

Hypernatremi – vanligt tillstånd vid kritisk sjukdom associerat med hög mortalitet

MEN BEHANDLINGARSARSENALEN ÄR OTILLRÄCKLIG

Hypernatremi är ett tillstånd som är vanligt förekommande på IVA. Prevalensen har i flera stora studier visat sig vara mellan 4,3 och 15,8 procent [1-3]. I flertalet studier definieras hypernatremi som att provtagning visat ett natriumvärde i serum som överstiger 145 mmol/l [3-5]. I vissa studier har en högre gräns på 150 mmol/l använts [6].

Kvalitetsuppföljning av hypernatremi

I november 2015 genomfördes en kvalitetsuppföljning på IVA, Danderyds sjukhus, av samtliga patienter som vårdats under 2014. Hypernatremi definierades som att patienten vid något mättillfälle på IVA haft ett serumnatrium som översteg normalinterval-

Karin Strand,
ST-läkare
● karin.strand@ds.se

Hans Barle, docent,
överläkare; båda
anestesi- och in-
tensivvårdskliniken,
Danderyds sjukhus,
Stockholm

»Vid tidpunkten för analysens genomförande hade 42 procent av patienterna med hypernatremi och 29 procent utan hypernatremi avlidit.«

lets övre gräns (145 mmol/l). Totalt inkluderade vi 748 patienter med sammanlagt 839 vårdtillfällen. Vid 109 (13,5 procent) av vårdtillfällen förekom hypernatremi (Figur 1). Vid 32 vårdtillfällen saknades mätning av serumnatrium och dessa exkluderades från vidare analys. Patienter med hypernatremi vårdades längre tid på IVA än de utan hypernatremi (Figur 2). Genom linjär regression uppskattades att vårdtiden på IVA för en patient med hypernatremi var i genomsnitt 3,7 dagar jämfört med 1,9 dagar för en patient utan hypernatremi ($P < 0,001$). Inom gruppen patienter med

hypernatremi uppskattade vi att 3 mmol/l högre maxvärde av serumnatrium motsvarade nästan en dags förlängd vårdtid på IVA ($P = 0,006$). Vi undersökte även sambandet mellan serumnatriums maxvärde och att patienten var avliden vid analysens genomförande i november 2015. För patienter med mer än ett vårdtillfälle inkluderade vi endast det sista vårdtillfället i analysen. Vid tidpunkten för analysens genomförande hade 42 procent av patienterna med hypernatremi och 29 procent utan hypernatremi avlidit.

I den etablerade definitionen av hypernatremi räcker det att natriumvärdet är förhöjt vid endast ett mättillfälle. Ett potentiellt problem är att upprepade provtagning ökar risken för att något värde är falskt förhöjt. Därför valde vi att utföra en känslighetsanalys där vi subgrupperade patienter med hypernatremi i en grupp med förekomst av hypernatremi vid endast en provtagning och en annan grupp som uppvisat hypernatremi vid mer än en provtagning. Av de 109 vårdtillfällen med förekomst av hypernatremi fann vi 64 vårdtillfällen (58 enskilda patienter) med förhöjt natrium vid minst två provtagningar. Av de patienter som hade förhöjt natriumvärde vid två provtagningar var 28 (48 procent) av 58 patienter döda vid tidpunkten för analysens genomförande, jämfört med 42 procent för samtliga med hypernatremi. Att finna falskt förhöjda natriumvärden vid mer än en provtagning är osannolikt, varför det är rimligt att anta att det är verklig hypernatremi som i första hand förklarar den förhöjda mortaliteten.

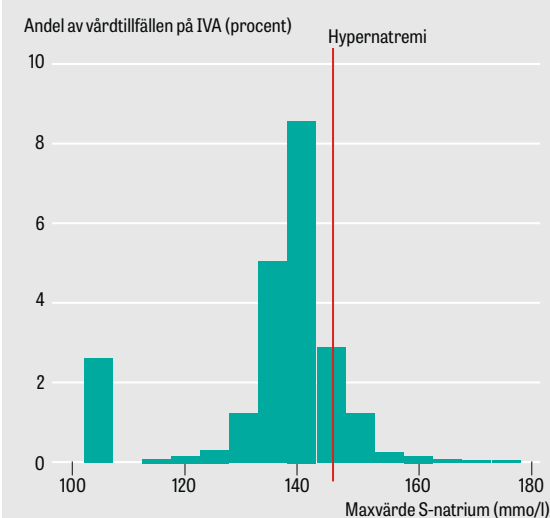
Ökad mortalitet

Flera studier har visat att hypernatremi är associerad med ökad mortalitet [1-3, 7]. I studien av Vandergheynst et al delade man in hypernatremi i lindrig (146-150 mmol/l), måttlig (151-155 mmol/l) och svår (>155 mmol/l) [2]. Man fann att sjukhusmortaliteten var över 50 procent i gruppen med svår hypernatremi. Efter att justering utförts för komorbiditet visades att hypernatremi var en obereonde faktor för förhöjd sjukhusmortalitet även för de patienter som hade en lindrig hypernatremi. Man kunde inte påvisa någon skillnad i mortalitet mellan de som hade hypernatremi vid ankomst och de som utvecklat hypernatremi under pågående intensivvård.

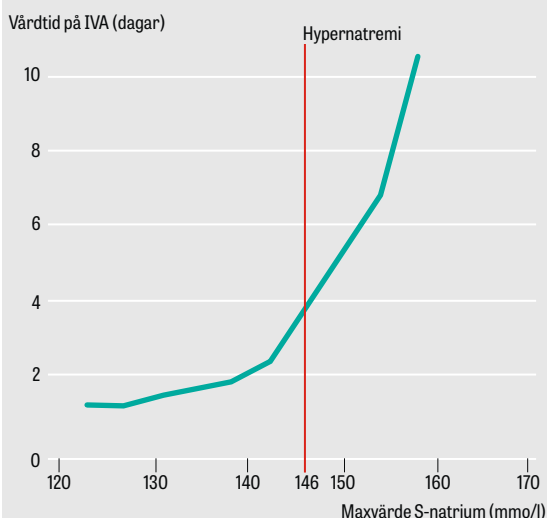
I en amerikansk studie med över 200 000 patienter undersöktes hypernatremi som uppkommit under intensivvård [1]. Här sattes gränsen för hypernatremi till 149 mmol/l, vilket visade sig vara associerat med en sjukhusmortalitet på 32 procent jämfört med 11 procent hos patienter med normalt natrium under vårdtiden. I samma studie fann man att inom grup-

HUVUDBUDSKAP

- Hypernatremi på IVA är vanligt, både redan existerande vid ankomst och förvärvat under intensivvården.
- Hypernatremi ökar mortalitet och morbiditet med förlängd vårdtid och ökad risk för komplikationer.
- Nuvarande behandlingsmöjligheter av manifest hypernatremi är begränsade, men det finns möjligheter för prevention som inte bör förbises.

FIGUR 1. Fördelningen av maxvärdet för S-natrium

► Histogram som visar fördelningen av maxvärdet för S-natrium för samtliga vårdtillfällen på IVA på Danderyds sjukhus 2014.

FIGUR 2. Samband mellan vårddagar och S-natrium

► Sambandet mellan antalet vårddagar på IVA och det maximala S-natriumvärdet som uppmäts under vårdtiden.

pen med hypernatremi var det svårighetsgraden och inte durationen som påverkade dödligheten. Denna riskökning är i samma storleksordning som i en annan studie av enbart intensivvårdspatienter där man fann en sjukhusmortalitet på 7,7 procent i gruppen utan hypernatremi jämfört med 33,5 procent i gruppen med hypernatremi [6]. Även här kunde man visa att toppvärde och okorrigerat natrium vid utskrivning från IVA var bättre mortalitetsprediktorer än hypernatremis duration.

Symtom

Typiska symtom på hypernatremi är intensiv törst, nedsatt medvetandegrad, irritabilitet, fokala neurologiska symtom, feber, illamående och kräkningar. Den kliniska bilden påverkas både av natriumvärdets absoluta nivå och av ökningstakten [5]. Ett vanligt förekommande symtom på IVA är delirium, för vilket hypernatremi ibland utgör en orsak [8]. I litteraturen beskrivs även fall av hjärnblödning och död på grund av hypernatremi [4]. Den bakomliggande förklaringen till detta har spekulerats vara att hjärnan minskar i volym på grund av cellulär dehydrering och att påfrestningen på bryggvener kan leda till ruptur [9]. Hypernatremi är även associerad med ökad perifer insulinresistens samt försämrade glukoneogenes [7]. Hypernatremi har visat sig ha kardiovaskulära effekter i form av påverkan på hjärtats kontraktilitet [7].

Uppkomst

Principiella orsaker till högt natrium är överskott av natrium eller underskott av vatten. För att förstå den specifika orsaken för en viss patient behövs klinisk bedömning i form av anamnes, aktuell sjukdomsbild samt bedömning av hydreringsgrad. Därutöver behövs även aktuella laboratorieresultat avseende elektrolyter samt osmolalitet i blod och urin [10, 11].

Hypernatremi är associerad med en ökad extracel-

lulär osmolalitet, vilket hos en frisk människa leder till kraftiga törstsignaler. Kritisk sjukdom och intensivvård påverkar patientens förmåga att förse sig med vätska samt att uppfatta törstsignaler [5]. Mekanisk ventilation resulterar i vätskeförlust [2, 8]. Pyrexia och hyperglykemi med efterföljande glukosuri ger förlust av hypoton vätska [4]. Den iatrogena komponenten är betydande, särskilt då intensivvårdspatienter ofta är föremål för vätsketerapi med natrium innehållande intravenös vätska. En liter Ringer-acetat ger cirka dubbelt dygnsbehov av natrium jämfört med dygnsbehovet på 1 mmol/kg/d. Njurarna har svårt att utsöndra detta överskott av natrium, ett problem som förvärras vid njursvikt [11].

Prevention

Ett mer restriktivt förhållningssätt till massiv vätskebehandling, särskilt av natrium innehållande lösningar, kan vara preventivt. Möjligen kan vasopressorer användas tidigare i behandlingen vid svår sepsis för

»Kritisk sjukdom och intensivvård påverkar patientens förmåga att förse sig med vätska samt att uppfatta törstsignaler«.

att minska behovet av att tillföra isotona vätskor. Under senare år har ett flertal observationsstudier publicerats som indikerar att riklig vätsketillförsel och bestående vätskeretention är associerad med ökad morbiditet och mortalitet hos sepsispatienter [12]. Det kan vara fördelaktigt att använda glukos innehållande lösningar i stället för natrium innehållande för att blanda läkemedel samt för att spola intravenösa in-

farter [8]. Ytterligare förebyggande åtgärder kan vara att minska förluster av hypoton vätska genom att behandla pyrexia och hyperglykemi [4].

Behandling

Standardbehandling vid hypernatremi är i första hand inriktad på att tillföra det fria vatten som behövs för att återställa normal plasmaosmolalitet. Det finns olika metoder för att beräkna bristen på fritt vatten, och korrigeringstakten bör ske utifrån hur snabbt rubbningen skett [5, 8, 11]. Tätt monitorering av natrium krävs för att anpassa vätsketillförseln och undvika en alltför snabb korrigering av hyperosmolaliteten [5]. En alltför snabb korrigering kan leda till hjärnödeme [9]. Den standardvätska som används i Sverige och internationellt är glukosinnehållande lösningar [5] och målet är en sänkningstakt på cirka 0,5–1 mmol/h för att korrigera en akut uppkommen (< 48 h) hypernatremi [4, 10, 13]. Rent kranvatten i ventrikelsond är

»Rent kranvatten i ventrikelsond är en vanlig metod både på IVA, Danderyds sjukhus, och internationellt«.

en vanlig metod både på IVA, Danderyds sjukhus, och internationellt [5, 14]. Som kompensation för patientens oförmåga att dricka är det en intuitivt tilltalande och sannolikt väsentligen biverkningsfri metod. Dock har många kritiskt sjuka patienter på IVA ned-satt upptag i tarmen [15].

Tidigare studier avseende enteralt vatten som behandling av hypernatremi avser i första hand spädbarn [16]. På vissa kliniker används uttalat hypotona lösningar [5]. Det vetenskapliga stödet för detta förefaller vara mycket svagt. I en klinisk observationsstudie från 2013 [9] visades att hypoton koksaltlösning (0,225 procent i stället för isoton 0,9 procent) kunde sänka natriumvärdet. I denna studie förekom dock fall av hemolys med en mätbar ökad mängd fritt hemoglobin i plasma samt en liten minskning av he-

matokrit och Hb-koncentration. I en översiktsartikel publicerad 2014 undersöktes underlaget för att använda sterilt vatten i central venkateter för att korrigera ett högt natriumvärde. Man kom fram till att det saknas bevis för att detta är en effektiv och säker behandling [10].

Utöver olika former av vätsketerapier är två andra potentiella behandlingsmetoder användandet av aldosteronantagonister respektive dialys. Soldactone är en aldosteronantagonist med den aktiva substansen kaliumkanrenoat som används både vid intensivvårdsavdelningar i Sverige och internationellt för att behandla hypernatremi [14]. Aldosteronantagonister verkar på nefronets distala delar och orsakar en kompetitiv blockad av intracellulära aldosteronreceptorer i tubuli. Den teoretiska bakgrunden är att detta motverkar aldosteronets natriumsparende och kaliumutsöndrande effekter [17]. Läkemedlet avregistrerades i Sverige 2001 men används fortfarande på IVA, Danderyds sjukhus, vid uttalad hypernatremi som inte kun-

nat korrigeras med vätsketerapi. Vi kunde inte hitta några humanstudier som undersöker kaliumkanrenoats effekt på serumnatrium. Det finns en studie från 2008 där högdos spironolakton gavs i syfte att undvika hypernatremi hos kritiskt sjuka patienter som ordinerades infusion av furosemid. I denna studie visades att behandlingen saknade effekt jämfört med placebo [17]. Den första och sannolikt hittills enda större studien om dialys som behandling av svår hypernatremi hos kritiskt sjuka har nyligen publicerats. Författarnas slutsats är försiktigt positiv till att dialys effektivt sänker natrium och kan leda till ökad överlevnad [18].

Slutsats

Mycket talar för att hypernatremi är associerad med ökad mortalitet och morbiditet. Behandlingsarsenalen vid manifest hypernatremi är för närvarande otillräcklig. I första hand bör man förebygga att hypernatremi uppkommer. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Citera som: *Läkartidningen. 2016;113:D33L*

REFERENSER

1. Waite MD, Fuhrman SA, Badawi O, et al. Intensive care unit-acquired hypernatremia is an independent predictor of increased mortality and length of stay. *J Crit Care.* 2013;28:405-12.
2. Vandergheynst F, Sakr Y, Felleiter P, et al. Incidence and prognosis of dysnatraemia in critically ill patients: analysis of a large prevalence study. *Eur J Clin Invest.* 2013;43:933-48.
3. Darmon M, Timsit JF, Francis A, et al. Association between hypernatraemia acquired in the ICU and mortality: a cohort study. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25:2510-5.
4. Adroge HJ, Madias NE. Hypernatremia. *N Engl J Med.* 2000;342:1493-9.
5. Arora SK. Hypernatremic disorders in the intensive care unit. *J Intensive Care Med.* 2013;28:37-45.
6. O'Donoghue SD, Dulhunty JM, Bandeshe HK, et al. Acquired hypernatraemia is an independent predictor of mortality in critically ill patients. *Anaesthesia.* 2009;64:514-20.
7. Lindner G, Funk GC, Schwarz C, et al. Hypernatremia in the critically ill is an independent risk factor for mortality. *Am J Kidney Dis.* 2007;50:952-7.
8. Choo WP, Groeneveld AB, Driessen RH, et al. Normal saline to dilute parenteral drugs and to keep catheters open is a major and preventable source of hypernatremia acquired in the intensive care unit. *J Crit Care.* 2014;29:390-4.
9. Dickerson RN, Maish GO 3rd, Weinberg JA, et al. Safety and efficacy of intravenous hypotonic 0.225% sodium chloride infusion for the treatment of hypernatremia in critically ill patients. *Nutr Clin Pract.* 2013;28:400-8.
10. Ramaswamykanive H, Greaves J. Intravenous infusion of sterile water for the treatment of hypernatraemia. *Anaesth Intensive Care.* 2014;42:258-62.
11. Sam R, Feizi I. Under-standing hypernatremia. *Am J Nephrol.* 2012;36:97-104.
12. Marik P, Bellomo R. A rational approach to fluid therapy in sepsis. *Br J Anaesth.* 2016;116:339-49.
13. Darmon M, Pichon M, Schwebel C, et al. Influence of early dysnatremia correction on survival of critically ill patients. *Shock.* 2014;41:394-9.
14. Pearson DC, McGain FA. A survey of self-reported management of hypernatraemia acquired in Australasian intensive care units. *Crit Care Resusc.* 2014;16:140-2.
15. Reintam Blaser A, Starkopf J, Malbrain ML. Abdominal signs and symptoms in intensive care patients. *Anaesthesiol Intensive Ther.* 2015;47:379-87.
16. Bieda A, Dowling D, Winkelman C. Using enteral sterile water feeds for hypernatremia in extremely low birth-weight infants. *Adv Neonatal Care.* 2009;9:229-39.
17. Apte Y, Bellomo R, Warrillow S, et al. Pilot randomised double-blind controlled trial of high-dose spironolactone in critically ill patients receiving a frusemide infusion. *Crit Care Resusc.* 2008;10:306-11.
18. Ma F, Bai M, Li Y, et al. Continuous venovenous hemofiltration (CVVH) versus conventional treatment for acute severe hypernatremia in critically ill patients: a retrospective study. *Shock.* 2015;44:445-51.

SUMMARY

Hypernatremia in ICU is common, both as a preexisting condition and acquired during intensive care.

Hypernatremia increases mortality and morbidity as an increased length of a stay and increased risk of complications. Current treatment options of manifest hypernatremia are limited, but there are opportunities for prevention that should not be overlooked.