

Bedeutung und Abklärung der Hyponatriämie

Prof. Mirjam Christ-Crain
Endokrinologie
Universitätsspital Basel

Hyponatriämie – worum es geht

- Bedeutung der akuten symptomatischen Hyponatriämie
- Bedeutung der chronischen (meist «asymptomatischen») Hyponatriämie
- Abklärung der Hyponatriämie
- Abklärung speziell des SIADH

Hyponatriämie – Prävalenz

- Definition: Natrium $<135\text{mmol/L}$
- Häufigste Elektrolytstörung im Spital
 - milde Hyponatriämie (125-135mmol/L): **15-30%**
 - schwere Hyponatriämie ($<125\text{mmol/L}$): **2-5%**
- Abklärung: Häufige Ursache für Kopfschmerzen beim Ärzteteam



Akute vs chronische Hyponatriämie

- **Akute Hyponatriämie: <48 Stunden**
 - **Chronische Hyponatriämie: >48 Stunden**
- Einfluss auf Symptome!
(Fähigkeit des Gehirns zu adaptieren ist geringer wenn Hyponatriämie sich schnell entwickelt)

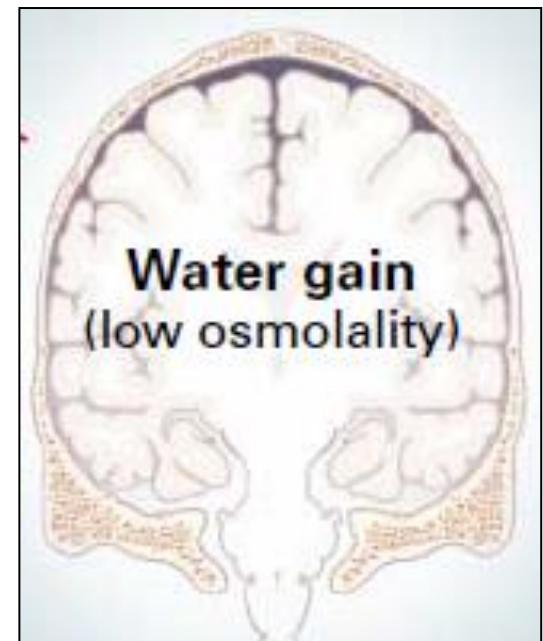
Hyponatriämie – worum es geht

- **Bedeutung der akuten symptomatischen Hyponatriämie**
- Bedeutung der chronischen (meist «asymptomatischen») Hyponatriämie
- Abklärung der Hyponatriämie
- Abklärung speziell des SIADH

Akute Hyponatriämie

Bedeutung und Symptome

- Abhängig von Schweregrad + Dynamik der Hyponatriämie!
-
- keine
 - Schwindel, Schwäche, Ataxie
 - Muskelkrämpfe
 - Kopfschmerzen
 - Übelkeit, Erbrechen
 - Krampfanfall
 - Lethargie, Unruhe, Verwirrtheit
 - Koma, Tod



Was sind schwere Symptome einer Hyponatriämie

Severity	Symptom
Moderately severe	Nausea without vomiting Confusion Headache
Severe	Vomiting Cardiorespiratory distress Abnormal and deep somnolence Seizures Coma (Glasgow Coma Scale ≤ 8)

Bedeutung und Symptome einer akuten Hyponatriämie



Kontroll Maus

Serum $[Na^+]$ = 137 mmol/L

Gleiche Maus, 10 min später

**Erhält einen Wasser Load
(10% ihres Gewichts)**

Serum $[Na^+]$ = 107 mmol/L

Bedeutung / Symptome einer akuten Hyponatriämie

Kontroll Maus: Natrium 137mmol/L

- Zeit zum Finden der Insel: 7 Sekunden



Maus mit akuter Hyponatriämie: 107mmol/L

- Zeit bis zum Finden der Insel: Failure (>2 min)



**Eine akut symptomatische Hyponatriämie
muss behandelt werden, um das Hirnödem zu
verhindern**

Hyponatriämie – worum es geht

- Bedeutung der akuten symptomatischen Hyponatriämie
- **Bedeutung der chronischen (meist «asymptomatischen») Hyponatriämie**
- Abklärung der Hyponatriämie
- Abklärung speziell des SIADH

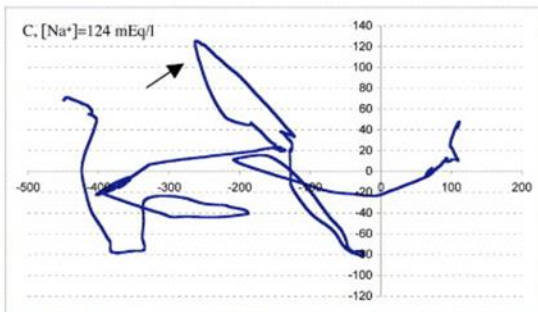
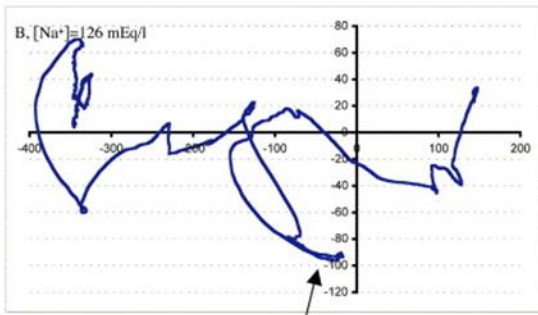
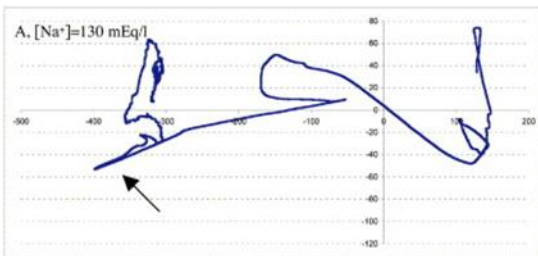
Symptome von chronischer («asymptomatischer») Hyponatriämie

Eine chronische Hyponatriämie ist assoziiert mit:

- Gangunsicherheit, Stürzen, Frakturen**
- eingeschränkter Kognition**
- erhöhter Morbidität und Mortalität**

Auswirkungen der chronischen Hyponaträmie

Gang & Stand

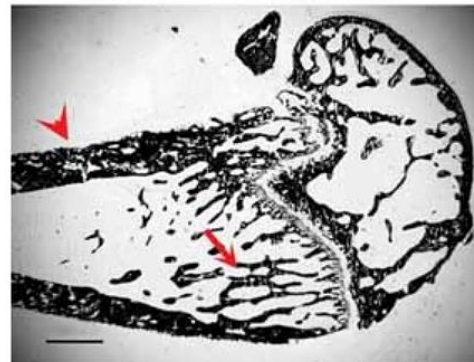


Neurocognition

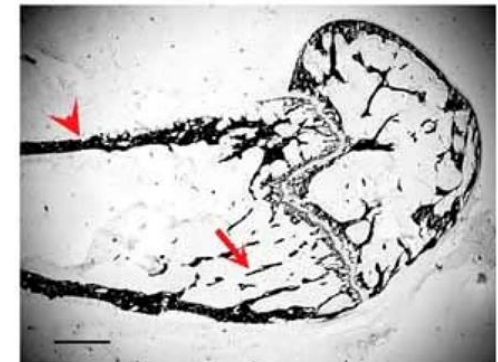


Knochen

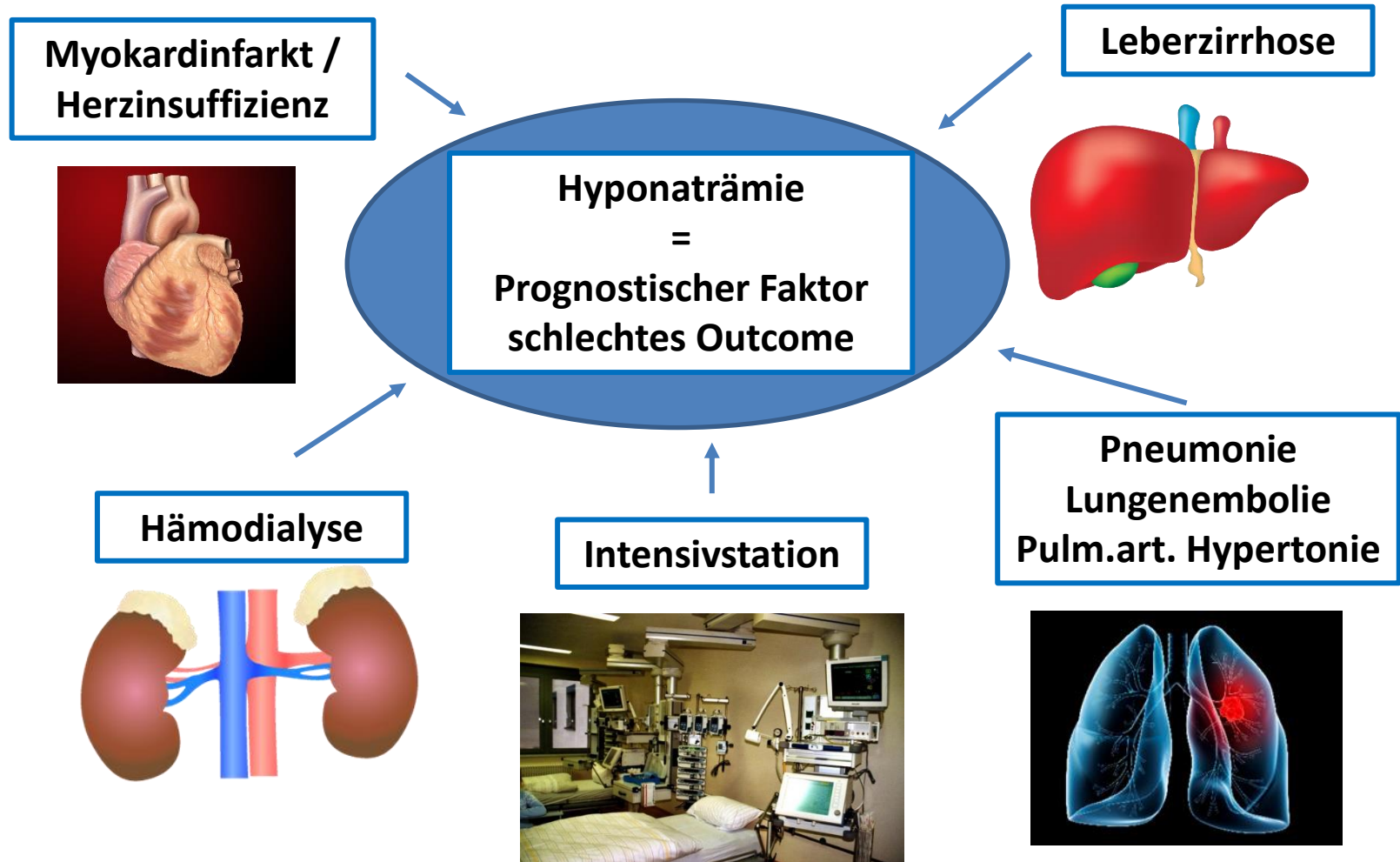
NORMONATREMIC
SOLID+DDAVP



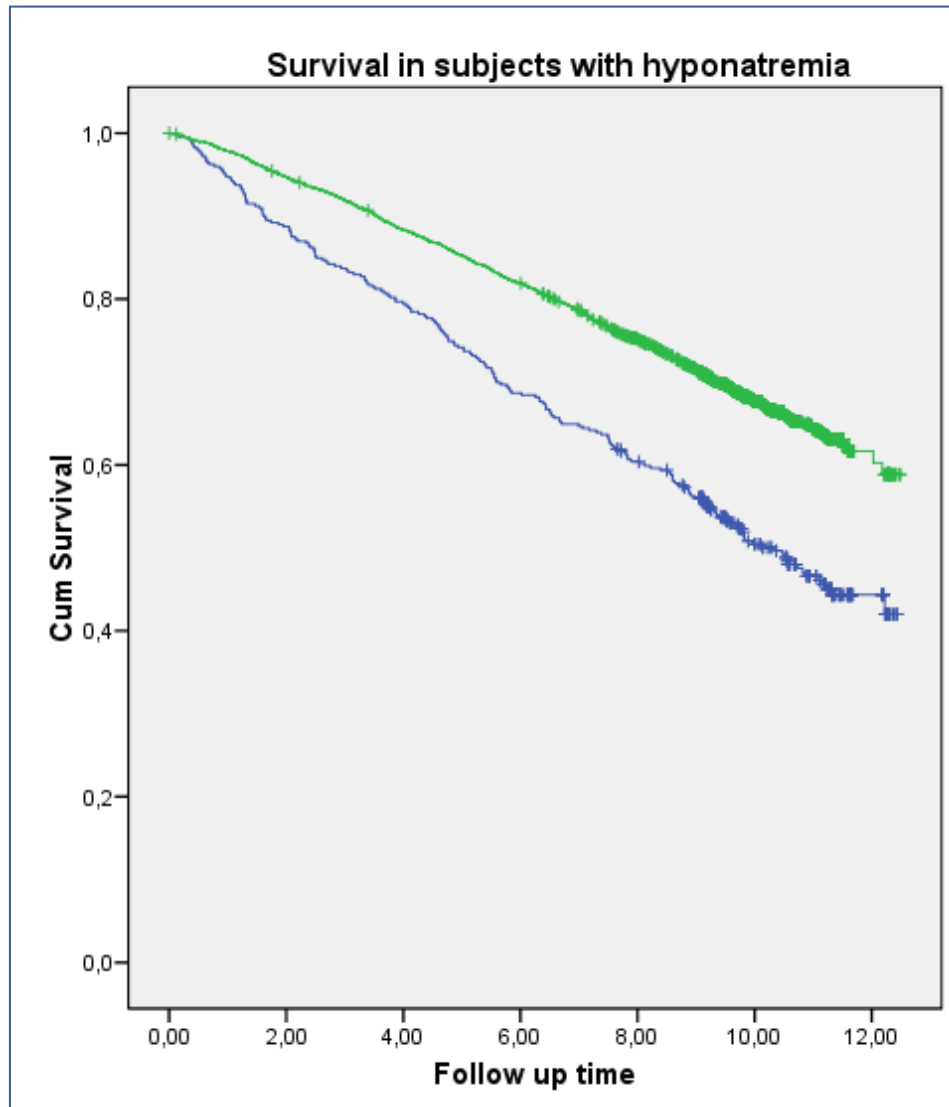
HYPONATREMIC
LIQUID+DDAVP



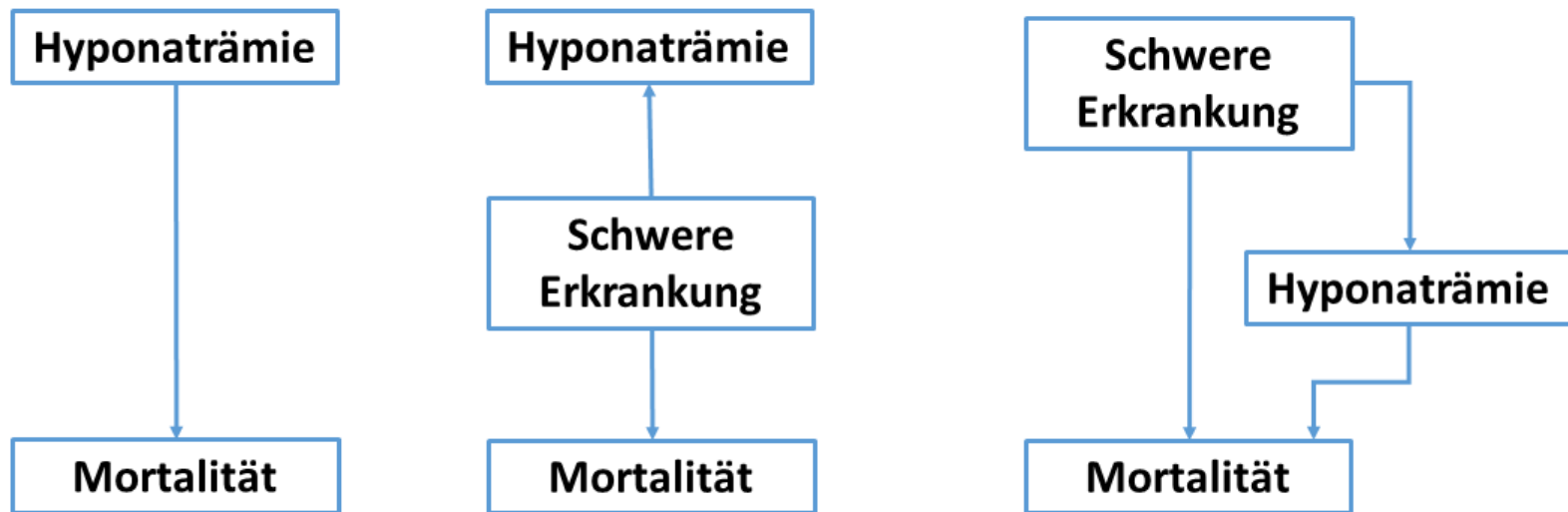
Auswirkungen der chronischen Hyponaträmie



Auswirkungen der chronischen Hyponatriämie – Mortalität

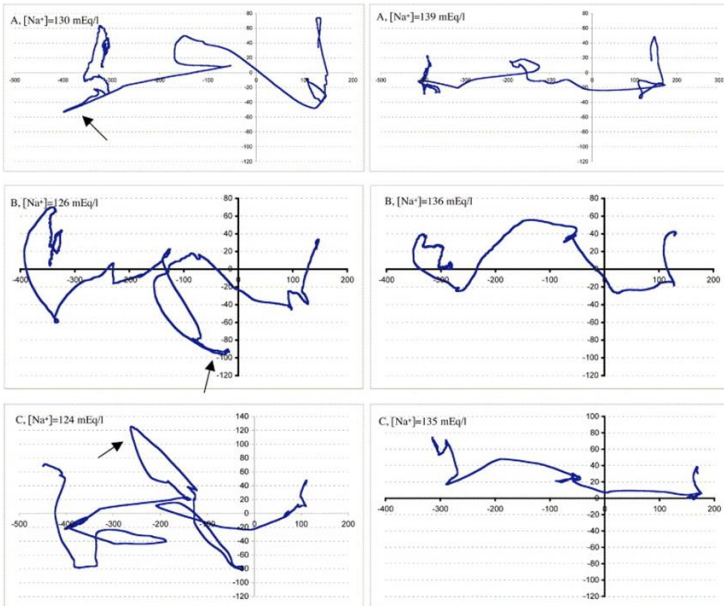


Hyponaträmie: Gretchen – Frage:



Sind die beschriebenen Symptome / Outcomes reversibel nach Natriumkorrektur?

Gang & Stand



Lebensqualität
Mentale
Gesundheit

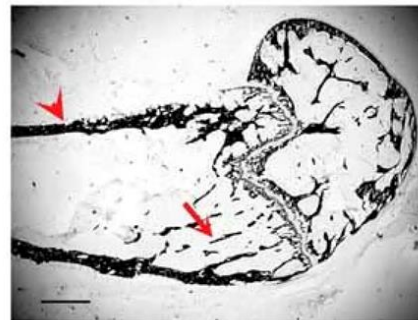


Neurocognition



Knochen

- S-Osteocalcin (Marker Knochenformation) ↑,
- U-Telopeptide-Kreatinine Ratio (Knochenresorptionsmarker) ↓



Effekte Hyponaträmie Korrektur: Mortalität und Rehospitalisation

	Pro	Contra
Donze et al: Retrospektive Kohortenstudie HI	30d Mortalität / Rehosp. Persistierende HN: 33.7% Korrigierte HN: 26.6% OR 1.45	

Effekte Hyponaträmie Korrektur: Mortalität und Rehospitalisation

	Pro	Contra
Donze et al: Retrospektive Kohortenstudie HI	30d Mortalität / Rehosp. Persistierende HN: 33.7% Korrigierte HN: 26.6% OR 1.45	
SALT-Trial: RCT Tolvaptan vs Placebo bei hyper- / eurolämer HN		30d Mortalität: Kein Unterschied Tolvaptan vs Placebo
EVERST: RCT Tolvaptan vs Placebo bei chron. HI:	Subgruppe HN < 130mmol/l: Reduktion cardiovasc. Morbidity / Mortalität	30d Mortalität / Rehosp: Kein Unterschied Tolvaptan vs Placebo
Wang et al: RCT Tolvaptan vs Placebo für 7 Tage dekomp. Zirrhose	6 Monate Mortalität: Persistierende HN: 76% Korrigierte HN: 19%	

Metaanalyse: Effekt einer Hyponaträmie Korrektur auf Mortalität

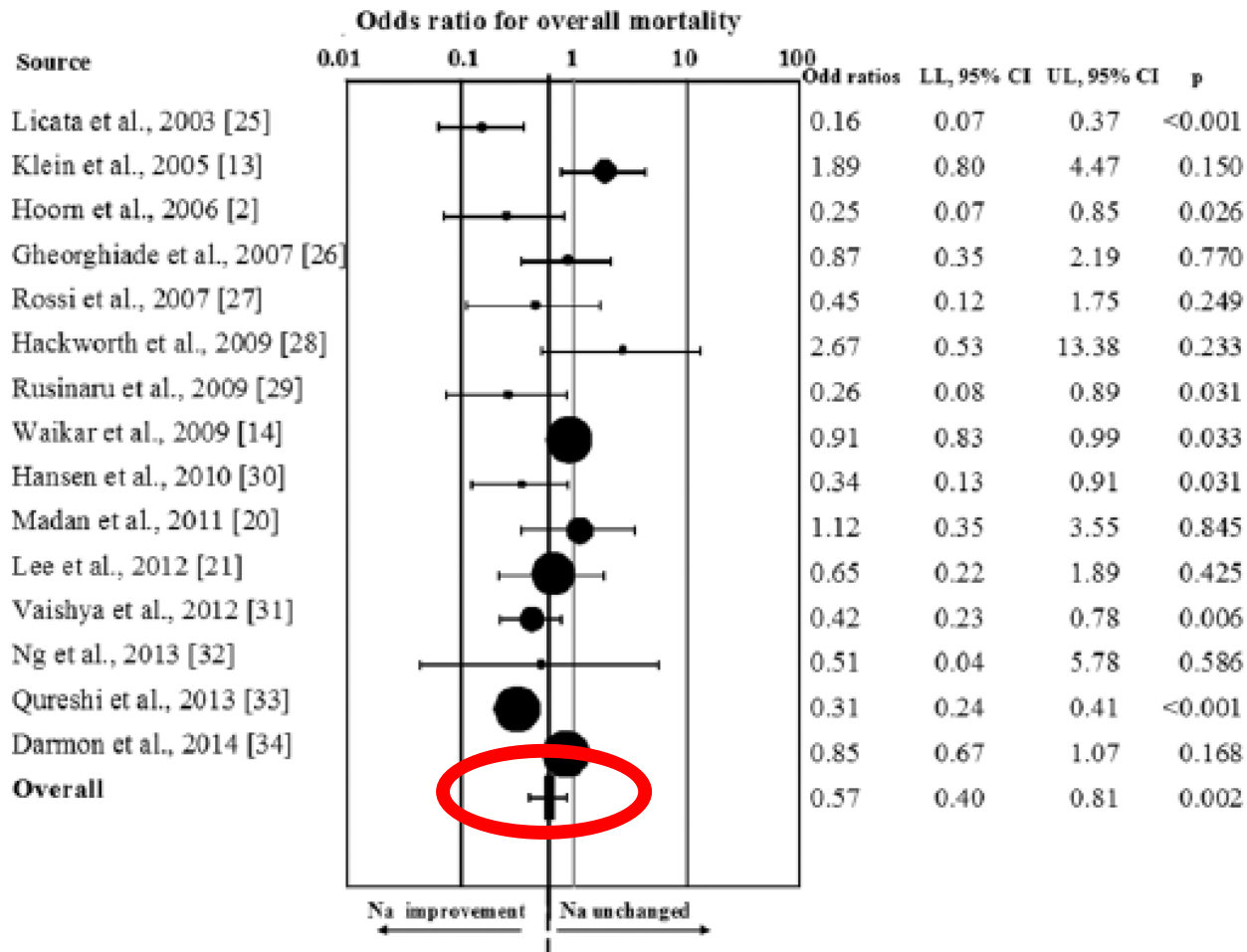


Fig 3. Odds ratio for overall mortality rate in patients with any increase of serum $[Na^+]$.

Zusammenfassung Bedeutung der chronischen Hyponaträmie

Chronische Hyponaträmie



30%
hospitalisierte
Patienten

Assoziierte Effekte Hyponaträmie



Benefit Korrektur Chronische Hyponaträmie



“Awareness” für Hyponatriämie

- **Hyponatriämie Register (225 Zentren in US und Europa):**
- Diagnostisches Procedere in nur 21% aller hyponatriämischen Patienten
- 17% mit diagnostischem Aufbereiten erhielten keine Therapie
- 80% der Patienten waren bei Austritt immer noch hyponatriämisch
- 50% mit einem Natriumspiegel von $<130\text{mmol/L}$



HIT Studie

Ziel: Vergleich von

- Gezielte Natrium-Korrektur
- Standardbehandlung

→ kombinierter Endpunkt **30 Tage Mortalität & Rehospitalisation**

Anzahl Patienten: 2050

Studienzentren

- 5 CH-Zentren (**Basel, Aarau, Luzern, St. Gallen, Liestal**)
- 2 NL-Zentren (**Rotterdam, Nieuwegein**)

**Eine chronische Hyponatriämie macht oft
wenig bis keine (?) Symptome.
Ob eine Korrektur die Symptome verbessert ist
nicht gut untersucht**

Hyponatriämie – worum es geht

- Bedeutung der akuten symptomatischen Hyponatriämie
- Bedeutung der chronischen (meist «asymptomatischen») Hyponatriämie
- **Abklärung der Hyponatriämie**
- **Abklärung speziell des SIADH**

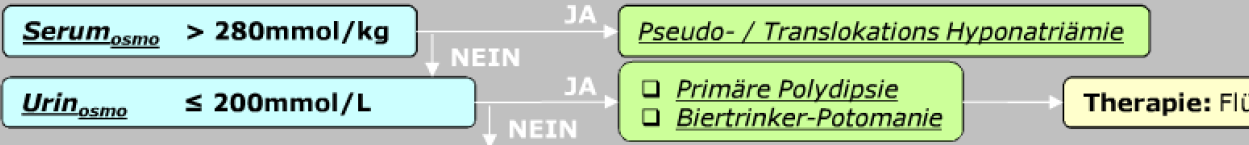
Hyponatriämie

[European Journal of E



Bei **schwerwiegender Symptomatik** → Therapie mit **3% NaCl** / ad ICU

Abnahme Diagnostik: **Serum-Osmo; Urin-Osmo, -Natrium, -Kreatinin, -Harnstoff**



Weitere Beurteilung gemäss **Gesamtbild** Anamnese, Klinik und Labor:

Hypervolämie (EZV ↑)

Mögliche Ursachen:

- Herzinsuffizienz
- Leberzirrhose, *Aszites*
- Nephrotisches Syndrom, terminale Niereninsuffizienz

Hypovolämie (EZV ↓)

Mögliche Ursachen:

- Diarrhoe / Vomitus*
- Verlust in 3. Raum
- Diuretika
- Nebenniereninsuffizienz

Euvolämie (EZV ≈)

Mögliche Ursachen:

- SIADH**
- Nebenniereninsuffizienz
- Hypothyreose
- Diuretika

Hinweise Labor:

- Urin-Na ≤ 30mmol/l (ausser Diuretika)**

Hinweise Labor, ggf. Ultraschall

- Krea / Harnstoff / Hämatokrit ↑
- Prärenale *Niereninsuffizienz*
- U-Na ≤ 30** (ausser Diuretika, NNI)

Charakteristika Labor für **SIADH**:

- tief-normale Serum-Harnstoff / -Harnsäure
- Urin-Na >40mmol/l, *Urin-Osmo* >200mmol/kg
- FE-Na >0.5%, FE-Hst >35%, FE-Hsre >12%
- Bedingt normale Schilddrüsen- / Cortisolwerte

Therapie

- Behandlung Ursache
- Flüssigkeitsrestriktion

Therapie

- 0.9% NaCl 2-3L/d
- Behandlung Ursache

Therapie SIADH

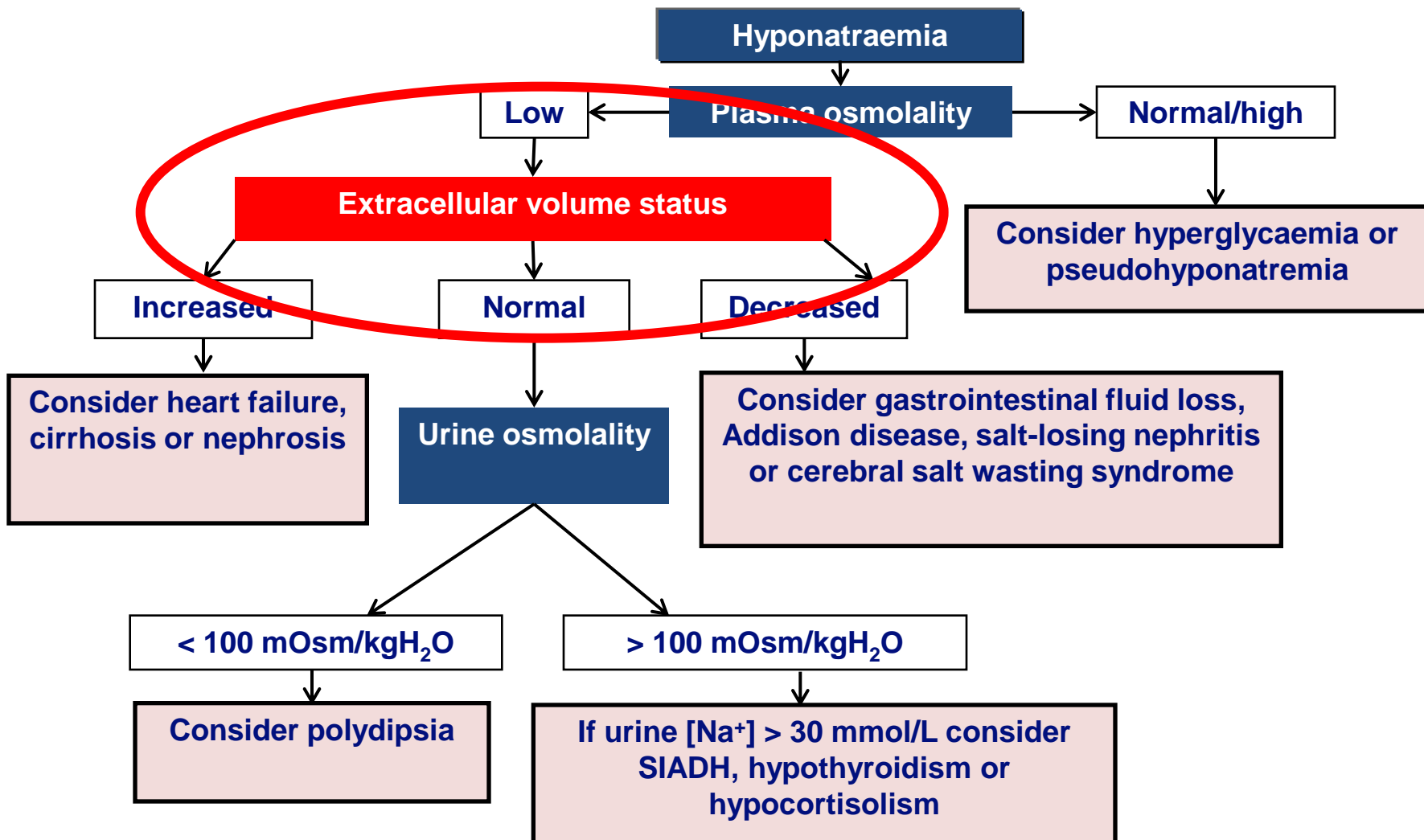
Kalkulator



CAVE: engmaschige Na-Kontrollen!

- Korrekturrate: max 10mmol/24h** oder **18mmol/48h** (Gefahr osmotische Demyelinisierung)
- Anpassung / Re-Evaluation Diagnose und Therapie gemäss Veränderung Natriumspiegel:
 - Na-Abfall unter Infusion 0.9% NaCl: DD *SIADH*
 - fehlender Na-Anstieg unter Flüssigkeitsrestriktion: DD hypovolämie Hyponatriämie

Frühere klinische Algorithmen: Evaluation des Volumenstatus sehr wichtig



Diagnostische Zuverlässigkeit des Volumenstatus

Physical Finding	Source, y	Grade of Study	Definition of Abnormal Finding	Sensitivity, %	Specificity, %	Positive LR (95% CI)	Negative LR (95% CI)
Postural vital signs	Johnson et al, ³⁵ 1995	C	Pulse increment >30 beats/min	43	75	1.7 (0.7-4.0)	0.8 (0.5-1.3)
	Johnson et al, ³⁵ 1995	C	Postural hypotension (systolic blood pressure decline >20 mm Hg)	29	81	1.5 (0.5-4.6)	0.9 (0.6-1.3)
Skin, eyes, and mucous membranes	Eaton et al, ³³ 1994	A	Dry axilla	50	82	2.8 (1.4-5.4)	0.6 (0.4-1.0)
	Gross et al, ³⁴ 1992	B	Mucous membranes of mouth and nose dry	85	58	2.0 (1.0-4.0)	0.3 (0.1-0.6)
	Gross et al, ³⁴ 1992	B	Tongue dry	59	73	2.1 (0.8-5.8)	0.6 (0.3-1.0)
	Gross et al, ³⁴ 1992	B	Longitudinal furrows on tongue	85	58	2.0 (1.0-4.0)	0.3 (0.1-0.6)
	Gross et al, ³⁴ 1992	B	Sunken eyes	62	82	3.4 (1.0-12.2)	0.5 (0.3-0.7)
Neurological findings	Gross et al, ³⁴ 1992	B	Confusion present	57	73	2.1 (0.8-5.7)	0.6 (0.4-1.0)
	Gross et al, ³⁴ 1992	B	Upper or lower extremity weakness present	43	82	2.3 (0.6-8.6)	0.7 (0.5-1.0)
	Gross et al, ³⁴ 1992	B	Speech not clear or expressive	56	82	3.1 (0.9-11.1)	0.5 (0.4-0.8)
Capillary refill time	Schriger and Baraff, ³⁶ 1991	C	Capillary refill time greater than age- and sex-specific upper normal limit (see "Results")	34	95	6.9 (3.2-14.9)	0.7 (0.5-0.9)

Diagnostische Zuverlässigkeit der klinischen Untersuchung

121 konsekutive Patienten mit Natrium $<130\text{mmol/L}$

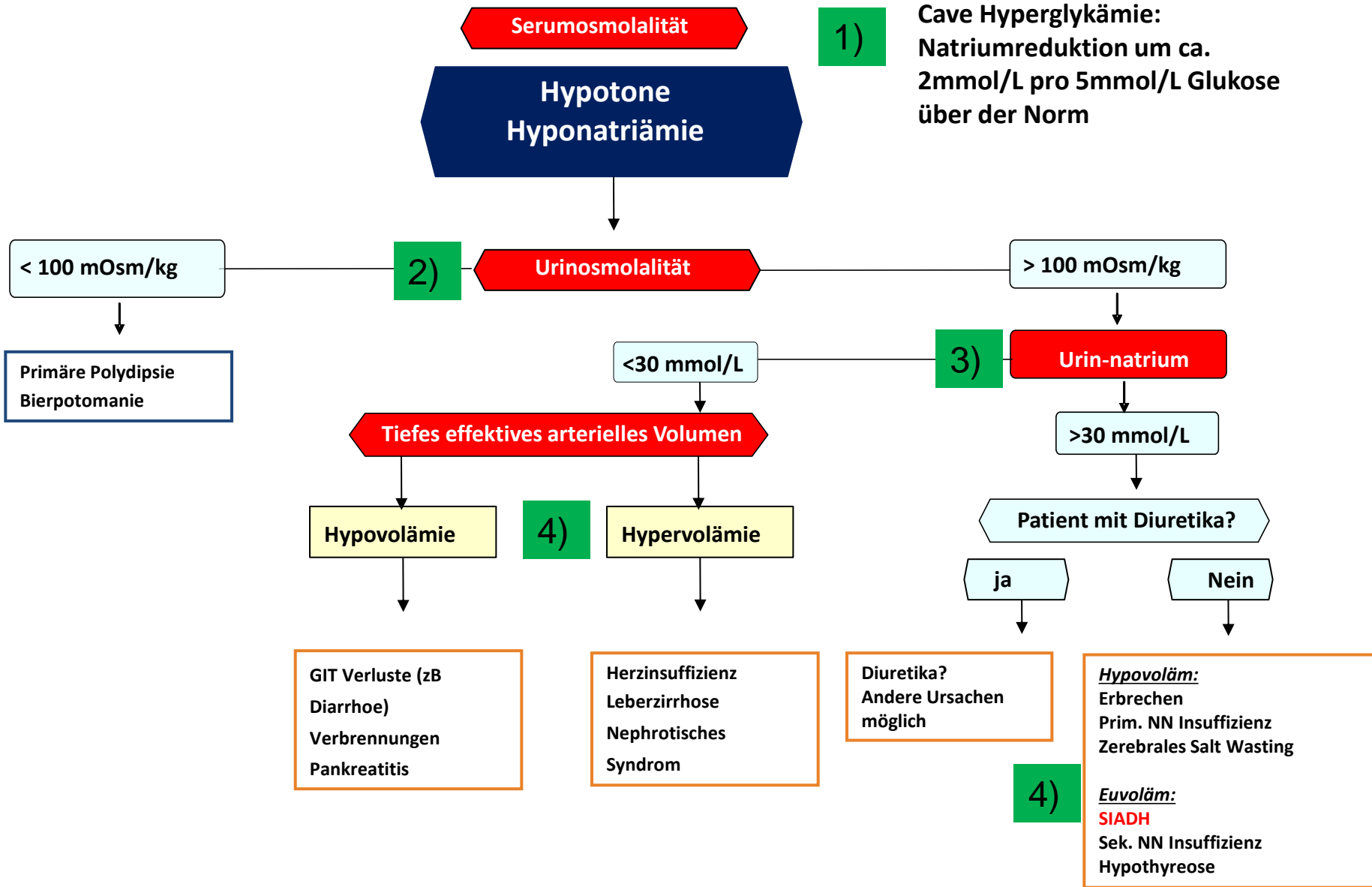
Erfahrener OA: korrekte Diagnose in **32%**

Unerfahrener AA + Algorithmus

(Volumenstatus, Serum- und Urinosmo, Urin-Natrium):
korrekte Diagnose in **71%**

Algorithmus statt Volumenstatus **FE Harnsäure:** korrekte
Diagnose in **95%**

Abklärungsalgorithmus Hyponatriämie



SIADH – Erste Beschreibung durch Schwartz & Bartter 1957

William B. Schwartz



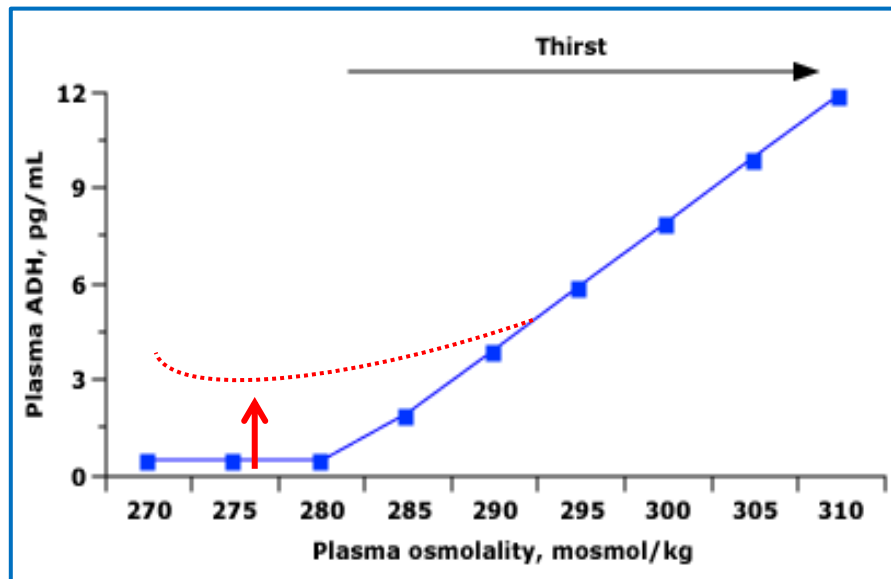
Frederic C. Bartter

Der Index Fall:

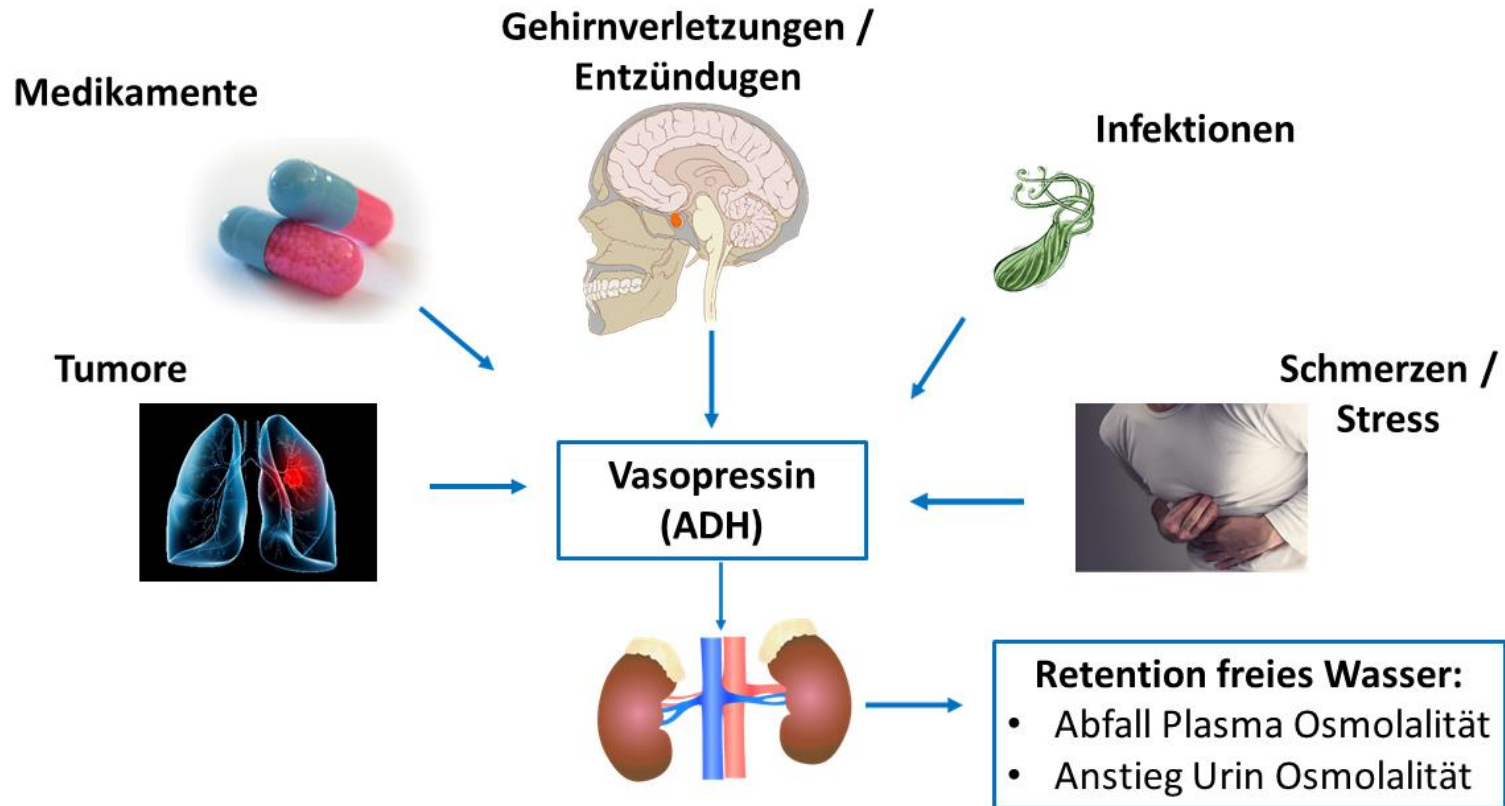
- **Patient mit Bronchuscarzinom**
- **Unerklärte schwere Hyponatriämie (103 bis 136mmol/l)**
- **Salzverlust im Urin**
- **BP, HR und Volumenstatus normal**
- **normale adrenale Funktion, normale Schilddrüsenfunktion**

SIADH – Sndrome of Inappropriate ADH secretion

- Ausbleiben einer adäquaten ADH-Suppression
→ H₂O-Retention → **Hyponatriämie, Hypoosmolalität**



Ursachen des SIADH



Diagnose des SIADH

- **essentiell:**

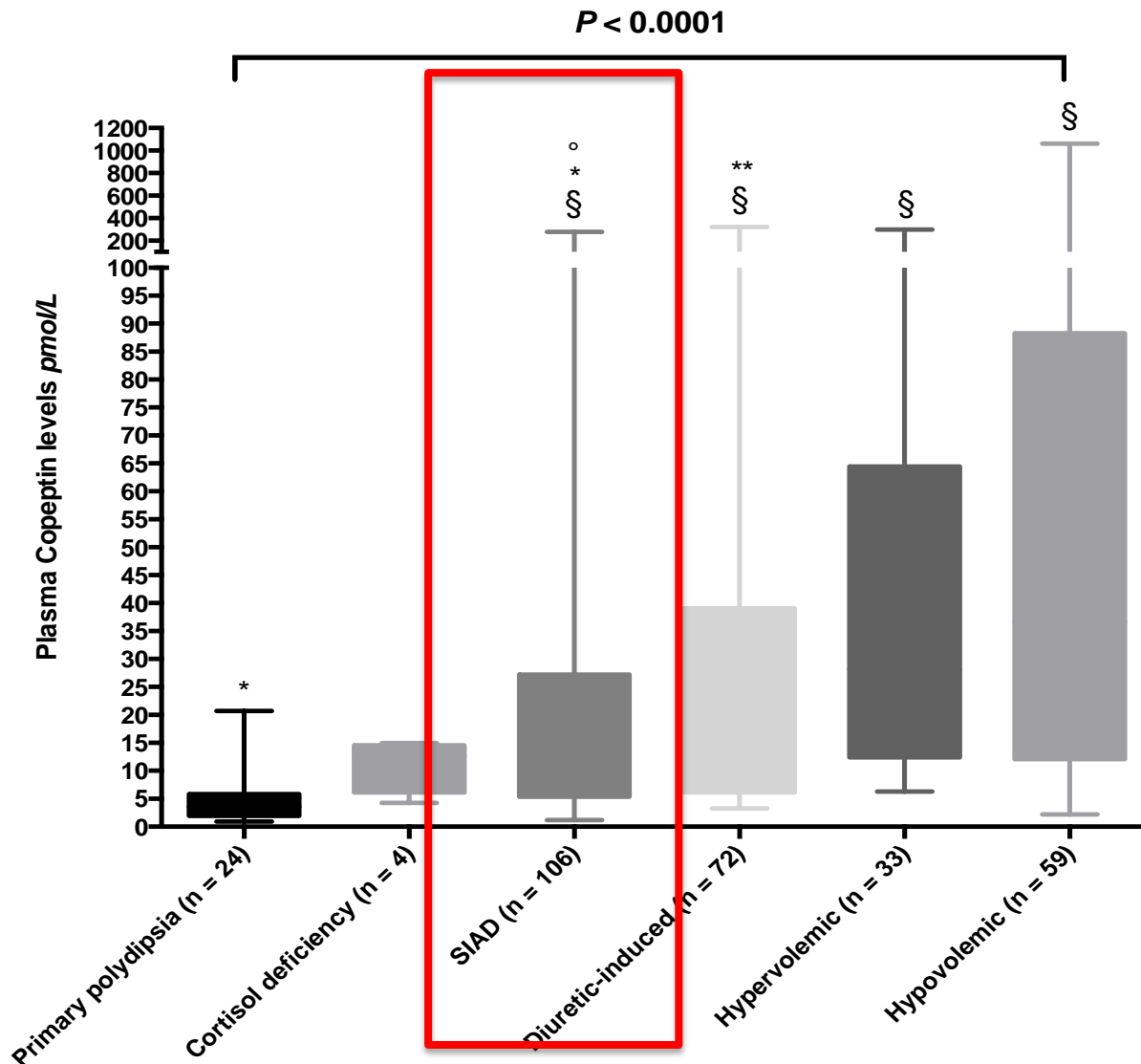
- **↓S-Na, ↓S-Osmo**
- **U-Osmo >100**
- **klinisch Euvolämie**
 - keine Ödeme, kein Aszites
 - keine Orthostase, keine Tachykardie, keine sonstigen Zeichen einer Dehydratation
- **U-Na >30**
- **normale Schilddrüsen- + Nebennieren-Funktion**

- **zusätzlich:**

- ↓Harnsäure
- ↓Harnstoff
- Akzentuierung der Hyponatriämie unter 0.9% NaCl-Infusion
- Regredienz der Hyponatriämie unter Flüssigkeits-Restriktion

Messung von AVP / Copeptin?

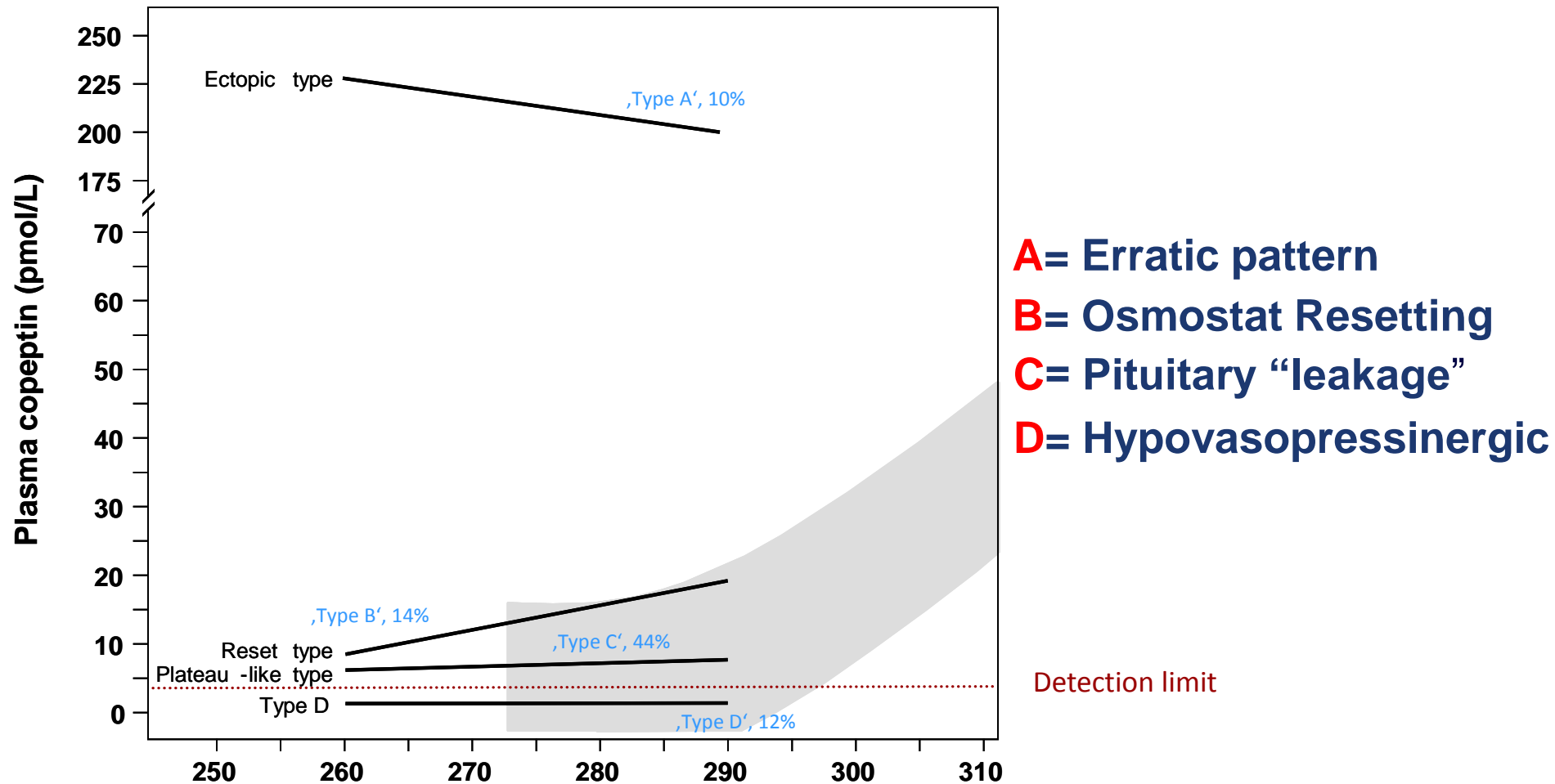
Copeptinspiegel bei verschiedenen Aetiologien der Hyponatriämie



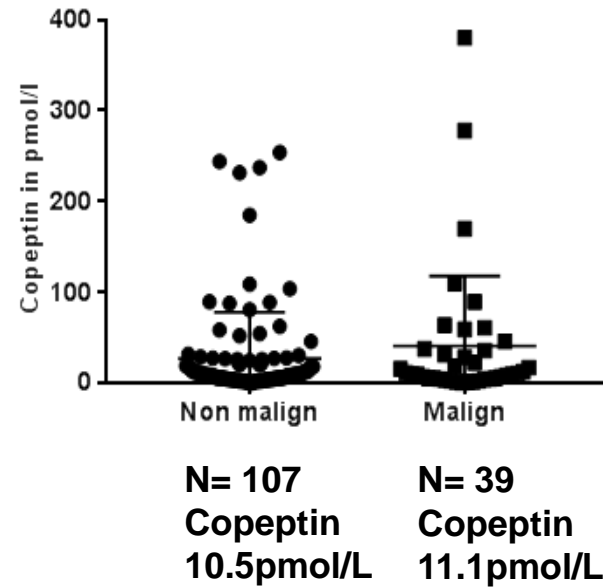
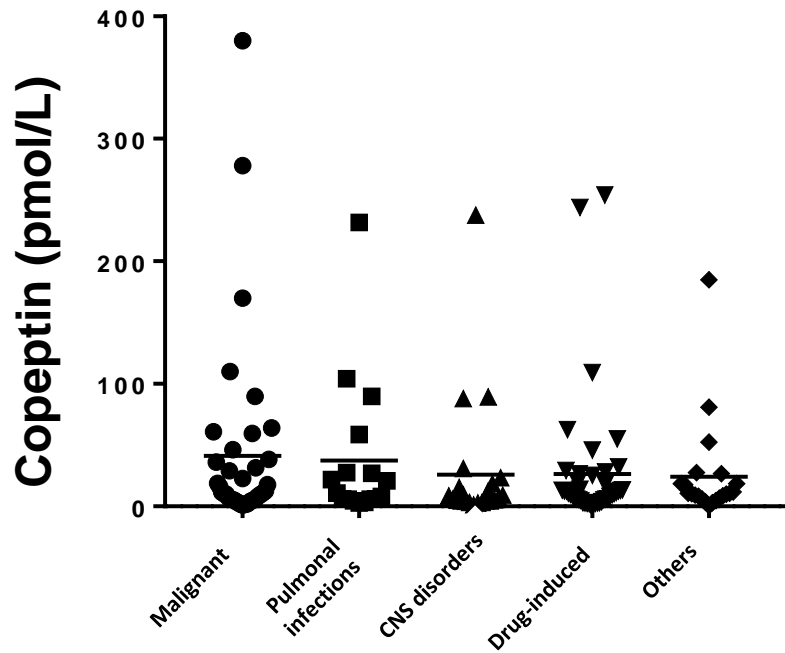
**Copeptin/Urinnatrium
von 0.3:
Sensitivität 61%
Spezifität 60%**

Copeptin bei den verschiedenen SIADH Typen

Analysis of plasma copeptin levels in response to osmotic saline stimulation in 50 SIADH patients in comparison to physiologic osmotic copeptin regulation in 68 healthy control subjects



Copeptin zur Unterscheidung von malignem versus nicht-malignem SIADH?



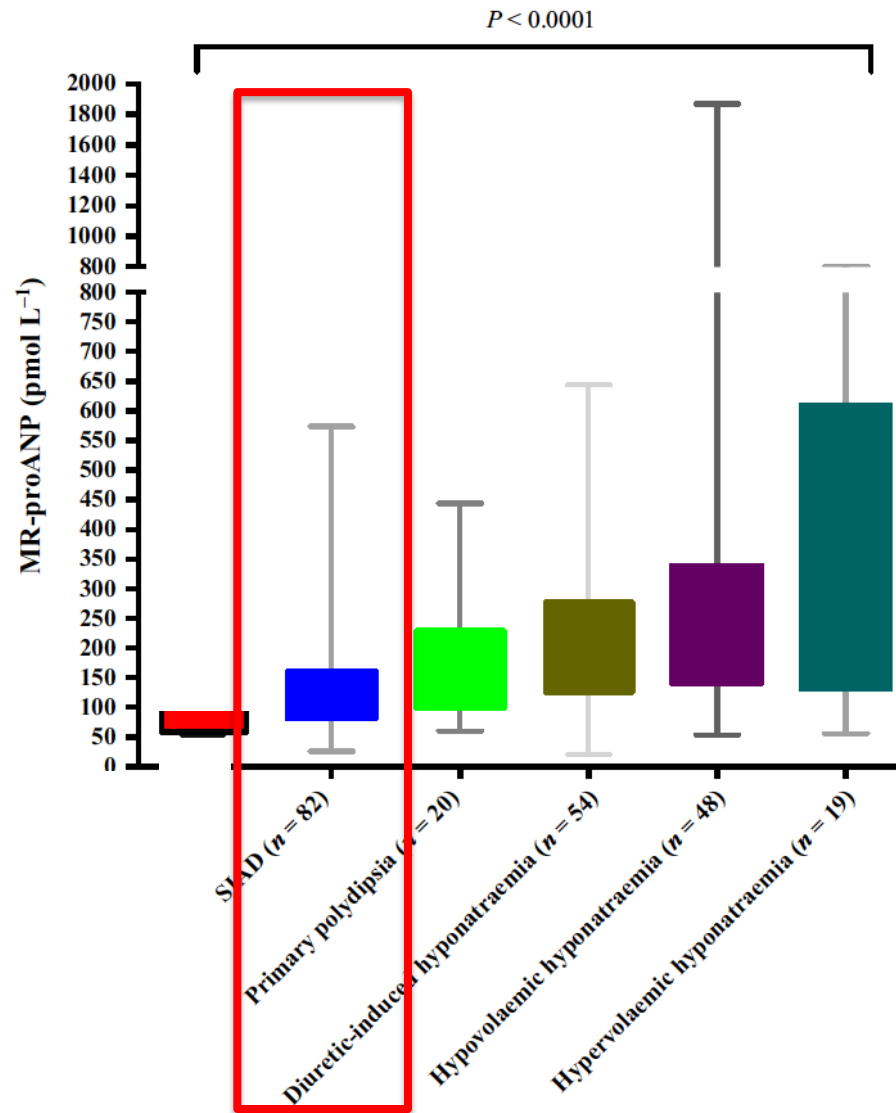
Aetiologie des SIADH

Diagnose Hyponatriämie - Take home message

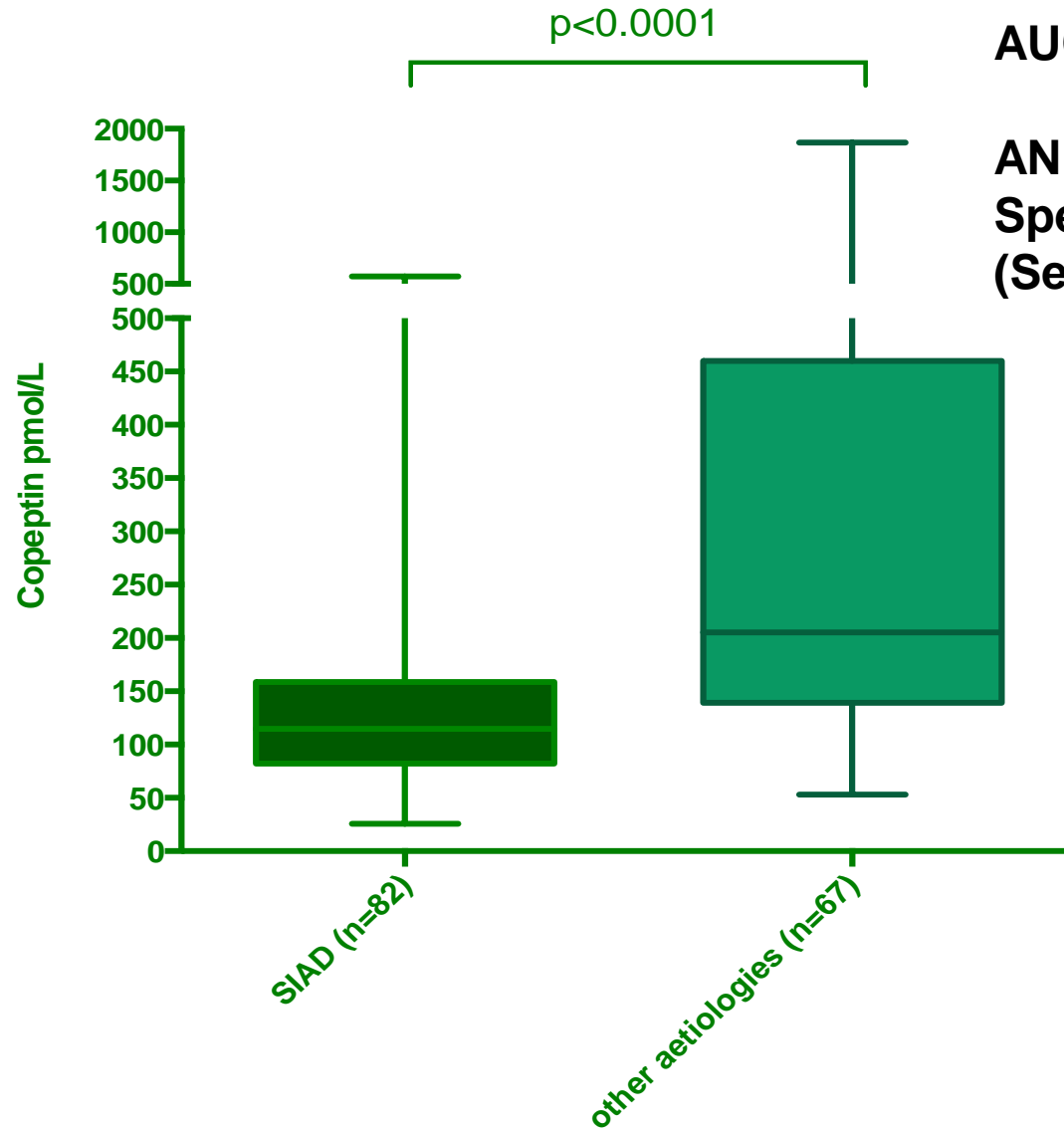
- 4 wichtige Parameter:
 - 1) Serumosmo (hypertone vs hypotone Hyponatriämie)
 - 2) Urinosmo (intakte vs pathologische AVP Suppression)
 - 3) Urin Natrium
 - 4) Volumenstatus
- Diagnose SIADH: Klassische diagnostische Kriterien:
 - Serum Osmo <275 (270)**
 - Urin Osmo >100**
 - Euvolämie**
 - Urin Natrium >30**
 - NN Insuffizienz und Hypothyreose ausgeschlossen**
(Fraktionierte Harnsäure Exkretion > 12%)
 - Messung von Copeptin nicht hilfreich**



MR-proANP für die Differentialdiagnose der Hyponatriämie?



ANP zur DD von SIADH und anderen Aetiologien



AUC 0.77 (95%CI: 0.69-0.84)

ANP of <math>< 100</math> pmol/L:
Specificity: 91% to diagnose SIADH
(Sensitivity of 35%)

Bedeutung der Hyponatriämie

– take home message

- Akute Hyponatriämie: akute Symptome**
- Schweregrad der Symptome von Dynamik der Entwicklung abhängig**

- Chronische Hyponatriämien: oft unspezifische Symptome**
- Leicht erniedrigtes Natrium oft übersehen, nicht nachverfolgt, nicht therapiert**
- Symptome verbessern sich teilweise mit Korrektur des Natriums (?)**

Metaanalyse: Effekt einer Hyponaträmie Korrektur auf Mortalität

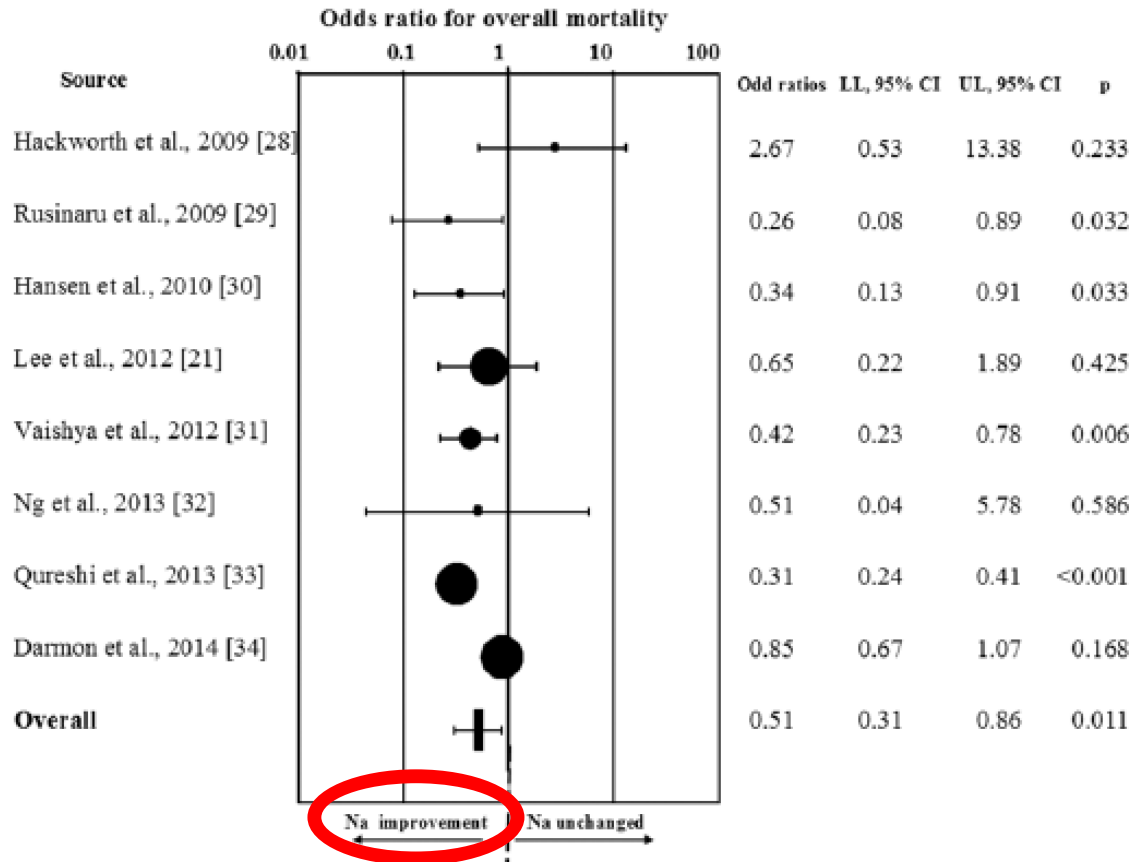


Fig 4. Odds ratio for overall mortality rate in patients from studies in which a threshold for serum $[Na^+]$ improvement >130 mmol/L was reported.

doi:10.1371/journal.pone.0124105.g004

!