedsat EABV (hjertesvigt, cirrose og nefrotisk syndrom) og resulterende hyponatriæmi diagnosticeres ud fra anamnese og stigmata. Behandlingen er primært rettet mod grund sygdommen for at forbedre hæmodynamikken, så den nonosmotiske stimulering af ADH reduceres (f.eks. angiotensinkonverterende enzym-hæmmere til hjertesvigtspatienter). P- $[\text{Na}^+]$ korrigeres med væskerestriktion, loopdiuretika og måske vaptaner [16].

Genopret Na^+/K^+ og ekstracellulærvolumen-deficit

Hyponatriæmi, der er forårsaget af tab af totalkrops- Na^+ og $-\text{K}^+$ forekommer hyppigt [17]. Tilstanden kan desværre ikke altid klinisk adskilles fra SIADH ved at vurdere volumenstatus [13]. Ekstrarenale tab diagnosticeres vha. anamnesen (gastrointestinale tab, sved, blødning) og urin- Na^+ ($U\text{-}[\text{Na}^+] < 40 \text{ mmol/l}$ (spoturin)). Imidlertid kan $U\text{-}\text{Na}^+$ være højere ved samtidig diuretikabehandling eller renaltab af NaHCO_3 ved metabolisk alkalose (opkast) og ved mb. Addison.

Renale årsager (diuretika, osmotisk diurese, salttabende nefropati inklusive *cerebral salt wasting* og binyrebarkinsufficiens) resulterer i $U\text{-}[\text{Na}^+] > 40 \text{ mmol/l}$ som ved SIADH. En praktisk tilgang til denne



TABEL 2

Behandlingsoversigt ved hyponatriæmi.

Behandlingstrin	Kommentar	Målinger
ABC	Undgå sekundær hjerneskade	Blodgasser og elektrolytter på arterielt eller venøst blod
D	CNS-symptomer ^a ? Hypo/hyperglykæmi?	P-[glukose]
Symptomer og P-[Na ⁺] < 130 mmol/l	Hjerneødem forårsages af den relative nedsættelse af P-[Na ⁺]/P-osmolaliteten	
Infusionsbolus af 2 ml/kg 3% NaCl	Målet er bedring af CNS-symptomer Stop efter maks. 3 boluser og overvej alternativ årsag	
Monitorer		P-[Na ⁺], timediureser og cerebral tilstand
Undgå overkorrektion	Konservative grænser er 8 mmol/l på 24 t., 14 mmol/l på 48 t. og 16 mmol/l på 72 t.	$[Na^+]_2 = \frac{[Na^+]_1 \times TBW \times \Delta(Na^+ + K^+)}{TBW + \Delta TBW}$
	5% glukose/vand og evt. desmopressin kan bruges til at sænke P-[Na ⁺]	
Ætiologi	Mekanismer bag hyponatriæmien	Plasma: [kortisol], [TSH], [kreatinin], [karbamid], osmolalitet og infektionsmarkører Urin: [Na ⁺], [K ⁺], osmolalitet
Definitiv behandling	Baseret på ætiologi	Optimer hæmodynamikken og organfunktion ved hyper-volæmiske tilstande P-[Na ⁺] moduleres med væskerestriktion og evt. loopdiuretika og måske vaptaner Genopret Na ⁺ /K ⁺ og ECV-deficit Eliminer årsager til SIADH og moduler P-[Na ⁺] med væskerestriktion og evt. loopdiuretika/salt/vaptaner Behandl endokrinologiske sygdomme og sult (protein)

A = *airway*; B = *breathing*; C = *circulation*; CNS = centralnervesystemet; D = *disability*; ECV = ekstracellulærvolumen; P = plasma; TBW = kroppens totale vandmængde; [Na⁺]₁ = udgangs P-[Na⁺]; [Na⁺]₂ = den resulterende P-[Na⁺]; ΔTBW = ændring i ekstern vandbalance; TSH = thyroideastimulerende hormon, Δ(Na⁺+K⁺) = ændring i ekstern kationbalance; SIADH = *syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion*.

a) Nedsat bevidsthedsniveau/kramper/respirationsstop.

udfordring er indgift af 2 l 0,9% NaCl over 24 timer: Stiger P-[Na⁺], er diagnosen korrekt. Ved uændret eller yderligere reduktion i P-[Na⁺] er der tale om SIADH [18]. Når diagnosen er etableret, skal den underliggende årsag behandles/elimineres, og Na⁺ og/eller K⁺ og vanddeficit erstattes. Ligning 1 og 2 viser, hvorfor et kaliumdeficit kan bidrage til hyponatriæmi. Imidlertid kan det ikke beregnes, hvor stort et deficit der er tale om. Ligningerne viser også, at korrektion af et kaliumdeficit kan bidrage til overkorrektion af hyponatriæmi.

Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion
SIADH er en nedsat evne til at udskille fortyndet urin (U-Osm > 100 mOsm/kg vand) trods nedsat P-osmolalitet (< 275 mOsm/kg vand) og normalt EABV. Tilstanden forekommer hyppigt [17]. Der er en normal natriumbalance, så natriumudskillelsen afspejler indtaget. Derfor er U-[Na⁺] oftest > 40 mmol/l. Tilstanden er uden klinisk synlige ødemer og klassificeres som normovolæmisk. Diagnosen af SIADH kræver eksklusion af andre hyponatriæmiske tilstande. Det vanskeligste består i at adskille SIADH fra tilstande

med nedsat ECV, jf. det foregående afsnit. Ud over den nævnte test med indgift af 0,9% NaCl kan syndromet afgrænses ved en unormal vandbelastningstest (manglende evne til at udskille mindst 90% af et 20 ml/kg vand-load på fire timer og/eller at fortynde urinen til < 100 mOsm/kg vand) [19].

Den primære behandling skal rettes mod årsagen til den ufysiologiske sekretion af ADH. Det kan være neoplasmer, sygdomme i centralnervesystemet, lunge-sygdomme, multiple medikamina (f.eks. selektive serotoningenoptagelseshæmmere, omeprazol og ecstasy) og infektion [18]. Den sekundære behandling består i korrektion af hyponatriæmien med væskerestriktion eventuelt med loopdiuretika og salttabletter.

Hvis SIADH herefter persisterer, er V₂-receptor-antagonister formentlig det mest effektive valg, men prisen er hæmmende, og behandlingen er fortsat kontroversiel [20].

Thyroideahormoner og glukokortikoider

Hypothyroidisme og binyrebarkinsufficiens kan forårsage hyponatriæmi. Derfor skal patienterne screenes med P-[TSH] og P-[kortisol] (P-[kortisol] > 500

nmol/l udelukker af praktiske grunde binyrebarkinsufficiens under stress) [21]. Hvis der er mistanke om en endokrinologisk årsag, skal der foretages substitution og yderligere udredning [21].

En samlet behandlingsoversigt fremgår af **Tabel 2**.

KONKLUSION

Hyponatriæmi med svære cerebrale symptomer er en akut medicinsk tilstand, der skal behandles prompte med stabilisering af ABC og bolusterapi med 2 ml/kg 3% NaCl. Målet er at fjerne symptomerne. Herefter er det vigtigste at undgå overkorrektion, der hyppigst skyldes store diureser. I modsætning til hyponatriæmi med svære symptomer er videre behandling bestemt af ætiologien. Dette kan være udfordrende og kan involvere flere specialer. Fremtidig forskning er vigtig for at undersøge kausalitetsforholdet mellem hyponatriæmi og overdødelighed.

KORRESPONDANCE: Christian Overgaard-Steensen, Anæstesiologisk Afdeling, Hillerød Hospital, Dyrehavevej 29, 3400 Hillerød.
E-mail: christian.overgaard.steensen@ki.au.dk

ANTAGET: 29. november 2011

FØRST PÅ NETTET: 30. januar 2012

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatternes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. Wald R, Jaber BI, Price U et al. Impact of hospital-associated hyponatremia on selected outcomes. *Arch Intern Med* 2010;170:294-302.

2. Verbalis JG, Goldsmith SR, Greenberg A et al. Hyponatremia treatment guidelines 2007: expert panel recommendations. *Am J Med* 2007;120:s1-21.
3. Hoorn EJ, Lindemans J, Zietse R. Development of severe hyponatraemia in hospitalized patients: treatment-related risk factors and inadequate management. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:70-6.
4. Siddique H, Kahal H, Tahrani Aa et al. The management of hyponatraemia at two district general hospitals in the UK. *J Eval Clin Pract* 2010;16:1353-6.
5. Overgaard-Steensen C. Initial approach to the hyponatremic patient. *Acta Anaesthesiol Scand* 2011;55:139-48.
6. Rose BD. New approach to disturbances in the plasma sodium concentration. *Am J Med* 1986;81:1033-40.
7. Sterns RH, Nigwekar SU, Hix JK. The treatment of hyponatremia. *Semin Nephrol* 2009;29:282-99.
8. Moritz ML, Ayus JC. 100 cc 3% sodium chloride bolus: a novel treatment for hyponatremic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2010;25:91-6.
9. Mount DB. The brain in hyponatremia: both culprit and victim. *Semin Nephrol* 2009;29:196-215.
10. Bissram M, Scott FD, Liu L et al. Risk factors for symptomatic hyponatraemia: the role of pre-existing asymptomatic hyponatraemia. *Intern Med J* 2007;37:149-55.
11. Lin CM, Po HL. Extrapontine myelinolysis after correction of hyponatremia presenting as generalized tonic seizures. *Am J Emerg Med* 2008;26:632-6.
12. Liamis G, Kalogirou M, Saugos V et al. Therapeutic approach in patients with dysnatraemias. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:1564-9.
13. Chung HM, Kluge R, Schrier RW et al. Clinical assessment of extracellular fluid volume in hyponatremia. *Am J Med* 1987;83:905-8.
14. Hilden T, Svendsen TL. Electrolyte disturbances in beer drinkers. *Lancet* 1975;2:245-6.
15. Kamel KS, Halperin ML. Managing overly rapid correction of chronic hyponatremia: an ounce of prevention or a pound of cure? *J Am Soc Nephrol* 2010;21:2015-6.
16. Schrier RW, Bansal S. Diagnosis and management of hyponatremia in acute illness. *Curr Opin Crit Care* 2008;14:627-34.
17. Fenske W, Maier SK, Blechschmidt A et al. Utility and limitations of the traditional diagnostic approach to hyponatremia: a diagnostic study. *Am J Med* 2010;123:652-7.
18. Ellison DH, Berl T. Clinical practice. *N Engl J Med* 2007;356:2064-72.
19. Kumar S, Berl T. Sodium. *Lancet* 1998;352:220-8.
20. Gross PA, Wagner A, Decaux G. Vaptans are not the mainstay of treatment in hyponatremia: perhaps not yet. *Kidney Int* 2011;80:594-600.
21. Liamis G, Milionis HJ, Elisaf M. Endocrine disorders: causes of hyponatremia not to neglect. *Ann Med* 2011;43:179-87.

Diagnostik og nye behandlingsmuligheder ved syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH)

Christian Trolle¹, Søren Rittig², Jørgen Frøkjær³ & Jens Otto Lunde Jørgensen¹

Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH) karakteriseres ved ufysiologisk høj plasma (P)-koncentration af antidiuretisk hormon (ADH) og er en af de hyppigste årsager til hyponatriæmi hos patienter, der er hospitalsindlagt. Skønsmæssigt har ca. 7% af alle akut indlagte patienter hyponatriæmi ($P\text{-Na}^+ < 130$ mmol/l), og hos ca. 20% er baggrunden SIADH.

PATOGENESE

SIADH er karakteriseret ved euvolemisk hyponatriæmi, hvor kroppens totale Na^+ -indhold er normalt,

hvorimod det intravaskulære vandindhold er for højt. Det ufysiologisk høje niveau af ADH medfører massiv stimulation af vasopressin V2-receptorer i nyrens samlerør, kraftigt udtryk af vandkanalprotein aquaporin-2 (AQP2) og samtidig translokation af AQP2 til den apikale cellemembran i samlerørens hovedceller. Det resulterer i lav frit vand-udskillelse i nyrens samlerør, nedsat samlet urinproduktion og en relativt høj urin (U)-osmolalitet (**Figur 1**).

SIADH ses i forbindelse med malign sygdom, lungelidelser, sygdomme i centralnervesystemet, indtagelse af lægemidler, inflammatoriske og arvelige

STATUSARTIKEL

- 1) Medicinsk Endokrinologisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital, Nørrebrogade
- 2) Børneafdeling A, Aarhus Universitetshospital, Skejby
- 3) Klinisk Fysiologisk og Nuklearmedicinsk Afdeling, Aarhus Universitetshospital, Skejby