

## Natriumbikarbonat: pH-sminke eller gavnlig effekt?

### The BICAR-ICU trial

**Introduktion:** Metabolisk acidose er hyppigt fund hos patienter indlagt på intensiv afdeling, dette især i form af laktacidose ved patienter med sepsis eller andet cirkulatorisk svigt. Korrektion af den lave pH med infusion af natriumbikarbonat er omdiskuteret og der er kun sparsom evidens på området.

Formålet med the BICAR-ICU trial var at undersøge effekten af bikarbonat-substitution på mortalitet og organsvigt hos patienter med isoleret metabolisk acidose og  $\text{pH} \leq 7,20$  inden for 48 timer efter indlæggelse på intensiv afdeling.

**Metode:** Klinisk, pragmatisk, open-label, randomiseret multicenterstudie (26 franske intensive afdelinger).

*Inklusionskriterier:* Alder  $\geq 18$  år;  $\leq 48$  timer siden indlæggelsen på intensiv afdeling; acidose med  $\text{pH} \leq 7,20$ ,  $\text{PaCO}_2 \leq 6$  kPa og p-Natriumbikarbonat  $\leq 20$  mmol/L; og SOFA-score  $\geq 4$  eller s-laktat  $\geq 2$  mmol/L.

*Eksklusionskriterier:* Beviseligt gastrointestinalt eller renalt natriumbikarbonattab (volumentab  $\geq 1500$  ml); ketoacidose; forgiftning med exogene syrer (methanol, acetylsalicylsyre etc.); med flere.

*Intervention:* Natriumbicarbonatinfusion (4,2%) til  $\text{pH} \geq 7,30$  (max. 1000 mL i de første 24 timer) under intensivindlæggelsen indtil 28 dage efter randomisering.

*Kontrolgruppe:* Ingen natriumbicarbonatinfusion.

*Primært endepunkt:* 28 dages mortalitet eller tilstedeværelse af mindst ét organsvigt på dag 7 (kombineret endepunkt).

*Sekundære endepunkter:* Dage i live uden livsunderstøttende behandling (dialyse, mekanisk ventilation og vasopressorbehandling); SOFA-score dag 1, dag 2 og dag 7; og ICU length-of-stay blandt andre.

**Resultater:** 400 patienter blev randomiseret, hvoraf 11 patienter blev ekskluderet grundet negativt samtykke, hvorfor 389 patienter blev inkluderet i intention-to-treat analysen: 194 patienter i kontrolgruppen og 195 patienter i interventionsgruppen.

Laktacidose var hyppig idet mean s-laktat var 5,3 mmol/L (SD: 3,4-9,0 mmol/L) og 6,3 mmol/L (SD: 3,6-9,7 mmol/L) i hhv. kontrol- og interventionsgruppen ved baseline (78% og 86% af patienterne havde laktat  $\geq 2$  mmol/L). 238 (61%) af patienterne havde sepsis. En a-priori-definerede subgruppe af patienter med akut nyresvigt (AKIN 2-3) udgjorde 182 patienter (47%; 90 patienter i kontrolgruppen, 92 patienter i interventionsgruppen).

Interventionsgruppen modtog median 500 mL (IQR: 250-750 mL) natriumbicarbonat i løbet af de første 24 timer. Kontrolgruppen modtog median 0 mL (IQR: 0-0 mL) i løbet af de første 24 timer, men der var 24% af patienterne i denne gruppe, der modtog bikarbonatinfusion i interventionsperioden, på trods af at dette repræsenterede et protokolbrud.

Antallet af patienter med det primære kombinerede endepunkt var: 138 (71%) i kontrolgruppen og 128 (66%) i interventionsgruppen, absolut risikodifference: -5,5 (95% CI: -15,2 til 4,2),  $p = 0,24$ . 28-dages mortaliteten var: 104 (54%) i kontrolgruppen og 87 (45%) i interventionsgruppen, absolut risikodifference: -9,0 (-19,4 til 1,4),  $p = 0,07$ .

I den a-priori definerede subgruppe af patienter med akut nyresvigt (AKIN 2-3) var antallet af patienter med det primære kombinerede endepunkt: 74/90 (82%) i kontrolgruppen og 64/92 (70%) i interventionsgruppen, absolut risikodifference: -12,3 (-26,0 til -0,1),  $p = 0,046$ . 28-dages mortaliteten var her: 57/90 (63%) og 42/92 (46%), absolut risikodifference: -17,7 (-33,0 til -2,3),  $p = 0,017$ .

**Diskussion:** Forsøget repræsenterer den første store randomiserede kontrollerede undersøgelse af natriumbikarbonats effekt ved metabolisk acidose på intensiv afdeling. Tidligere patofysiologiske undersøgelser i form af cross-over studier<sup>1,2</sup> har ikke vist effekt på hæmodynamiske parametre eller på brugen af vasopressorer, hvorfor bikarbonatinfusion generelt ikke har været anbefalet. I den seneste survival sepsis kampagne frarådes natriumbikarbonatinfusion ved laktatacidose med  $\text{pH} \geq 7,15$  (svag rekommandation)<sup>3</sup>. Den egentlige effekt på relevante hårde kliniske endepunkter er dog ikke tidligere undersøgt, ej heller hos patienter med akut nyreinsufficiens<sup>4</sup>.

Der fandtes ingen effekt af interventionen på det primære outcome i den samlede population. Der er en trend imod en positiv effekt, men hvis man trækker patienterne med akut nyreinsufficiens (AKIN 2-3) fra den samlede kohorte, så er der præcis 64 patienter tilbage med det primære kombinerede endepunkt i begge grupper ( $138 - 74 = 64$  events og  $128 - 64 = 64$  events). Altså absolut ingen effekt af interventionen, hvorfor forskellen i punkt-estimatet i den samlede population udelukkende synes at bero på effekten i AKIN 2-3 subgruppen, en positiv effekt bør derfor kun påregnes her. I denne subgruppe fandtes der signifikant positiv effekt af interventionen, både på det kombinerede endepunkt og på mortalitet i sig selv. Det skal dog bemærkes, at da powerberegningen selvsagt ikke er lavet efter subpopulationen, er forsøget i sig selv ikke dimensioneret til at vise en forskel her. En del af årsagen til at der så alligevel findes et signifikant udfald er, at forsøget endte ud med en markant større andel af patienter med det primære outcome i kontrolgruppen end estimeret i powerberegningen (estimeret: 45%, udfald: 71%). Samlet set må man derfor regne risikoen for en type 1 fejl her for øget, altså at der kan være tale om et tilfældigt fund (falsk positiv). Efterprøvning i større forsøg, i populationer med samtidig akut nyreinsufficiens og metabolisk acidose, synes derfor hensigtsmæssigt, hvilket også pointeres af forfatterne selv. Dette ændrer dog ikke på, at den påviste effekt er fundet i det hidtil eneste randomiserede forsøg med relevante kliniske endepunkter på området, hvorfor det må regnes for bedste evidens for nuværende.

**Konklusion:** The BICAR-ICU trial understøtter ikke infusion af natriumbikarbonat til alle intensivpatienter med isoleret metabolisk acidose. Til gengæld antyder det at natriumbikarbonatinfusion reducerer varigheden af organsvigt og bedrer overlevelsen hos patienter med isoleret metabolisk acidose ( $\text{pH} \leq 7,20$ ) og samtidig nyreinsufficiens (AKIN 2-3) ved indlæggelsen ( $\leq 48$  timer) på intensiv afdeling.

**Reference:** Lancet. 2018 Jul 7;392(10141):31-40. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31080-8. Epub 2018 Jun 14.

[Link til Pubmed](#)

PMID: 29910040

Forfattere: Olav L. Schjørring og Asger Granfeldt

1. Cooper DJ, Walley KR, Wiggs BR, Russell JA. Bicarbonate does not improve hemodynamics in critically ill patients who have lactic acidosis. A prospective, controlled clinical study. *Ann Intern Med.* 1990;112(7):492-498.

2. Mathieu D, Neviere R, Billard V, Fleyfel M, Wattel F. Effects of bicarbonate therapy on hemodynamics and tissue oxygenation in patients with lactic acidosis: A prospective, controlled clinical study. *Crit Care Med.* 1991;19(11):1352-1356.
3. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Crit Care Med.* 2017;45(3):486-552.
4. Hewitt J, Uniacke M, Hansi NK, Venkat-Raman G, McCarthy K. Sodium bicarbonate supplements for treating acute kidney injury. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;(6):CD009204. doi(6):CD009204.