



Vårdprogram för hyponatremi

Bakgrund

Hyponatremi (plasma/serum Natrium <135 mmol/L) är den vanligast förekommande elektrolytrubbningen. Av inneliggande patienter har cirka 15-30% hyponatremi, och upp till 50% av dem har utvecklat hyponatremi under vårdtiden. Patienter med hyponatremi har längre vårdtider, högre vårdkostnader och ökad mortalitet jämfört med patienter normal plasma/serumnatrium (P/S-Na) koncentration.

P/S-Na koncentrationen regleras inom ett smalt intervall genom ett samspel mellan olika system. Osmoreceptorer i hypothalamus reglerar både törst och utsöndringen av antidiuretiskt hormon (ADH). Aldosteron stimulerar återresorption av Na i distala njurtubuli medan natriuretisk peptid från hjärtats förmak ökar utsöndringen av Na och vatten genom inverkan på distala njurtubuli. Vissa former av hyponatremi utvecklas genom att njurarnas kapacitet att utsöndra vatten är otillräcklig, vilket vid samtidigt normalt eller ökat vattenintag leder till vattenöverskott i relation till kroppens natriuminnehåll.

Värdering av volymstatus och duration av hyponatremi är väsentlig för att finna och åtgärda bakomliggande orsaker, men också avgörande för initialt behandlingsval. Hyponatremi bör alltid utredas då det kan vara tecken på en allvarlig bakomliggande sjukdom som kräver specifik behandling. Ofta föreligger flera underliggande bidragande orsaker, t.ex. hos äldre multisjuka patienter som har många olika läkemedel och dåligt nutritionsstatus vilket försvårar utredning och val av rätt behandling.

Utredning av underliggande orsak till hyponatremi bör ske mot bakgrund av patientens situation. Diagnospanoramata är således annorlunda hos patienten som kommer till akutmottagningen, patienten som ligger på en infektionsavdelning, inom onkologin, den akuta neurokirurgiska patienten eller inom primärvården.

Patientens kliniska symptom avgör vårdnivå och intensitet av behandling. En akut svårt symptomgivande hyponatremi behöver snabb korrigerande för att undvika hjärnödem och död. Samtidigt kan en för snabb korrigerande av en kronisk svår hyponatremi leda till ett osmotiskt demyeliniserande syndrom, vilket är en fruktad komplikation som kan ge svåra bestående neurologiska skador. Behandling av svår symptomgivande hyponatremi bör ske i samråd med specialist i intermedicin/endokrinologi/anestesiologi med erfarenhet av denna typ av behandling.

Osmotiskt demyeliniserande syndrom

Vid oavsiktlig alltför snabb korrektion av hyponatremi kan en osmotisk myelinolys uppstå vilket kan orsaka svåra bestående hjärnskador. Vid långvarig (>48 timmar) svår eller medelsvår hyponatremi med låg serum (extracellulär) osmolalitet (P/S-Osm) sker en kompensatorisk transport av joner, proteiner och andra intracellulära osmotiskt aktiva substanser ut ur hjärncellerna för att åstadkomma jämvikt mellan intra- och extracellulär osmolalitet. En alltför snabb höjning/korrigerande av S-Na ger en akut dehydrering av hjärncellerna vilket kan leda till myelinolys.

Symptom på myelinolys är beroende på var i hjärnan detta uppstår. Den klassiska och bäst kända kliniska bilden är central pontin myelinolys som ger upphov till dysfagi, dysartri, spastisk tetrapares och medvetandesänkning. Vid extra-pontin myelinolys är den kliniska bilden mer varierande med bland annat kognitiva störningar som kan vara svåra att upptäcka i det akuta skedet. Symptomen vid osmotisk demyelinisering inträffar ofta 2 till 6 dagar efter en alltför snabb korrigerande av P/S-Na. Kvinnor, patienter



med alkoholberoende samt malnutrierade patienter är extra känsliga för en alltför snabb korrektion. Risken för myelinolys är kopplad till korrektionshastigheten av P/S-Na och inte till form av behandling.

Osmotiskt demyeliniserande syndrom är en klinisk diagnos som kan verifieras med MR-undersökning av hjärnan. En negativ MR undersökning tidigt i förloppet utesluter dock inte diagnosen eftersom förändringar ibland ses först två veckor efter symptomdebut.

Orsaker

Hyponatremi med låg P/S-Osm indelas främst efter patientens kliniska status i:

- Hypovolem hyponatremi
- Euvolem hyponatremi
- Hypervolem hyponatremi.

Vidare indelas hyponatremi i akut <48h och kronisk >48h. Akut hyponatremi inträffar som regel hos sjukhusvårdade patienter och är oftast euvolem. Förbättrad vätskebehandling har minskat förekomsten av akut hyponatremi orsakat av hypotona vätskor per- och postoperativt.

De tre vanligaste orsakerna till kronisk hyponatremi hos vuxna
<ul style="list-style-type: none">- Tiazid diuretika- Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH) (läkemedelsutlöst)- Alkohol

Kombination av flera orsaker och där läkemedel är inblandade är vanligare hos äldre patienter med flera underliggande sjukdomar.

Femton procent av sjukhusvårdade patienter med hyponatremi har hyperglykemi. Hyperglykemi ger en förflyttning av vatten från intracellulär till extracellulärvätskan vilket orsakar en utspädningshyponatremi. I dessa fall är hyponatremien normoosmolär.

Moderna elektrolytspecifika analysmetoder har lett till att pseudo hyponatremi som orsakas av hög koncentration av andra osmotiskt verksamma substanser (M-komponent, triglycerider) ses alltmer sällan. Dessa patienter har hyponatremi med normal P/S-Osm.

Hypovolem hyponatremi

Vid hypovolem hyponatremi föreligger en kombinerad salt- och vattenbrist, dock är saltbristen större. Den låga intravaskulära volymen stimulerar till utsöndring av ADH i cirkulationen, vilket i kombination med fortsatt intag av hypotona vätskor underhåller och försvärrar hyponatremi.

Orsaker till hypovolem hyponatremi	
A. Renala förluster: <ul style="list-style-type: none"> - Diuretikabehandling - Aldosteronreceptorantagonister - ACE hämmare/AT1 receptorblockerare - Primär binjurebarksvikt, främst Addisons' sjukdom (samtidig kaliumretention) - Cerebral Salt Wasting syndrome (CSW), ses hos patienter med traumatisk hjärnskada, subaraknoidalblödning, hjärntumör, stroke samt efter neurokirurgiska ingrepp. CSW är ett sällsynt tillstånd som orsakas huvudsakligen av ökad renal utsöndring av Na via ökad produktion av natriuretiska peptider. - Osmotisk diures vid svält, diabetes och alkoholutlöst ketoacidosis - Saltförlorande nefropati - 	B. Extrarenala förluster: <ul style="list-style-type: none"> - Kräkningar - Diarréer - Brännskador - Pankreatit - Peritonit - Förluster av Na och vatten via svett hos t.ex. långdistanslöpare (här finns också en ökad ADH-produktion och ökat vätskeintag som kan bidra till hyponatremi)

Euvolem hyponatremi

Lätt ökad extracellulär volym utan signifikant saltbrist. Oberoende av bakomliggande orsak karakteriseras hyponatremi i laboratoriemässigt av U-Na >30 mmol/L.

Orsaker till euvolem hyponatremi
<ul style="list-style-type: none"> - SIADH - Sekundär binjurebarksvikt (främst till följd av hypofyssjukdom) - Primär polydipsi - Excessivt intag av öl (öl potomani) - Postoperativ hyponatremi pga. infusion av hypotona vätskor - Transuretral prostata resektion - Grav hypothyreos eller myxödem

SIADH är den vanligaste orsaken till euvolem hyponatremi. Störningen beror på att hypofysens baklob utsöndrar för mycket ADH i relation till aktuell P/S-Osm ("inappropriate ADH secretion"). Detta kan orsakas av läkemedel som stimulerar utsöndringen av ADH eller förstärker dess verkan, inklusive **neuroleptika, antidepressiva och anti epileptika**. Flera andra läkemedel kan orsaka SIADH och listan här är långt ifrån tömmande. Andra vanliga orsaker till SIADH är sjukdomar i CNS, bronkopulmonella

sjukdomar samt malignitet. SIADH är en uteslutningsdiagnos (se utredningsdelen). Vid akut intermitterent porfyri ses hyponatremi som är orsakad av en kombination av SIADH och natriumförluster i magtarmkanalen.

Orsaker till SIADH	
1. Malignitet	<ul style="list-style-type: none"> - Lungcancer - Extrathorakal cancer, inklusive magtarmkanal, urinvägar, prostata, endometrium - Lymfom - Sarkom
2. Pulmonella sjukdomar	<ul style="list-style-type: none"> - Infektion - Astma - Cystisk fibros
3. Centrala nervsystemets sjukdomar	<ul style="list-style-type: none"> - Infektion - Blödning - Tumörer - Övriga: Multipel skleros med flera
4. Farmaka	<ul style="list-style-type: none"> - Farmaka som stimulerar utsöndringen av ADH eller förstärker ADH effekt: Kloropropamid, SSRI, tricykliska antidepressiva, opiater (inklusive morfin och oxikodon), klofibrat, karbamazepin, vincristin, nikotin, narkotika, antipsykotika, ifosfamid, cyklofosfamid, NSAID med flera - ADH analoger: Desmopressin , vasopressin
5. Övriga orsaker	<ul style="list-style-type: none"> - Ärftlig (vasopressin V₂-receptor mutation) - Idiopatisk - Övergående: orsakad av smärta, stress, illamående, generell anestesi, hård träning - Akut intermitterent porfyri

Hypervolem hyponatremi

Vattenmängden i extracellulärvolymer är väsentligt mer ökad än saltmängden vilket ger en relativ hyponatremi.

Vätskeretentionen orsakas av:

- Hjärtsvikt
- Leversvikt
- Nefrotiskt syndrom
- Graviditet
- Akut eller kronisk njursvikt
- Vattenintoxikation, akut vid psykotiska sjukdomar.

Symptom vid hyponatremi

Symtomen beror främst på hur snabbt hyponatremi har utvecklats och delas in i akut (<48 timmar) eller kronisk (>48 timmar). Patienter med akut hyponatremi har oftast mer uttalade symptom medan patienten med kronisk hyponatremi har lindrigare symptom oavsett P/S-Na. Kronisk hyponatremi kan således ge relativ symptomfattighet trots mycket låga P/S-Na.

Det är av största vikt att skilja mellan akut och kronisk hyponatremi då detta påverkar behandlingen. Även om hyponatremi kan graderas laboratoriskt i mild: P/S-Na >130-125 mmol/L, moderat: P/S-Na 115-125 mmol/L och grav: P/S-Na <115 mmol/L så är det främst patientens kliniska symptom som avgör vårdnivå och intensitet av behandling.

Vid P/S-Na 125-130 mmol/l kan patienten uppvisa kognitiva störningar som lätt kan missas vid klinisk undersökning samt balansstörningar som kan leda till fall och frakturer, främst hos äldre.

Vid lägre P/S-Na tillkommer andra symptom inklusive huvudvärk, illamående, kräkningar, muskelkramper, apati, nervositet, förvirring och nedsatta reflexer.

Vid akut moderat till grav hyponatremi samt kronisk grav hyponatremi kan patienten drabbas av kramper, koma, andningsstopp, hjärnstamsinklämning och avlida.

De allvarigare symptomen vid akut hyponatremi orsakas främst av hjärnödem medan de symptom man ser vid kronisk hyponatremi beror på hjärnans anpassningsmekanismer till den låga serumosmolaliteten .

Utredning

De viktigaste diagnostiska verktygen är:

1. Tidsförlopp (anamnes)
2. Vätskebalans (klinisk undersökning)
3. P/S-osm, U-Na samt U-Osm (laboratorieanalys)

Detta tas så snart hyponatremi upptäckts och alltid innan behandling påbörjas.

Noggrann anamnes kan hjälpa till att skilja mellan akut och kronisk hyponatremi. Kan detta inte med säkerhet bestämmas utgår man ifrån att den är kronisk. Läkemedelsanamnes inkluderande receptfria mediciner samt naturläkemedel är väsentlig för diagnostiken.

Tecken på hypovolemi är ökad törst, viktnedgång, ortostatism, takykardi, minskad hudturgor, minskad diures och torra slemhinnor. Tecken på hypervolemi är ascites, ödem och central venstas.

Provtagning:

- P-glukos
- P/S-osmolalitet
- U-osmolalitet
- U-Na samt U-K (stickprov)
- S-kortisol (helst morgonvärde) *
- S-TSH och fritt T4
- P/S-Na och P/S-Kalium
- S-Kreatinin
- Blodstatus
- Leverstatus

* Klinisk stark misstanke på Addisons/akut kortisolsvikt bör föranleda omedelbar behandling med hydrokortison (Solu-Cortef®) samt 0,9% NaCl intravenöst.

Hydreringsgrad	U-Na (mmol/L)	U-Osm (mosm/kg)	Diagnos
Hypovolem	< 30	< 100	Extra-renala Na-förluster, t ex. kräkningar, diarréer
	> 30	> 100	Renala Na-förluster t ex. diuretika, Addisons sjukdom, saltförlorande nefropati, ketonuri, osmotisk diures, CSW
Euvolem	> 30-40	> 100	SIADH, sekundär binjurebarksvikt, Desmopressinöverdosering, grav hypothyreos
Hypervolem	< 30	< 100	Hjärtsvikt, leversvikt, nefrotiskt syndrom
	> 30	> 100	Njursvikt

SIADH är alltid en uteslutningsdiagnos där andra orsaker till hyponatremi först ska ha uteslutits. För att sätta diagnosen SIADH krävs klinisk euvolemi, lågt P/S-Osm (oftast <275 mmol/l), U-Osm >100 mmol/L, högt U-Na (oftast >30-40 mmol/L), normal thyreoidea-, njur- och binjurebarksfunktion samt att diuretika inte använts de senaste dagarna.

De diagnostiska gränser som anges ovan får betraktas som relativa och vägledande i mer komplexa fall.

Vid differentialdiagnostiska problem mellan hypovolem hyponatremi och SIADH kan ett **diagnostiskt vätskebelastningstest** övervägas. Här ges infusion av 1 liter 0,9% natriumklorid (NaCl) under ett antal (8-12) timmar. P/S-Na följs varannan till var fjärde timme. Om hyponatremi korrigeras talar detta för en bakomliggande hypovolemi. Vid SIADH sjunker P/S-Na ytterligare och testet avbryts.

Behandling av hyponatremi

Vårdnivå

Patienter med svår symptomgivande hyponatremi (medvetandesänkning, kramper eller andra svåra neurologiska symptom) kräver som regel intensivvård. Patienter som har symptomgivande hyponatremi som inte kräver intensivvård men där oavsiktlig snabb korrigerings kan ske, patienter som löper större risk att utveckla osmotiskt demyeliniserande syndrom samt patienter där annan terapi än vätskekearens planeras skall vårdas på avdelning med goda resurser för övervakning och monitorering.

Generell behandling

Underliggande sjukdom och läkemedel som kan ha utlöst hyponatremi skall behandlas respektive seponeras.

Akut symptomgivande hyponatremi

Symptomgivande hyponatremi som uppkommit inom 48 timmar ska korrigeras snabbt initialt då risken för hjärnödem överstiger risken för osmotisk myelinolys. Målet är att höja P/S-Na med 1-2 mmol/L/timme tills svåra akuta symptom som medvetandesänkning eller kramper försvinner vilket oftast sker efter en höjning med 2-6 mmol/L. Därefter skall korrigeringshastigheten reduceras till max 0.5

mmol/L/timme tills patienten anses stabil. Den totala korrektionen skall ej överstiga 8 mmol/L/dygn eller 18 mmol/L över 48 timmar.

Patienter med euvolem hypoosmolär hyponatremi skall vid allvarliga symptom behandlas med hyperton (3%) NaCl lösning. Detta görs genom att tillsätta extra Na i isoton NaCl, exempelvis 160 mmol Na i 500 ml 0,9% NaCl. Som riktvärde för att höja P/S-Na 1mmol/L/timme ges 1 ml x kg kroppsvikt per timme av 3% NaCl.

Det är mycket viktigt med tät provtagning när hyperton NaCl ges, initialt varje timme, vilket sedan kan glesas ut till varannan till var fjärde timme beroende på patientens kliniska utveckling.

Patienter som bedöms ha hypovolem hyponatremi tillförs i första hand isoton NaCl (0,9%) lösning. Vid en hyperakut situation (t ex ansträngningsutlöst hyponatremi vid maratonlöpning) kan 100 ml 3% NaCl ges som en bolusdos. Detta höjer S-Na 2-4 mmol/L och kan snabbt reducera ett hjärnödem. Dosen kan upprepas en gång om ej påtaglig klinisk effekt.

Kronisk symptomgivande hyponatremi

Vid alltför snabb korrektion av kronisk symptomgivande hyponatremi finns stor risk för myelinolys om P/S-Na stiger för snabbt. Korrigera med NaCl 0,9% eller 3% beroende på patientens volymstatus enligt ovan så att P/S-Na stiger med 0.5-1 mmol/L/timme tills patientens mer allvarliga neurologiska symptom är stabila. Den totala korrigeringen under de första 24 timmarna skall ej överstiga 8 mmol/L eller 18 mmol/L över 48 timmar och vara mindre om patienten tillhör någon riskgrupp för att utveckla myelinolys.

Utred i första hand patienten och behandla bakomliggande orsak. Om patienten är euvolem bör hyponatremien i första hand korrigeras med vätskerestriktion $\leq 0.8-1$ l/dygn och i andra hand genom behandling med vasopressinreceptor antagonist, se vidare under rubriken SIADH. Hypovolema patienter ges i första hand isoton NaCl (0,9%), se under rubriken Vätskebehandling. Vid hypervolemi ges loopdiuretika. Hos patienter med grav hjärtsvikt kan ACE-hämmare sättas in vilket optimerar hemodynamiken och kan öka utsöndringen av elektolytfri vätska.

SIADH

Vid SIADH bör i första hand bakomliggande orsak behandlas. Hyponatremi med lindriga symptom behandlas i första hand med vätskerestriktion $< 0.8-1$ l vätska/dygn. Om symptomen är allvarligare eller har uppkommit akut korrigeras S-Na på samma sätt som vid andra fall, se under rubriken Akut symptomgivande hyponatremi.

Det förekommer patienter med SIADH där vätskerestriktion inte fungerar eller är omöjligt att genomföra. Detta kan förutses innan behandling eller utredas om patient inte svarar inom 12-24 timmar på vätskekarens genom att beräkna urin/plasma elektolytkvot som återspeglar patientens möjlighet att utsöndra fritt vatten.

$$\text{Urin/Plasma elektolyter} = (\text{U-Na} + \text{U-K})/\text{P/S-Na}$$

Om kvoten ≥ 1 är sannolikheten liten att patienten kommer att svara på vätskekarens. Annan terapi bör övervägas, särskilt behandling med vasopressinreceptor antagonist. Vasopressinreceptor antagonister verkar genom att hindra renalt återupptag av vatten vilket ökar utsöndringen av elektolytfritt vatten (aquares). I Sverige finns tolvaptan, vilket är en oral selektiv V_2 -receptor antagonist godkänd för behandling av SIADH. För dosering och uppföljning, se Fass. Behandling med tolvaptan skall alltid inledas i samråd med specialist inom detta område.

Vätskebehandling

I första hand används isoton NaCl (0,9%) för att korrigera hypovolem hyponatremi. Det är svårt att beräkna exakt mängd och infusionshastighet för NaCl, varför det är viktigt med initial tät provtagning. Om P/S-Na stiger för snabbt är första steget att minska infusionshastigheten. Om detta inte räcker tillförs natriumfri vätska (vatten i sond eller glukoslösning) samtidigt som diures följs. Om P/S-Na stiger alltför snabbt på grund av hög diures kan desmopressin (Minirin i doser enligt FASS) ges för att minska urinmängderna. En sänkning av natriumnivån kan reversera påverkan på blodhjärnbarriären och därigenom minska risken för hjärnskada. Patienter som förlorar mycket Na i urinen (hög U-Osm) kan behöva behandling med hypertont NaCl för att kompensera detta.

Beräkning av NaCl behandling:

- 1) Beräkna totalmängd kroppsvatten = 50 % av kroppsvikten hos kvinnor, 60 % hos män.
- 2) Bestäm därefter hur mycket P/S-Na ska höjas
- 3) Beräkna den totala mängden Na som behöver tillsättas = totalvatten x höjning av Na
- 4) Räkna ut hur mycket vätska som behövs = totalt natriumbehov/natriumkoncentration i infusionsvätskan
- 5) Räkna ut infusionshastigheten = volym vätska/antal timmar

Exempel: Kvinna, 60kg med P/S-Na 115 som ska höjas till 125 på 30 timmar.

Totalvatten = 30l, planerad höjning = 10mmol/L, mängd Na som behöver tillsättas $30 \times 10 = 300$ mmol. 1l NaCl 0,9% innehåller 154 mmol Na, vätska som behövs $300/154 = 1.95$ l NaCl 0,9%. Om den planerade höjningen ska göras på 30h blir infusionshastigheten $1.95/30 = 65$ ml/timme.

Uppföljning/Monitorering

Oavsett på vilken avdelning korrigeringen av hyponatremi sker på är det mycket viktigt att P/S-Na monitoreras regelbundet under behandlingen. Initialt bör detta göras varje till varannan timme, för att sedan glesas ut när symptomen minskar och korrigeringsstakten sänks. Detta görs då livsfarliga symptom och risk för myelinolys ökar vid för snabb korrigerings. Om möjligt bör patientens vätskeintag följas liksom dygnsmängden urin.

Adekvat monitorering möjliggör också tidig upptäckt av terapivikt som bör föranleda omprövning av diagnos och behandling.

FÖRDJUPNINGS LITTERATUR/REFERENSER

1. Kumar S, Berl T. Sodium. The Lancet 1998;352:220-228
2. Androgué HJ, Madias NE. Hyponatremia. N Eng J Med 2000;342:1581-1589
3. Al-Salman J et al. Hyponatremia. West J Med 2002;176:173-
4. Schrier RW, Bansal S. Diagnosis and management of hyponatremia in acute illness. Curr Opin Crit Care 2008;14:627-634
5. Ellison DH, Berl T. The Syndrome of Inappropriate Antidiuresis. N Eng J Med 2007;356:2064-2072
6. Sterns RH, Hix JK. Overcorrection of hyponatremia is a medical emergency. Kidney Internat 2009;76:587-589
7. Verbalis GJ. Disorders of body water homeostasis. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism 2003;17:471-503



13 september 2011

Dimitrios Chantzichristos, Endokrinologi, Sahlgrenska Universitetssjukhuset
Hanna Drougge, Anestesi och Intensivvård, Sahlgrenska Universitetssjukhuset
Peter Dahm, Anestesi och Intensivvård, Sahlgrenska Universitetssjukhuset
Britt Edén Engström, Endokrinologi, Akademiska sjukhuset Uppsala
Bertil Ekman, Endokrinologi, Universitetssjukhuset i Linköping
Charlotte Höybye, Endokrinologi, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm
Per Manhem, Endokrinologi, Skånes Universitetssjukhus, Malmö
Tommy Olsson, Endokrinologi, Norrlands Universitetssjukhus, Umeå
Eva Rask, Endokrinologi, Universitetssjukhuset Örebro
Bertil Öhlin, Akutmedicin, Skånes Universitetssjukhus, Lund
Gudmundur Johannsson, Endokrinologi, Sahlgrenska Universitetssjukhuset