

Hyponatriæmi hos kritisk syge

Indhold

Indledning s.2

Forkortelser s.2

PNa, tonicitet, korrektion for evt. hyperglykæmi og elektrolytfri vandclearance s.3

Hyponatriæmi med svære cerebrale symptomer og forebyggelse af overkorrektion s.4

Hyponatriæmi og CRRT s.6

Udredning og endelig korrektion af hyponatriæmi s.7

Forebyggelse af hyponatriæmi s.10

Medicin associeret med hyponatriæmi s.13

Referencer s.14

Natriumfolderen er en kort vejledning vedhæftet som pdf

Udarbejdet af arbejdsgruppe under DASAIM og DSIT

Godkendt af DASAIM/DSIT på Intensiv Symposium: 23.01-2020

Gyldig fra: 23.01-2020

Revision senest: 23.01-2024

Tovholder/korrespondance:

Christian Overgaard Steensen (Region Hovedstaden) E-mail: christian.overgaard.steensen@regionh.dk

Arbejdsgruppe/Referenter:

Jens Michelsen (Region Syd), Frank Hansen (Region Syd), Zahida Ali (Region Nord), Henrik Gammelager (Region Midt), Masja Bluhme Hoe (Region Midt), Helle Scharling Pedersen (Region Sjælland), Christoffer Grant Sølling (Region Midt), Ulrikka Nygaard (Region Hovedstaden, Dansk Pædiatrisk Selskab), Christian Trolle (Region Midt, Dansk Endokrinologisk Selskab).

Interessekonflikter: Ingen i gruppen har meldt om interessekonflikter.

Indledning

Hyponatriæmi er hyppig ved ankomst til intensiv, men induceres også hyppigt under indlæggelse.¹⁻⁷ Hyponatriæmi hos kritisk syge er associeret med øget mortalitet i observationelle studier.¹⁻⁷ Plasma natrium koncentrationen (PNa) er afgørende for toniciteten og dermed celledørrelsen. Derfor kan hyponatriæmi – fald i PNa – i sig selv forårsage hjerneødem, kramper, hjerneskade og død.⁸ Ved tilstande med rumopfyldende intrakraniell proces/potentielt forhøjet intrakranielt tryk (ICP) – f.eks. meningitis, anoxisk/iskæmisk hjerneskade og traumatisk hjerneskade (TBI) – kan selv et mindre fald i PNa (~4 mmol/l) øge ICP kritisk.⁹ Omvendt kan hurtig korrektion af hyponatriæmi – og hurtig øgning af PNa fra et normalt niveau – i sig selv forårsage hjerneskade og død pga. osmotisk demyelinisering.⁸

Hos raske børn og voksne reguleres PNa nøje mellem 137 -144 mmol/l, bl.a. ved tørst, kvalme, indtagelse af vand og renal regulation. De normale regulationsmekanismer er ofte kompromitterede hos den kritisk syge (f.eks. cerebral påvirkning, nyresvigt og diuretikabehandling) kombineret med, at væsken gives iv/sonde, og dermed bypasser normal tørst/kvalme regulation. Derfor er det behandlernes ansvar at patienten som udgangspunkt ikke påføres hyponatriæmi. Det kræver viden om hvad der bestemmer PNa og rationel behandling med væske og diuretika. Mindre fald i PNa (PNa 130-136 mmol/l) forårsaget af Ringer-laktat/acetat kan accepteres hos patienten uden risiko for forhøjet ICP ved behov for stor væskeindgift (f.eks. ved svær forbrænding) eller ved svær acidose.

Forkortelser

AVP Arginin Vasopressin, Antidiuretisk Hormon, ADH

CRRT Continuous Renal Replacement Therapy

ECV Ekstracellulær Volumen

EFWC Elektrolytfri Vandclearance

ICP Intracranial Pressure

ICV Intracellulær Volumen

PNa Plasma natriumkoncentrationen

PNa_{korrigeret} Plasma natriumkoncentrationen korrigeret for hyperglykæmi

SIADH Syndrome of Inappropriate ADH (der skelnes mellem *forbigående* og *persisterende* SIADH)

TBI Traumatic Brain Injury

UK Urin kaliumkoncentrationen

UNa Urin natriumkoncentrationen

PNa, tonicitet, hyperglykæmi og elektrolytfri vandclearance

Natrium er den kvantitativt vigtigste osmolyt i ekstracellulær volumenet (ECV) og kalium i intracellulær volumenet (ICV). Natrium og kalium bevæger sig ikke frit over cellemembranen i modsætning til vand. Derfor bestemmes PNa af forholdet mellem kroppens mængde af frit natrium, kalium og vand.^{10;11}

$$PNa = \frac{Natrium_{helkrops} + Kalium_{helkrops}}{Total\ kropsvand} \quad (\text{Ligning 1})$$

Dvs. PNa ændres af ændringer i natrium-, kalium- og vandbalancerne. Natrium- og kaliumbalancerne estimeres som forskellen mellem input og output. Vandbalancen estimeres bedst ved vejning.

PNa udtrykker toniciteten i plasma og dermed fordelingen af vand mellem ECV og ICV. Ved fald i PNa stiger vandindholdet i cellerne; omvendt reduceres vandindholdet i cellerne ved stigning i PNa.⁸ En vigtig undtagelse er ved hyperglykæmi (eller andre tilstande med osmotisk aktive partikler i ECV, f.eks. mannitol). De osmotisk aktive glukosemolekyler flytter vand fra cellerne til ECV. Derfor skal den målte PNa korrigeres for det øgede blodsukker (> 12 mmol/l) for at udtrykke toniciteten:¹²

$$PNa_{\text{korrigeret}} = PNa_{\text{målt}} + 0,4 \times (\text{Blodsukker} - 5 \text{ mmol/l})$$

PNa reguleres tæt hos den raske. Vandinput reguleres af tørst og kvalme. Udskillelsen af natrium, kalium og vand reguleres renalt. Urinens bidrag til ændringer i PNa afgøres ud fra den elektrolytfri vandclearance (EFCW), hvor UK og UNa er kalium- og natriumkoncentrationen i urinen:¹¹

$$EFCW = Urinvolumen \times \left(1 - \frac{UNa+UK}{PNa} \right)$$

Urinens bidrag til PNa ændringer kan derfor praktisk bestemmes ud fra spot urin Na (UNa) og K (UK):

Ved $UNa + UK > PNa$ bidrager urinen til et **fald i PNa**

Ved $UNa + UK < PNa$ bidrager urinen til en **stigning i PNa**

EFCW kan også appliceres på andre væsker f.eks. ved stort gastrointestinale output.

Fritvandsclearance FWC = urinvolumen x $\left(1 - \frac{\text{Urin-osmolalitet}}{\text{Plasma-osmolalitet}}\right)$, kan ikke anvendes, da osmolalitätsbestemmelsen inkluderer karbamid.⁸ Karbamid passerer cellemembranen – er en ineffektiv osmolyt – og bidrager ikke kvantitativt til PNa.¹¹ Bidraget ved osmotisk karbamid diurese (hyperalimination) er inkluderet i EFWC.

Ved måling af PNa skal som udgangspunkt anvendes samme metode, da der kan være forskel på PNa (2-4 mmol/l) ved bestemmelse på blodgasanalyseapparat og på klinisk biokemisk afdeling.¹³

Hyponatriæmi med svære symptomer og forebyggelse af overkorrektion

Hyponatriæmi kan forårsage hjerneødem, hjerneskade og død hos børn og voksne. Det kliniske billede er afgørende, og der skelnes ikke mellem, hvor hurtigt hyponatriæmien formodes at være opstået (akut vs kronisk) eller hvad mekanismen er.^{8;14,15} Kombinationen af svære cerebrale symptomer og hyponatriæmi er en akut behandlingskrævende tilstand, som skal behandles med bolus hypertont NaCl. Hurtig øgning af PNa på 4-6 mmol/l er oftest tilstrækkeligt til at reducere symptomerne/hjerneødemet.^{8;14}

Ved tilstande med øget ICP (f.eks. meningitis, intrakraniell blødning, kramper, forudgående hypernatriæmi og anoxi/iskæmi) kan selv et mindre fald i PNa (4-6 mmol/l) være kritisk, da det er den relative ændring i PNa, som øger hjernens vandindhold. Derfor kan behandling med bolus hypertont NaCl være påkrævet selv ved en PNa højere end 130 mmol/l.⁸

Da alle patienter kan udvikle osmotisk demyelinisering, skal overkorrektion undgås hos alle.^{8;14;15}

Samtidig med behandlingen af hyponatriæmien, overvejes og behandles altid alternative årsager til cerebrale symptomer (f.eks. hypoglykæmi, meningitis, intrakraniell blødning, apoplexi, intoksikation m.m.).

Svære symptomer: Ændret bevidsthedsniveau, kramper, muskelrigiditet

Primær behandling:

- **Sikre ABC**
- **Behandle anden livstruende tilstand**
- **Blodgasanalyse: Glukose (hypo- og hyperglykæmi behandles) og elektrolytter**

Ved svære symptomer og PNa mindre end 130 mmol/l:

- Intravenøs eller intraossøs **bolus 1 ml/kg 1 mmol/ml NaCl** over få minutter.
Alternativt bolus af 2 ml/kg 0,5 mmol/ml (3 %) NaCl
Behandlingen øger PNa ca. 2 mmol/l
- **Målet er at reducere symptomerne.** Behandlingen gentages maksimalt 3 gange inden for 15 minutter og kun, hvis svære symptomer fortsat er til stede. Er der fortsat svære symptomer efter 3 boli, er hyponatriæmien sjældent årsag til de svære symptomer.
- Når symptomerne er aftaget, og/eller der er givet 3 boli/PNa er øget 6 mmol/l, afhænger evt. yderligere væskebehandling af formodede årsager til hyponatriæmien og ændringer i PNa.

Undgå overkorrektion af alle patienter for at reducere risikoen for osmotisk demyelinisering.

- **Maksimal korrektion:**
 - 1) **Patienter uden risikofaktorer øges maksimalt 8 mmol/l per 24 timer.**
 - 2) **Højrisikopatienter øges maksimalt med 6 mmol/l per 24 timer:**
 - Underernæret
 - Svær leversygdom
 - Alkoholisme
 - Svær hypokaliæmi (PK < 2,5 mmol/l)
 - Lav PNa (< 115 mmol/l)

3) Undgå udvikling af hypernatriæmi (PNa > 144 mmol/l).

- **Notér mål for korrektion de næste 24, 48, 72 timer osv. og/eller indtil PNa er normaliseret** i journalen (f.eks. PNa 121 mmol/l kl 1200 17/5, PNa 129 mmol/l kl 1200 den 18/5 og 137 mmol/l kl 1200 den 19/5) samt tiltag hvis dette overskrides.
- **Tæt monitorering af PNa og diureser.** F.eks. bestemmes PNa, hver 60/120 minutter i 6 timer eller til PNa er stabil. PNa skal som udgangspunkt bestemmes ved samme metode.
- **Overkorrektion skyldes hyppigst store diureser.** Dette kan modvirkes (og evt. overkorrektion kan korrigeres) med vand per os/sonde eller i.v. infusion af 0,45 % NaCl eller 5 % glukose (NB undgå hyperglykæmi). Infusionsmængden justeres i forhold til PNa. Ved ukontrollabel stigning i PNa pga. store diureser kan der anvendes desmopressin (Minirin®) 1-2 µg i.v. (voksne) eller 40 µg nasalt (voksne) og 0,025 µg/kg i.v. (børn). Gentages ved behov, evt. hver 6.- 8. time.
- Da tilstanden er dynamisk, og kun inputsiden kendes, kan PNa ikke forudsiges/beregnes præcist. Det er imidlertid vigtigt at vide at PNa bestemmes af vand- og kationbalancerne (jf ligning 1 side 3), så PNa kan kontrolleres. Heraf fremgår, at PNa kan øges meget ved store diureser og, at kaliumbalancen påvirker PNa lige så meget som natriumbalancen.

Hyponatriæmi og CRRT

Ved CRRT (og konventionel hæmodialyse) er der stor risiko for overkorrektion. Årsagen er at CRRT-væskerne har en natriumkoncentration tæt på 140 mmol/l.

Stigningen i PNa ved CRRT kan kontrolleres ved følgende tiltag:

- 1) Stigningen i PNa kan reduceres ved at **nedsætte effektiviteten af dialysen**, dvs. anvende protokol for en lavere vægtklasse hvis patienten tåler dette.^{8;16}
- 2) Ved lav udgangs PNa vil det ofte være nødvendigt med samtidig **infusion af 5 % glukose i.v.** (**NB undgå hyperglykæmi**). Udgangsinfusion hos voksen er f.eks. 250 ml/time 5 % glukose i.v. med væsketræk svarende til infusionshastigheden på 250 ml/time plus et evt. væsketræk til afvanding.¹⁷ Udgangsinfusionen hos barn er f.eks. 4 ml/kg/time 5 % glukose i.v. og et

tilsvarende væsketræk. Infusionshastigheden/væsketræk justeres ud fra hyppige PNa målinger og pauseres ved CRRT nedetid. Det er afgørende at undgå hyperglykæmi, og det er ofte nødvendigt med insulininfusion.

Udredning og endelig korrektion af hyponatriæmi

Generelt:

Fraset iatrogen hyponatriæmi udredes vedvarende hyponatriæmi altid og om muligt i samarbejder med endokrinolog.

Endelig og sikker korrektion afhænger af mekanismerne bag hyponatriæmien. Ved udredning er det vigtigt at:

- 1) Ofte er der flere mekanismer og systematisk udredning er afgørende.^{18;19}
- 2) Klinisk vurdering af volumenstatus er upålidelig. Hypovolæmi (Na-tab) og normovolæmi (Syndrome of Inappropriate ADH [SIADH]) kan sjældent adskilles klinisk, men først erkendes som respons på behandling.^{8;20}
- 3) Ofte er mekanismerne bag hyponatriæmien forbigående hos den kritisk syge.⁸

Standardudredning:

- 1) Afdækning af *vand-, natrium- og kaliumbalancerne* i henhold til ligning 1 s.3. Stort vandindtag/hypotone væsker? Tørst? Kvalme? Stort output (opkast, diarré, brandsår, blødning, sved, urin)?
- 2) *Vejning* mhp. diagnosen og monitorering af behandlingen (vandbalancen).
- 3) Komorbiditet (hjerter-/lever-/nyresvigt/binyrebarkinsufficiens)?
- 4) Medicinstatus (se Tabel 1 s.13).
- 5) Urinens påvirkning af PNa vurderes ud fra urinmængde og EFWC på spot urin:

UNa + UK > PNa; urinen bidrager til hyponatriæmien.

UNa + UK < PNa; urinen modvirker hyponatriæmien og der er risiko for overkorrektion.

6) Effekt af behandling på PNa og vægt, f.eks. efter indgift af 0.9% NaCl.

Hyponatriæmimekanismer og behandling:

A. Natrium-tab (f.eks. blødning, opkast, diarré, renale tab, sved – ”fyrbøder kramper”) oftest kombineret med hypotone væsker p.o. eller i.v.. Hypovolæmien fører til 1) non-osmotisk arginin vasopressin (avp, antidiuretisk hormon) sekretion med nedsat renal vandudskillelse samt 2) sekundær hyperaldosteronisme med nedsat renal natriumudskillelse. Fraset tilstande med renal salt wasting ses derfor ofte en lav UNa. Hypovolæmi behandles med 0,9 % NaCl/ringer-laktat/acetat. Der er stor risiko for overkorrektion når hypovolæmien korrigeres: Det non-osmotiske stimulus for arginin vasopressin (avp, antidiuretisk hormon) sekretionen falder, og der kan opstå store vanddiureser (UNa + UK << PNa), og PNa stiger hurtigt.

Ved cerebral/renal salt wasting (store diureser med UNa + UK > PNa) behandles med hypertont NaCl i.v. og evt. fludrocortisonacetat p.o. (Florinef[®]) (voksne: 0,05-0,3 mg/døgn; børn 150 µg/m²/døgn). Renal salt wasting kan ses iatrogenet efter behandling med hypertont NaCl til behandling af forhøjet ICP.⁹ Her udtrappes hypertont NaCl langsomt evt. kombineret med fludrocortisonacetat p.o. (Florinef[®]).

B. Hyponatriæmi forværret/udløst af medicin. Hyppigst thiazider; antidepressiva og antiepileptika, men talrige medikamina kan medvirke til hyponatriæmi. Se **Tabel 1 s.13**. Medicin seponeres, pauseres eller dosisreduceres. NB seponering/pausering kan føre til overkorrektion.

C. Natrium- og vandretention ved hjerte- og leverinsufficiens behandles med væske- og natriumrestriktion og optimering af hæmodynamik evt. med spironolacton og ACE-hæmmer (hjerteinsufficiens). Ved nyreinsufficiens behandles med væskerestriktion og evt. dialyse (NB korrektionshastighed ved dialyse). Tilstande med natriumretention er ikke en kontraindikation for at behandle med hypertont NaCl ved svære cerebrale symptomer. Natriummængden ved denne behandling

er lille i forhold til patientens samlede natriummængde, men ABC årsag gennemgås/behandles før hyperten NaCl indgift.

D. Endokrinologiske sygdomme. Hyponatriæmi ses i sjældne tilfælde ved svær hypothyreose (Høj TSH og lav T4). Binyrebarkinsufficiens er en potentielt dødelig og overset årsag til hyponatriæmi. Binyrebarkinsufficiensen kan være såvel primær (adrenal), sekundær (hypofysær) som tertiær (pga. glukokortikoid behandling): <http://endocrinology.dk>. Aktuell glukokortikoidbehandling eller behandling inden for de sidste 3 mdr. bør skærpe mistanken (kan ses ved såvel i.v., i.m., p.o., topical som inhalationspræparater). Tillige særlig mistanke ved patienter i immunonkologisk behandling, ved CNS-sygdom, DIC-patienter, hypofysetumor eller adrenal tumor samt ved vedvarende hypotensive patienter eller patienter med samtidig uafklaret høj kalium.

På vid indikation udføres Spot-kortisol og P-ACTH fulgt af synacthen-test. Ved livstruende symptomer afventes P-kortisol svar ikke før behandling påbegyndes. Behandlingen er hormonsubstitution med hydrokortison (Solu-cortef®) (voksne initialt 100 mg i.v. derefter 50 mg i.v. hver 6. time; børn 2 mg/kg i.v. hver 6. time). Behandlingen kan føre til overkorrektion. Udredning og behandling i samarbejde med endokrinolog: <http://endocrinology.dk>.

E. Syndrome of inappropriate ADH (SIADH) forårsager hyponatriæmi ved samtidig indtag/infusion af hypotone væsker, da den renale vandudskillelse er nedsat uhensigtsmæssigt. I svære tilfælde kan 0,9 % NaCl (154 mmol/l Na) forværre hyponatriæmien pga. meget negativ EFWC ($UNa + UK \gg PNa$) med $UNa > 154$ mmol/l. Dette kan være med til at adskille tilstanden fra hyponatriæmi med natriumtab. SIADH opdeles af praktiske/kliniske årsager i:⁸

- 1. Forbigående SIADH:** Den hyppigste form. Skyldes non-osmotisk avp-sekretion udløst af forbigående tilstande som kvalme, smerter, postoperativt, infektion, CNS-sygdom (f.eks. meningitis) og/eller medicin. Behandles med væskerestriktion (undgå hypotone væsker) og evt. hyperten NaCl. Der er risiko for overkorrektion, når udløsende årsag behandles/forsvinder.
- 2. Persisterende SIADH:** Kan skyldes f.eks. paraneoplastisk fænomen, autoimmun encephalitis, V_2 -receptor gain of function og reset osmostate. Behandles med væskerestriktion,

Na-tilskud og loop diuretika, evt. hyperton NaCl eller V₂-receptorantagonister (vaptaner). Vandbalancen følges med vejning. Samtidig udredes for årsager til SIADH (f.eks. occult cancer, hvor c. pulmonis og c. oropharyngealis er hyppige årsager).

Se i øvrigt: <http://www.endocrinology.dk>

F. Low solute intake/underernæring ses ved alkoholisme (beer potomania), cancer, anorexia nervosa og fejlnæring hos ældre (tea and toast syndrome). Stærkt nedsat protein og saltindtag reducerer nyrenes evne til at udskille vand, da nyrene ikke kan udskille rent vand. Behandles med ernæring. NB refeeding syndrom og overkorrektion.

G. Polydipsi/overdrevet vandindtag evt. kombineret med reduceret renal vandudskillelse (A til F). Obs. overkorrektion.

Forebyggelse af hyponatriæmi

Kritisk syge har ofte non-osmotisk avp-sekretion (pga. nedsat perfusion, smerte, kvalme, postoperativt, CNS-sygdom, infektion og medicin m.m.) og/eller nedsat nyrefunktion.^{9:21} Dette medfører nedsat renal vandudskillelse. Indtag eller infusion af hypotone væsker kan derfor forårsage hyponatriæmi. Det kan være farligt pga. udvikling af hjerneødem, og er associeret til øget morbiditet og mortalitet.^{3:4:6:8} Det perorale indtag er oftest nedsat pga. kvalme, men intravenøse væsker by-passes denne regulation. Infusionsvæsker, som er svært hypotone i patienten, er f.eks. 5 % Glukose ("isotonisk glukose"), Darrow-glukose, Kalium-natrium-glukose, Hydreringsvæske "SAD", og Rehydrex. Uden for patienten er disse væsker isotone, men glukosen forbrændes/optages i cellerne hurtigt efter infusion, og dermed bliver væskerne reelt svært hypotone. Ringer-acetat og ringer-laktat er let hypotone i patienten, og kan derfor forårsage mindre fald i PNa. 0,9 % NaCl (Isotonisk NaCl) er reelt isotonisk i patienten, men kan forårsage metabolisk acidose.

Hypotone væsker kan være et rationelt valg, men det er vigtigt at monitorere PNa nøje.

Særlig forsigtighed hos:

Børn. Børns basale vandbehov udregnes ofte ud fra Holliday/Segar's formel (4:2:1 reglen) og har traditionelt været erstattet med Darrow-glukose eller tilsvarende svært hypoton væske.²²

Holliday/Segar's formel tager ikke højde for nedsat vandudskillelse hos det kritisk syge barn, hvorfor der er stor risiko for overdosering og hyponatriæmi. Barnehjernen er relativt stor ift. kraniekassens størrelse. Derfor er barnet i særlig risiko for øget ICP ved fald i PNa.^{23;24} Anvend evt. 5 % Glukose i 0,9 % NaCl; tilsvarende færdigblandet væske med kalium²⁵ eller en mere koncentreret glukoseopløsning (så vandindgiften reduceres).⁹ Monitorer og juster behandlingen ud fra PNa, PK, blodsukker og daglig vejning. Skift hurtigst muligt til p.o. indgift.

Patient med risiko for forhøjet ICP. Dvs. meningitis, hovedtraume, cerebral iskæmi/anoxi, kramper, CNS-tumor, akut svært leversvigt, hydrocephalus, subarachnoidal blødning og intracerebral blødning m.m.. Her kan selv mindre fald i PNa (4-6 mmol/l) øge ICP kritisk, hvorfor disse patienter som udgangspunkt ikke må udvikle hyponatriæmi/falde i PNa.⁹ Derfor behandles som udgangspunkt med 0,9 % NaCl. Moderat hypotone væsker (Ringers laktat/acetat) og svært hypotone væsker bør som udgangspunkt undgås.⁹

Spinal cord injury. Pga. risiko for yderligere medullær skade ved ødem undgås hyponatriæmi de første syv døgn.

Kramper. Hyponatriæmi sænker krampetærsklen som følge af ødem, nedsat kloridkonduktans og frigivelse af excitatoriske neurotransmittere (eks. glutamat).²⁶ Det er derfor vigtigt at disse patienter ikke påføres hyponatriæmi.

Svært leversvigt. Patienter med akut svært leversvigt har ofte forhøjet ICP og må ikke falde i PNa.²⁷ Kronisk svært leversvigt medfører ofte sekundær hyperaldosteronisme med svær natriumretention, ødemer og ascites. Derfor er natriumrestriktion/spironolacton ofte en del af grundbehandlingen. Imidlertid har disse patienter ofte også non-osmotisk avp-sekretion med reduceret renal vandudskillelse. Derfor kan infusion af svært hypotone væsker forårsage overhydrering, hyponatriæmi og forværring af hepatisk encephalopati.⁹ Ved behov for glukosetilførsel kan anvendes mere koncentrerede glukoseopløsninger end 5 % Glukose (f.eks. 50 % Glukose).

Patienter med svært leversvigt kan også udvikle sepsis, brandsår, blødning m.m., som kræver øgning af ECV med natriumholdige væsker, men det terapeutisk interval er lille, hvorfor de skal monitoreres tæt.

Tabel 1. Medicin associeret med hyponatræmi (ikke udtømmende)

| Gruppe | |
|------------------------------------|--|
| Diuretika | Thiazider (Centyl®, Hydromed®, kombinationspræparater med ACE-inhibitor som Corodil comp®) Metolazon (Zaroxolyn®) Indapamid (evt. Kombinationspræparater som Coversyl comb®) |
| Antidepressiva | Selektive serotoningenoptagshæmmere (SSRI) Tricykliske antidepressiva (TCA) Mirtazapin Serotonin-noradrenalingenoptagshæmmere (SNRI)(Venlafaxin/Duloxetin) |
| Antipsykotika | Risperidon Clozapin |
| Antiepileptika | Carbamazapin Oxcarbazepin Valproat |
| Antineoplastiske midler | Cyclophosphamide Vincristin Cisplatin Ifosfamid |
| V ₂ -receptor agonister | Desmopressin Vasopressin Oxytocin(muligvis) Terlipressin |
| Diverse | NSAIDs Voriconazol Methylenedioxymethylamphetamin (ecstasy) Prostaglandisyntesehæmmere ACE-hæmmere Omeprazol |
| Hypotone væsker | |

Reference List

- (1) Holland-Bill L, Christiansen CF, Heide-Jorgensen U, Ulrichsen SP, Ring T, Jorgensen JO et al. Hyponatremia and mortality risk: a Danish cohort study of 279 508 acutely hospitalized patients. *Eur J Endocrinol* 2015; 173(1):71-81.
- (2) Stelfox HT, Ahmed SB, Khandwala F, Zygun D, Shahpori R, Laupland K. The epidemiology of intensive care unit-acquired hyponatraemia and hypernatraemia in medical-surgical intensive care units. *Crit Care* 2008; 12(6):R162.
- (3) Sakr Y, Rother S, Ferreira AM, Ewald C, Dunisch P, Riedemann N et al. Fluctuations in serum sodium level are associated with an increased risk of death in surgical ICU patients. *Crit Care Med* 2013; 41(1):133-142.
- (4) Darmon M, Diconne E, Souweine B, Ruckly S, Adrie C, Azoulay E et al. Prognostic consequences of borderline dysnatremia: pay attention to minimal serum sodium change. *Crit Care* 2013; 17(1):R12.
- (5) Funk GC, Lindner G, Druml W, Metnitz B, Schwarz C, Bauer P et al. Incidence and prognosis of dysnatremias present on ICU admission. *Intensive Care Med* 2010; 36(2):304-311.
- (6) Wald R, Jaber BL, Price LL, Upadhyay A, Madias NE, wa. Impact of hospital-associated hyponatremia on selected outcomes. *Arch Intern Med* 2010; 170(3):294-302.
- (7) DeVita MV, Gardenswartz MH, Konecky A, Zabetakis PM. Incidence and etiology of hyponatremia in an intensive care unit. *Clin Nephrol* 1990; 34(4):163-166.
- (8) Overgaard-Steensen C, Ring T. Clinical review: Practical approach to hyponatraemia and hypernatraemia in critically ill patients. *Crit Care* 2013; 17(1):206.
- (9) Lunoe M, Overgaard-Steensen C. Prevention of hospital-acquired hyponatraemia: individualised fluid therapy. *Acta Anaesthesiol Scand* 2015; 59(8):975-985.
- (10) Edelman IS, Leibman J, O'Meara MP, Birkenfeld LW. Interrelations between serum sodium concentration, serum osmolarity and total exchangeable sodium, total exchangeable potassium and total body water. *J Clin Invest* 1958; 37(9):1236-1256.
- (11) Rose BD. New approach to disturbances in the plasma sodium concentration. *Am J Med* 1986; 81(6):1033-1040.
- (12) Hillier TA, Abbott RD, Barrett EJ. Hyponatremia: evaluating the correction factor for hyperglycemia. *Am J Med* 1999; 106(4):399-403.

- (13) Nanda SK, Ray L, Dinakaran A. Agreement of arterial sodium and arterial potassium levels with venous sodium and venous potassium in patients admitted to intensive care unit. *J Clin Diagn Res* 2015; 9(2):BC28-BC30.
- (14) Spasovski G, Vanholder R, Allolio B, Annane D, Ball S, Bichet D et al. Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. *Eur J Endocrinol* 2014; 170(3):G1-G47.
- (15) National behandlingsvejledning: Hyponatriæmi. <http://endocrinology.dk/index.php/6-andre-endokrinologiske-sygdomme/2-hyponatriæmi> [2019 Available from: URL:<http://endocrinology.dk/index.php/6-andre-endokrinologiske-sygdomme/2-hyponatriæmi>]
- (16) Overgaard-Steensen C, Ring T. Disorders of Sodium and Water Balance. Critical Care Nephrology Third Edition. 2019.
- (17) Yessayan L, Yee J, Frinak S, Szamosfalvi B. Continuous Renal Replacement Therapy for the Management of Acid-Base and Electrolyte Imbalances in Acute Kidney Injury. *Adv Chronic Kidney Dis* 2016; 23(3):203-210.
- (18) Clayton JA, Le Jeune IR, Hall IP. Severe hyponatraemia in medical in-patients: aetiology, assessment and outcome. *QJM* 2006; 99(8):505-511.
- (19) Shapiro DS, Sonnenblick M, Galperin I, Melkonyan L, Munter G. Severe hyponatraemia in elderly hospitalized patients: prevalence, aetiology and outcome. *Intern Med J* 2010; 40(8):574-580.
- (20) Chung HM, Kluge R, Schrier RW, Anderson RJ. Clinical assessment of extracellular fluid volume in hyponatremia. *Am J Med* 1987; 83(5):905-908.
- (21) Moritz ML, Ayus JC. Maintenance Intravenous Fluids in Acutely Ill Patients. *N Engl J Med* 2015; 373(14):1350-1360.
- (22) Holliday MA, SEGAR WE. The maintenance need for water in parenteral fluid therapy. *Pediatrics* 1957; 19(5):823-832.
- (23) National Patient Safety Agency (NPSA). Hyponatraemia when administering intravenous infusions to children. 2007. 2019 Available from: URL:<http://www.nrls.npsa.nhs.uk/resources/?entryid45=59809>
- (24) Hospital-acquired acute hyponatremia: two reports of pediatric deaths. ISMPCanada Safety Bulletin. 9, 1-4. 2009.
- (25) Undlien A, Rytter M, Overgaard-Steensen C, Kristensen K, Pedersen JL, Johannesen J et al. [Intravenous fluid therapy in children]. *Ugeskr Laeger* 2019; 181(11).

- (26) Overgaard-Steensen C. Initial approach to the hyponatremic patient. *Acta Anaesthesiol Scand* 2011; 55(2):139-148.
- (27) Bernal W, Wendon J. Acute liver failure. *N Engl J Med* 2013; 369(26):2525-2534.