

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

tilstande, kvalme, udsættelse for kirurgi og universel anæstesi samt smerte og udholdenhedstræning.

DIAGNOSE

Diagnosen SIADH er baseret på udelukkelse af andre årsager og påvisning af følgende: 1) hyponatriæmi med hypotonicitet (P-osmolalitet < 275 mOsm/kg), 2) U-osmolalitet > 100 mOsm/kg, 3) euvolæmi, 4) normal binyre-, nyre- og thyroideafunktion og 5) U-Na⁺ > 30-40 mmol/l (ved meget lavt saltindtag kan U-Na⁺ være lavere).

Hyponatriæmi inddeles i hhv. let (P-Na⁺: 130-135 mmol/l), moderat (P-Na⁺: 125-130 mmol/l), svær (P-Na⁺: < 125 mmol/l) og meget svær (P-Na⁺: < 115 mmol/l), alt efter om symptomerne er milde/asymptomatiske, moderate eller svære.

Symptomer

Symptomerne er ikke specifikke, og sværhedsgraden af symptomerne er ikke altid proportional med graden af hyponatriæmi, men knyttet til hvor hurtigt den udvikles samt varigheden og typen af SIADH. Typisk manifesterer symptomerne sig som illustreret i **Figur 2**.

Prognose

Det diskuteres, om hyponatriæmi blot er en markør for sværhedsgraden af den underliggende tilstand, og diskussionen fortsætter, eftersom der mangler prospektive randomiserede studier.

I retrospektive studier har man undersøgt mortaliteten hos patienter med hyponatriæmi af blandet ætiologi og vurderet den til at være på 19-44% blandt patienter med svær hyponatriæmi [1, 2]. Tendensen er bekræftet i prospektive kohortestudier, hvor man

har fundet en oddsratio for død på 1,47-5 (afhængigt af P-Na⁺ og observationsvarigheden) og en mortalitet på ≈ 27% [3-5]. Endvidere har man i et opfølgingsstudie påvist en sammenhæng mellem hyponatriæmi og øget risiko for intensivbehandling samt længere hospitalsophold hos patienter med pneumoni [6].

I retrospektive studier er der påvist en øget faldrisiko ved såvel svær som mild hyponatriæmi og en sammenhæng med øget frakturrisiko [7-10]. Ligeledes er der i en rottemodel fundet en sammenhæng mellem hyponatriæmi og knogledemineralisering, og i et humanstudie er der fundet øget risiko for osteoporose [11].

I et nyligt case-kontrol-studie fandt man, at patienter med »asymptomatisk« SIADH (P-Na⁺ 128 ± 3 mmol/l) havde en signifikant større gangusikkerhed og uopmærksomhed end både patienter, der havde fået foretaget korrektion af hyponatriæmi, og kontrolpersoner [9]. I andre opfølgingsstudier har man undersøgt mortaliteten ved behandlet versus ikkebehandlet hyponatriæmi og fundet, at der var lavere dødelighed i den behandlede gruppe [12]. Incidensen af central pontin og ekstrapontin myelinolyse (CPM/EPM) ved hyponatriæmi og specielt SIADH er ikke kendt og kun kasuistisk beskrevet.

BEHANDLING

Vigtigst er behandling af udløsende årsag, og at P-Na⁺-korrektionen ved kronisk hyponatriæmi holdes inden for de anbefalede grænser på 6-8 (maks. 10) mmol/l i de første 24 timer, 12-14 (maks. 18) mmol/l i de første 48 timer og 14-16 (maks. 20) mmol/l i de første 72 timer, da risikoen for CPM/EPM ellers stiger [13]. Hvis den primære årsag umiddelbart kan behandles, anbefales forsigtighed med samtidig brug af andre behandlingstiltag pga. risikoen for overkorrektion. Der eksisterer imidlertid ingen konsensus om behandling af SIADH.

Væskerestriktion

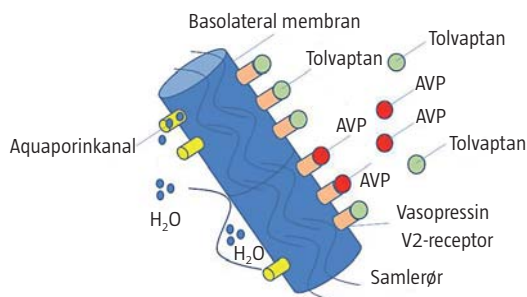
Kronisk asymptomatisk SIADH og SIADH med lette symptomer, hvor den udløsende årsag ikke kendes, eller hvor behandling af denne ikke har haft tilstrækkelig effekt, korrigeres fortrinsvis med væskerestriktion (**Table 1**). Supplerende loopdiuretika kan overvejes ved meget høj U-osmolalitet.

Intravenøst givet NaCl

Isotonisk NaCl er kun effektivt ved mildere former for SIADH, men kan forsøges under monitorering af væsketal, hvis der er tvivl om diagnosen i forhold til hypovolæmisk hyponatriæmi. Behandling med hypertont 3% intravenøst givet NaCl begrænses som ud-

FIGUR 1

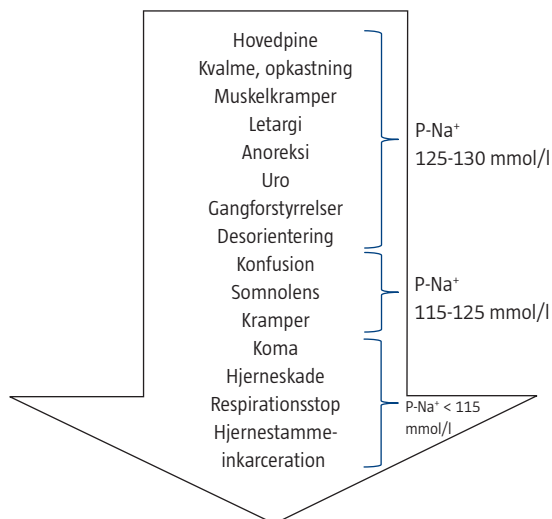
Tolvaptan binder til vasopressin V2-receptorer i nyrens samlerør med en affinitet, der er 1,8 gange større end arginin-vasopressin (AVP). Herved blokeres vasopressin V2-receptoren, hvilket medfører nedsat udtryk af vandkanalproteinet aquaporin-2 (AQP2) i samlerørens hovedceller. Resultatet er en øget frit vand-udskillelse.





FIGUR 2

Symptomer ved *syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion*.



gangspunkt til patienter med svær symptomatisk hyponatriæmi og gives som bolus under kontrol af P-Na⁺ og diureser og kun indtil symptomlindring.

Andre behandlingsmuligheder

Behandling med karbamid er hos enkelte patienter med SIADH og svær hyponatriæmi beskrevet at være effektiv og veltålt ved en behandlingsvarighed over fem år [14]. Endvidere har man i rottemodeller kunnet påvise en beskyttende effekt af karbamid ved CPM. Egentlige randomiserede kontrollerede undersøgelser er ikke foretaget. Kontraindikationer for karbamidbehandling er: nyreinsufficiens, overfølsomhed og aktiv intrakraniell blødning. Hypernatriæmi og hovedpine er rapporteret som bivirkninger [15, 16].

Langtidseffekten af NaCl-tabletter er begrænset, da virkningsmekanismen formodes at være induktion af osmotisk diurese. Som supplement til væskerestriktion kan behandlingen dog forsøges. Der findes ingen prospektive studier med NaCl-tabletter som monoterapi.

Såvel demeclocyclin som lithium virker ved at inducere nefrogen diabetes insipidus (hos hhv. 60% og 30%), men virkningen er uforudsigelig, og grundet bivirkningsprofilerne må behandlingen anses for at være obsolet.

Vasopressin V2-receptor-antagonister

Der eksisterer fire registrerede vasopressin V2-receptor-antagonister, men kun tolvaptan er registreret i Danmark til brug på indikationen SIADH. De to stør-

ste randomiserede kliniske studier er SALT-1 og SALT-2 [17], hvor man inkluderede patienter med såvel hyper- som euvolemisk hyponatriæmi. En analyse af gruppen med SIADH (n = 110) [18] viste signifikant effekt af tolvaptan på hyponatriæmi og fysisk velbefindende med samme hyppighed af bivirkninger i begge grupper og uden forekomst af CPM. I studiet var der ikke inkluderet nogen tilfælde med P-Na⁺ < 120 mmol/l, og diagnosen SIADH var udelukkende baseret på U-Na⁺-målinger hos 49 ud af 110 patienter. Hos tre patienter (5,9%) blev korrektionshastigheden for de første 24 timer overskredet, men den maksimale stigning i P-Na⁺-koncentrationen var blot 13-14 mmol/l. Studierne var ikke designet til vurdering af SIADH som selvstændig gruppe, og diagnosen var ikke stringent, hvorfor der bør udvises forsigtighed med anvendelse af tolvaptan ved svær SIADH med P-Na⁺-koncentration på under 120 mmol/l. Hvis tolvaptan bruges ved svær SIADH, bør en startdosis på 7,5 mg dagligt overvejes [18]. Ved hyponatriæmi med P-Na⁺ < 120 mmol/l uden effekt af væskerestriktion, eller hvor symptomerne kræver akut intervention, tilrådes brug af hyperton NaCl, der for nærværende formodes at have en sikrere og hurtigere effekt.

I et enkelt studie har man sammenlignet effekten af tolvaptan med væskerestriktion og placebo hos patienter med hyper- og euvolemisk hyponatriæmi. Studiet viste, at tolvaptan medførte en hurtigere stigning i P-Na⁺-koncentrationen, end placebo gjorde (4,7 ± 3,1 mmol/l vs. -0,3 ± 3,1 mmol/l; p = 0,039), og at P-Na⁺-koncentrationen normaliseredes hos flere ved tolvaptanbehandling (11 ud af 15 vs. tre ud af otte; p = 0,049) [19].

Behandlingen er ikke uden risiko for overkorrektur, hvorfor vanlige forholdsregler bør følges, og initiering af behandling bør kun ske under indlæggelse. Præparatet har en halveringstid på otte timer, hvilket er vigtigt ved evt. overkorrektur. Der er ikke dokumenteret tilfælde af CPM ved brug af tolvaptan,



TABEL 1

Estimering af væskerestriktionsgrad.

U-Na ⁺ + U-K ⁺	
P-Na ⁺	Væskerestriktion, ml/dag
> 1	< 500
Ca. 1	500-700
< 1	< 1.000
< 0,5	Forsigtig væskerestriktion, da kraftig effekt kan forventes

P = plasma; U = urin.

og kontrol af væsketal hver sjette time er oftest tilstrækkelig.

Bivirkningerne ved langtidsbehandling er undersøgt i SALTWATER, en ikkeblindet forlængelse af SALT-1- og SALT-2-studierne med en middelfølgningstid på 701 dage. Bivirkninger forekom hos 46,8% og førte til behandlingsophør hos 5,4% (pga. ventrikulær takykardi, irritabilitet, hypnatriæmi og anoreksi) [17, 20]. Der var ni dødsfald pr. 100 personår. Studiet havde ingen placeboarm, og da patienter med såvel svær hjerteinsufficiens som levercirrose og malign lidelse var inkluderet, er det svært at skelne mellem reelle bivirkninger og følger af grundsygdommen. De beskrevne bivirkninger var tørst, kvalme, nedsat appetit, kraftesløshed, feber, obstipation, mundtørhed, ortostatisk hypotension, dehydrering, hyperkaliæmi, hyperglykæmi, synkope, svimmelhed, purpura, hudkløe, polyuri, forhøjet serum (S)-kreatinin og smagsforstyrrelser. Bivirkningsprofilen er som anført ikke fra en population med SIADH.

Ved langvarig behandling anbefales det at forsøge seponering med jævne mellemrum, da spontan normalisering kan ses.

KONKLUSION

Hyponatriæmi er en særdeles hyppig tilstand, som er associeret med betydelig morbiditet og mortalitet, om end forholdet mellem årsag og virkning fortsat er uvis, da gode interventionsstudier savnes. Behandlingen af symptomgivende hyper- og euvolemisk hyponatriæmi, herunder SIADH, er fortsat væskerestriktion og i svære symptomatiske tilfælde infusion af hypertensiv saltvand under intensiv monitorering.

Tolvaptan er en specifik vasopressinantagonist, som er registreret på indikationen SIADH. Behandlingen synes at være meget effektiv, hvad angår korrektion af S-Na⁺ og symptomb lindring, ligesom der ikke er rapporteret om alvorlige bivirkninger. Der refterer imidlertid ubesvarede spørgsmål såsom effekten på hårdere endepunkter, behandlingsvarighed og langtids effekter. Samtidig er behandlingen særdeles kostbar (ca. 1.000 kr. pr. dag). På den baggrund bør iværksættelse af behandling med tolvaptan nøje overvejes i hvert enkelt tilfælde, og den bør varetages af specialister med særlig interesse for tilstanden.

KORRESPONDANCE: Christian Trolle, Tingbakken 76, 8883 Gjern.

E-mail: chrtro@rm.dk

ANTAGET: 8. november 2011

FØRST PÅ NETTET: 9. januar 2012

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

LITTERATUR

1. Clayton JA, Le Jeune IR, Hall IP. Severe hyponatraemia in medical in-patients: aetiology, assessment and outcome. *QJM* 2006;99:505-11.
2. Shapiro DS, Sonnenblick M, Galperin I et al. Severe hyponatraemia in elderly hospitalized patients: prevalence, aetiology and outcome. *Intern Med J* 2010;40:574-80.
3. Waikar SS, Mount DB, Curhan GC. Mortality after hospitalization with mild, moderate, and severe hyponatremia. *Am J Med* 2009;122:857-65.
4. Sajadieh A, Binici Z, Mouridsen MR et al. Mild hyponatremia carries a poor prognosis in community subjects. *Am J Med* 2009;122:679-86.
5. Gill G, Huda B, Boyd A et al. Characteristics and mortality of severe hyponatremia – a hospital-based study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006;65:246-9.
6. Zilberberg MD, Exuzides A, Spalding J et al. Hyponatremia and hospital outcomes among patients with pneumonia: a retrospective cohort study. *BMC Pulm Med* 2008;8:16.
7. Gankam KF, Andres C, Sattar L et al. Mild hyponatremia and risk of fracture in the ambulatory elderly. *QJM* 2008;101:583-8.
8. Kinsella S, Moran S, Sullivan MO et al. Hyponatremia independent of osteoporosis is associated with fracture occurrence. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:275-80.
9. Renneboog B, Musch W, Vandemergel X et al. Mild chronic hyponatremia is associated with falls, unsteadiness, and attention deficits. *Am J Med* 2006;119:71-8.
10. Sandhu HS, Gilles E, DeVita MV et al. Hyponatremia associated with large-bone fracture in elderly patients. *Int Urol Nephrol* 2009;41:733-7.
11. Verbalis JG, Barsony J, Sugimura Y et al. Hyponatremia-induced osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2010;25:554-63.
12. Hoorn EJ, Lindemans J, Zietse R. Acute and concomitant deterioration of hyponatremia and renal dysfunction associated with heart and liver failure. *Clin Nephrol* 2006;65:248-55.
13. Sterns RH, Nigwekar SU, Hix JK. The treatment of hyponatremia. *Semin Nephrol* 2009;29:282-99.
14. Decaux G, Prospert F, Penninx R et al. 5-year treatment of the chronic syndrome of inappropriate secretion of ADH with oral urea. *Nephron* 1993;63:468-70.
15. Decaux G, Genette F. Urea for long-term treatment of syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1981;283:1081-3.
16. Decaux G, Unger J, Brimiouille S et al. Hyponatremia in the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *JAMA* 1982;247:471-4.
17. Schrier RW, Gross P, Gheorghiadu M et al. Tolvaptan, a selective oral vasopressin V2-receptor antagonist, for hyponatremia. *N Engl J Med* 2006;355:2099-112.
18. Verbalis JG, Adler S, Schrier RW et al. Efficacy and safety of oral tolvaptan therapy in patients with the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. *Eur J Endocrinol* 2011;164:725-32.
19. Gheorghiadu M, Gottlieb SS, Udelson JE et al. Vasopressin v(2) receptor blockade with tolvaptan versus fluid restriction in the treatment of hyponatremia. *Am J Cardiol* 2006;97:1064-7.
20. Berl T, Quittnat-Pelletier F, Verbalis JG et al. Oral tolvaptan is safe and effective in chronic hyponatremia. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:705-12.



FAKTABOKS

Syndrom of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH)–diagnose og behandling

Diagnosekriterier

Udelukkelse af andre årsager samt:

1. Hyponatriæmi med hypotonicitet (plasmaosmolalitet < 275 mOsm/kg).
2. Euvolemi.
3. Urin (U)-osmolalitet > 100 mOsm/kg.
4. U-Na⁺ > 30-40 mmol/l (ved meget lavt saltindtag kan U-Na⁺ være lavere).

Behandling af kronisk *syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion* (SIADH) (> 48 timer):

- Svær symptomatisk SIADH: hyperten 3% intravenøst givet NaCl som bolus indtil symptomlindring.
- Kronisk asymptomatisk SIADH og SIADH med lette symptomer: elimination af evt. udløsende årsag suppleret med væskerestriktion (Tabel 1).
- Tolvaptan, en specifik vasopressinantagonist, kan anvendes ved ikkeakutte former for SIADH, såfremt væskerestriktion ikke har tilstrækkelig effekt, og udløsende årsag ikke kan behandles tilfredsstillende.