

自治医大さいたま医療センター 集中治療部 Journal Club

“BICAR-ICU trial”

2018.07.31

担当 渡邊誠之



*Department of Anesthesiology and Critical Care Medicine
Jichi Medical University, Saitama Medical Center*



Clinical Question

- 代謝性アシドーシスに対する炭酸水素ナトリウムの投与は意味があるのか？

今回の論文

Sodium bicarbonate therapy for patients with severe metabolic acidaemia in the intensive care unit (BICAR-ICU): a multicentre, open-label, randomised controlled, phase 3 trial

*Samir Jaber, Catherine Paugam, Emmanuel Futier, Jean-Yves Lefrant, Sigismond Lasocki, Thomas Lescot, Julien Pottecher, Alexandre Demoule, Martine Ferrandière, Karim Asehnoune, Jean Dellamonica, Lionel Velly, Paër-Sélim Abback, Audrey de Jong, Vincent Brunot, Fouad Belafia, Antoine Roquilly, Gérald Chanques, Laurent Muller, Jean-Michel Constantin, Helena Bertet, Kada Klouche, Nicolas Molinari, Boris Jung, for the BICAR-ICU Study Group**

www.thelancet.com Vol 392 July 7, 2018

Introduction- 評価

- わかっていること

(1)急性アシデミアはcritical illの患者では14-42%程度の頻度で認める。

(2)pH<7.2でのアシデミア遷延は、予後の増悪に繋がる。

(3)アシデミアの治療として、人工呼吸器や透析の導入、重炭酸の投与が行われる。

Introduction - 評価

- わかっていないこと

(1)ICU患者における重炭酸の投与に関しては、contraversial。

→少数の後ろ向きや観察での研究で、効果を示す結果、示さない結果が報告されている。

(2)是正すべきpHの目標もはっきりしていない。

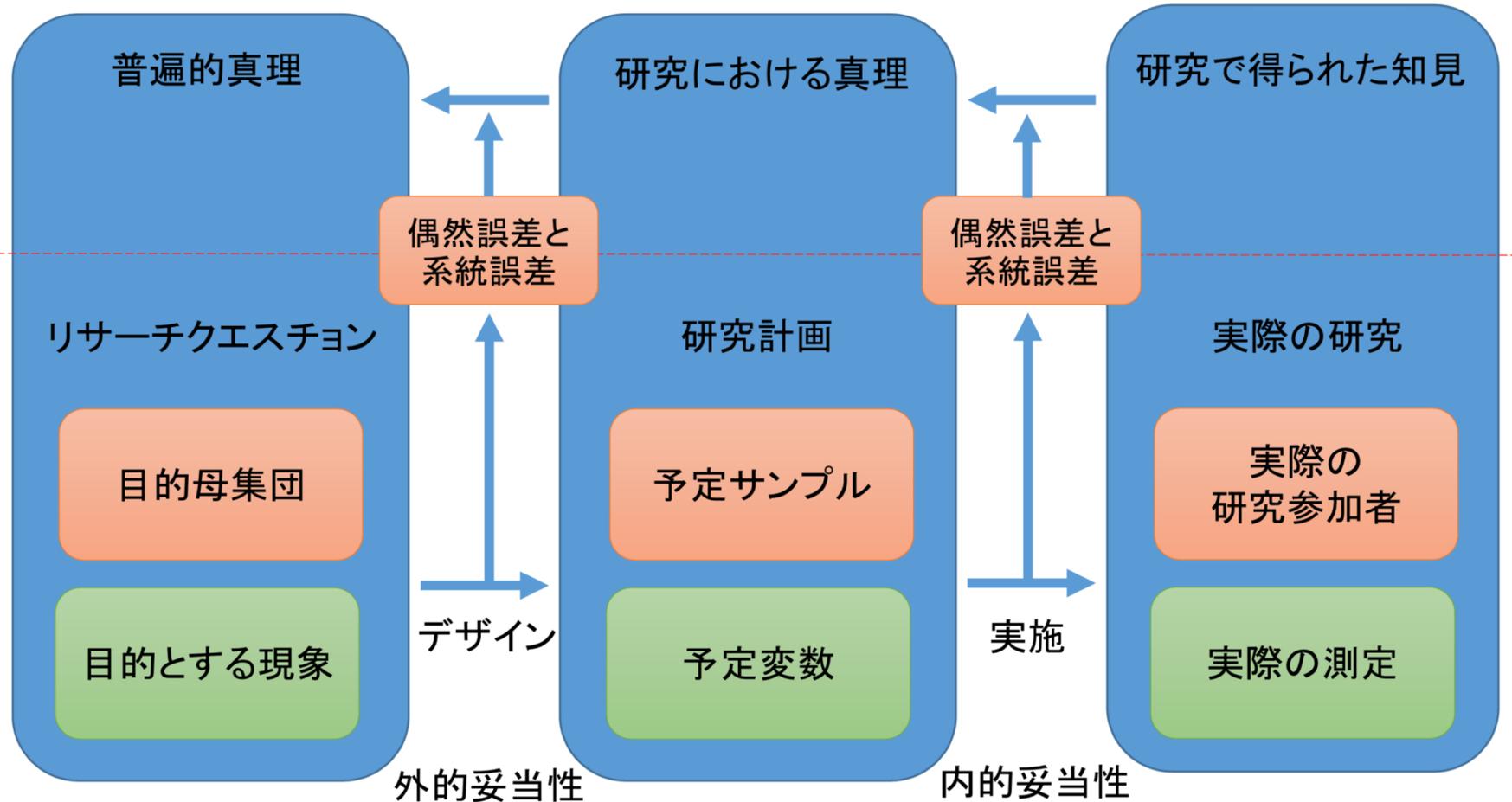
→Sepsis Guidlineなどには明確な記載なし。

Research Question

- ICU管理となった成人患者で、重度の代謝性アシドーシスを合併した際、決められたプロトコルでの重炭酸投与が28日以内の死亡率を低下させるか？

研究のダイナミズム

研究の生理学



今研究のPICO

P: ICUに入室し、48時間以内に $\text{pH} < 7.2$ の代謝性アシドーシスを示した18歳以上の患者

I: 4.2%重炭酸液を $\text{pH} > 7.30$ を目標に投与する群

C: 上記をしない群

O: 28日以内の死亡と7日以内の臓器障害を合わせた複合アウトカム

Methods - Pの確認

- 多施設(フランス内26ヶ所のICU)、オープンラベルでのランダム比較試験
- 18歳以上
- ICUに入室48時間以内で
- $\text{pH} < 7.2$, $\text{pCO}_2 < 45$, $\text{HCO}_3^- < 20 \text{mmol/l}$ を示す代謝性アシドーシス
- SOFA scoreが4以上
- 動脈血Lacが 2.0mmol/l 以上

Methods - Pの確認

- 除外基準

呼吸性アシドーシス、消化管・尿細管での重炭酸喪失、CKD(stage4以降)、ケトアシドーシス、スクリーニング前の重炭酸投与または透析施行

- ランダム化

ABG採取はルーチンであり、医師・看護師の盲検化は困難、コンピュータでのランダム登録(年齢65歳をcut off、AKIN score、sepsisの有無)

Methods - Iの確認

- 介入

4.2%重炭酸液をpH>7.30を目標に投与
1回125-250mlで、1日1000mlを上限

- I以外の介入に関しては、

(1)ランダム化後の透析

一般的な適応で開始(高K、溢水、高BUNなど)

(2)ランダム化後の人工呼吸管理

事前に条件を設定し、それに該当したら開始

Method - 0の確認

- 重炭酸投与を行わない群
- ただし、
47例(24%)ではランダム化後に重炭酸が投与され、これはpro-protocol analysisからは除外。

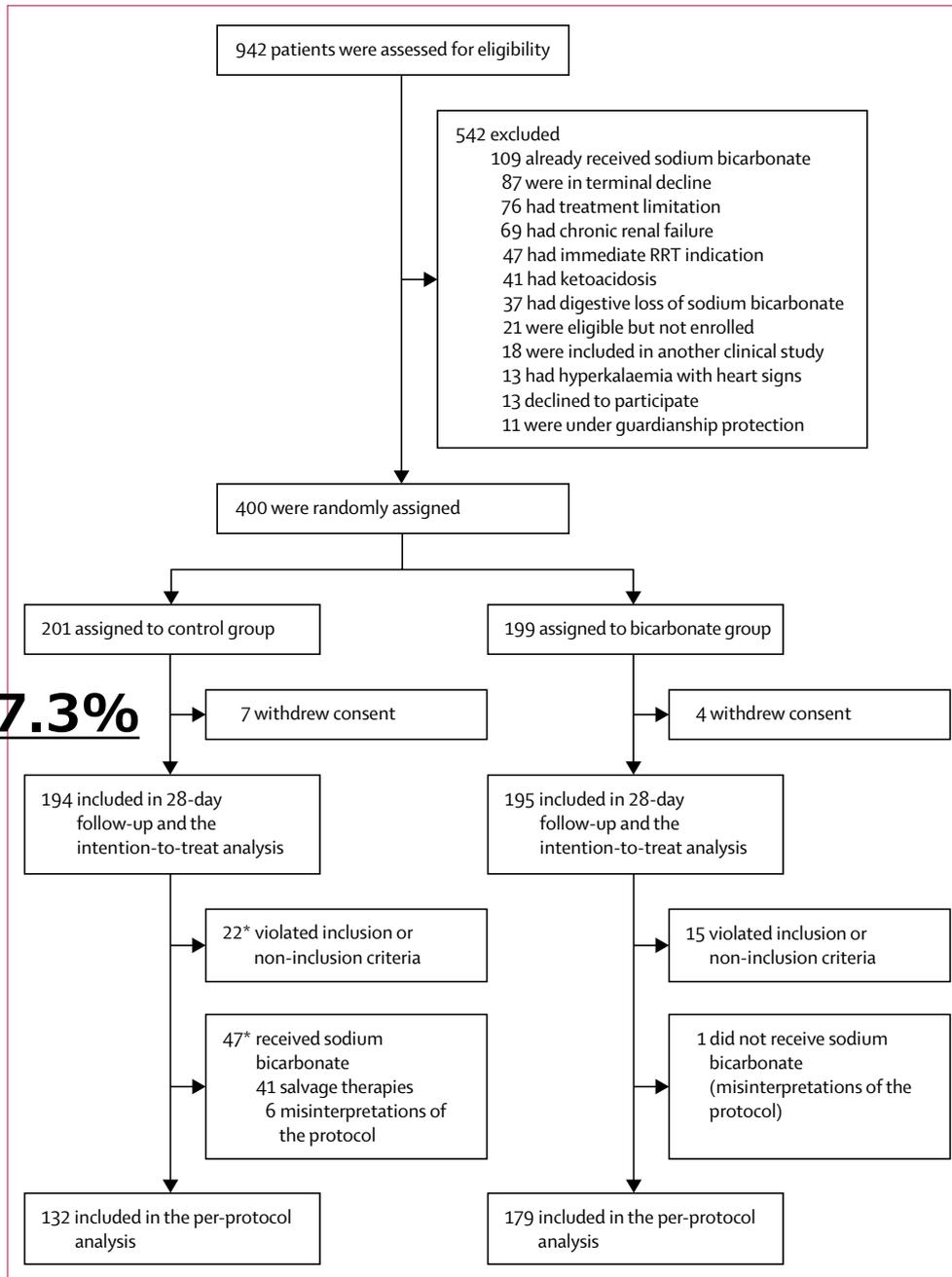
Method - 0の確認

- Primary outcome
28日以内の死亡と7日以内の臓器障害の有無での複合アウトカム
- Secondary outcome
透析・人工呼吸器・昇圧剤が不要な生存期間
SOFA scoreの変化
輸液量
副作用としての電解質異常の有無
ICU入室後の新たな感染の有無

Method - 統計解析

- 両群の差が30-45%で生じ、検出力80%、脱落8%としてサンプル数は400が必要と判断。
- Intension To Treatで解析。
- 欠損データの補完はなし
- データ解析者には、介入の有無は盲検の状態。
- AKIN2-3を層別化したものもprimary outcomeを示しているが、それに関するサンプル数の検討は本文では記載なし。

Results



フォローアップ率 : 97.3%

| | Control group (n=194) | Bicarbonate group (n=195) |
|---|-----------------------|---------------------------|
| Age | | |
| Median age (years) | 65 (55-75) | 66 (55-75) |
| ≥65 | 100 (52%) | 104 (53%) |
| <65 | 94 (48%) | 104 (47%) |
| Sex | | |
| Men | 123 (63%) | 115 (59%) |
| Women | 71 (37%) | 80 (41%) |
| Body-mass index (kg/m ²) | 27 (23-30) | 26 (23-29) |
| Simplified Acute Physiology Score II* | 60 (48-73) | 59 (49-73) |
| Pre-existing conditions† | | |
| Alcohol abuse | 46 (24%) | 38 (19%) |
| Current smoker | 61 (31%) | 53 (27%) |
| Diabetes mellitus | 43 (22%) | 54 (28%) |
| Chronic hypertension | 90 (46%) | 88 (45%) |
| Ischaemic heart disease | 28 (14%) | 31 (16%) |
| Chronic heart failure | 7 (4%) | 8 (4%) |
| Chronic kidney disease | 15 (8%) | 14 (7%) |
| Severe liver insufficiency | 17 (9%) | 11 (6%) |
| Cirrhosis | 29 (15%) | 23 (12%) |
| Chronic respiratory insufficiency | 8 (4%) | 9 (5%) |
| Chronic obstructive pulmonary disease | 29 (15%) | 18 (9%) |
| Immunocompromised‡ | 36 (19%) | 30 (15%) |
| McCabe class§ | | |
| 0 | 83 (53%) | 94 (56%) |
| 1 | 62 (39%) | 50 (30%) |
| 2 | 13 (8%) | 24 (14%) |
| Sepsis | 115 (59%) | 123 (63%) |
| AKIN status¶ | | |
| AKIN 0-1 | 104 (54%) | 103 (53%) |
| AKIN 2-3 | 90 (46%) | 92 (47%) |
| Source of admission | | |
| Medical | 112 (58%) | 110 (56%) |
| Surgical | 82 (42%) | 85 (44%) |
| Main condition associated with acidaemia at enrolment | | |
| Cardiac arrest | 18 (9%) | 18 (9%) |
| Septic shock | 98 (51%) | 107 (55%) |
| Haemorrhagic shock | 40 (21%) | 45 (23%) |
| Others | 38 (20%) | 25 (13%) |
| SOFA score at enrolment | | |
| Cardiovascular | 4 (4-4) | 4 (4-4) |
| Respiratory | 2 (1-3) | 2 (1-3) |
| Neurologic | 1 (0-4) | 0 (0-3) |
| Renal | 2 (1-3) | 2 (0-2) |
| Hepatic | 0 (0-2) | 1 (0-2) |
| Haematological | 0 (0-1) | 0 (0-2) |
| Total | 10 (7-13) | 10 (7-13) |

(Table 1 continues on next page)

| | Control group (n=194) | Bicarbonate group (n=195) |
|---|-----------------------|---------------------------|
| (Continued from previous page) | | |
| Physiological support† | | |
| Invasive mechanical ventilation | 160 (82%) | 164 (84%) |
| Vasopressor support | 156 (80%) | 154 (79%) |
| Laboratory results | | |
| Arterial pH | 7.15 (7.11-7.18) | 7.15 (7.09-7.18) |
| PaO ₂ -to-FiO ₂ ratio (mm Hg) | 229 (142-355) | 264 (144-403) |
| PaCO ₂ (mm Hg) | 37 (32-42) | 38 (33-42) |
| Serum bicarbonate (mmol/L) | 13 (10-15) | 13 (10-15) |
| Serum lactate (mmol/L) | 5.3 (3.4-9.0) | 6.3 (3.6-9.7) |
| Serum lactate ≥2 mmol/L at enrolment | 152 (78%) | 168 (86%) |
| Serum creatinine (mg/dL) | 1.76 (1.21-2.48) | 1.67 (1.11-2.33) |
| Blood urea nitrogen (mg/dL) | 31 (20-48) | 28 (20-45) |

Data are median (IQR), mean (SD), or n (%). FiO₂=fractional concentration of oxygen in inspired air. AKIN=Acute Kidney Injury Network. SOFA=Sequential Organ Failure Assessment. *The Simplified Acute Physiology Score II²³ is based on 17 variables; score ranges from 0 to 163, with higher scores indicating more severe disease. †Patients could have more than one pre-existing condition or physiological support, respectively. ‡Defined as >1 mg/kg per day prednisone for 30 days or more, HIV infection, biotherapy, or ongoing chemotherapy. §The McCabe score can range from 0 to 3, with higher scores indicating more severe underlying conditions. McCabe scores were available for 158 patients in the control group and for 168 in the bicarbonate group. ¶AKIN²⁵ stages: stage 1 is serum creatinine increase ≥0.3 mg/dL (≥26.5 μmol/L), increase to 1.5-2.0-times from baseline, or urine output <0.5 mL/kg per h for 6 h; stage 2 is serum creatinine increase >2.0-3.0-times from baseline or urine output <0.5 mL/kg per h for 12 h; stage 3 is serum creatinine increase >3.0-times from baseline or serum creatinine ≥4.0 mg/dL (≥354 μmol/L) with an acute increase of at least 0.5 mg/dL (44 μmol/L), the need for renal replacement-therapy, or urine output <0.3 mL/kg per h for 12 h. AKIN zero means no kidney injury. To convert values for creatinine to μmol/L, multiply by 88.4. To convert values for blood urea nitrogen to mmol/L, multiply by 0.357. ||SOFA²⁷ includes subscores ranging from 0 to 4 for each of six components (cardiovascular, respiratory, neurological, renal, hepatic, and haematological). Aggregated scores range from 0 to 24, with higher scores indicating more severe organ failure. The SOFA scores at days 1 and 2 after enrolment are shown in the appendix (p 24).

Table 1: Baseline characteristics of the intention-to-treat population

介入群、非介入群で各項目に大きな差は認めない

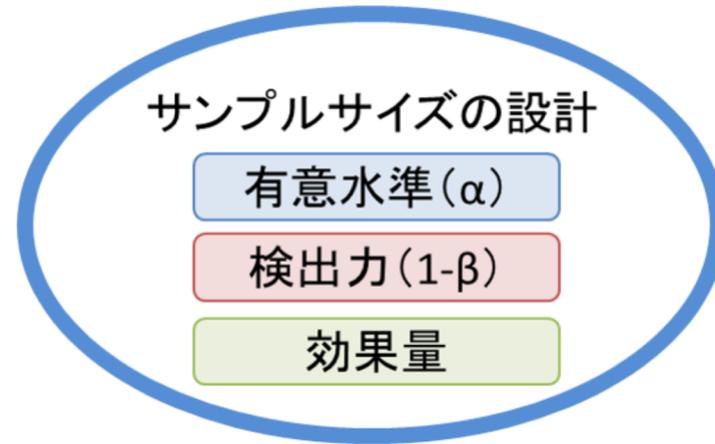
Result

| | Control group (n=194) | Bicarbonate group (n=195) | Absolute difference estimate (95% CI) | p value |
|---|-----------------------|---------------------------|---------------------------------------|---------|
| Primary outcome | | | | |
| Overall population (n=389) | | | | |
| Composite outcome | 138 (71%) | 128 (66%) | -5.5 (-15.2 to 4.2) | 0.24 |
| Day 28 mortality | 104 (54%) | 87 (45%) | -9.0 (-19.4 to 1.4) | 0.07 |
| At least one organ failure at day 7 | 134 (69%) | 121 (62%) | -2.8 (-15.4 to 9.8) | 0.15 |
| Patients with AKIN scores of 2-3* (n=182) | | | | |
| Composite outcome | 74/90 (82%) | 64/92 (70%) | -12.3 (-26.0 to -0.1) | 0.0462 |
| Day 28 mortality | 57/90 (63%) | 42/92 (46%) | -17.7 (-33.0 to -2.3) | 0.0166 |
| At least one organ failure at day 7 | 74/90 (82%) | 61/92 (66%) | -15.9 (-28.4 to -3.4) | 0.0142 |

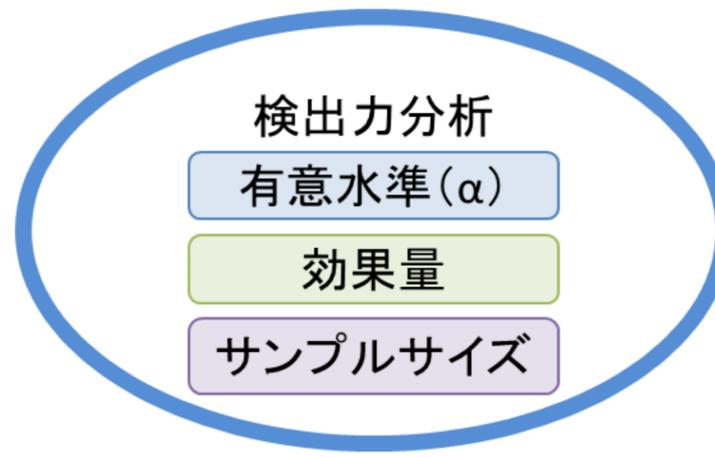
AKIN score 2-3のAKI合併例では、28日死亡・7日以内の臓器障害は有意に減少した

the **a-priori** defined stratum of patients with AKI

■事前分析 (A priori) – サンプルサイズの設計



■事後分析 (post hoc) – 検出力分析



Result

Secondary outcomes

Renal replacement therapy

Overall population (n=389)

| | | | | |
|--|-------------|-------------|-----------------------|---------|
| Use of renal replacement therapy during ICU stay | 100 (52%) | 68 (35%) | -16.7 (-26.4 to -7.0) | 0.0009 |
| Time from enrolment to initiation of renal replacement therapy (h) | 7 (3-18) | 19 (7-82) | 8.8 (3.9 to 15.6) | <0.0001 |
| Renal replacement therapy-free days during ICU stay | 8 (0-28) | 19 (1-28) | 0 (0.0 to 1.0) | 0.015 |
| Renal replacement therapy-free days during ICU stay in survivors | 28 (25-28) | 28 (25-28) | 0 (0 to 0) | 0.47 |
| Dependence on dialysis at ICU discharge | 11/32 (34%) | 7/32 (22%) | -12.5 (-34.3 to 9.3) | 0.26 |
| Patients with AKIN scores of 2-3* (n=182) | | | | |
| Use of renal replacement therapy during ICU stay | 66/90 (73%) | 47/92 (51%) | -22.2 (-36.0 to -8.5) | 0.0020 |
| Time from enrolment to initiation of renal replacement therapy (h) | 7 (3-17) | 20 (8-82) | 10.5 (4.0 to 18.5) | <0.0001 |
| Renal replacement therapy-free days during ICU stay | 1 (0-22) | 10 (1-28) | 1.0 (0.0 to 5.0) | 0.0040 |
| Renal replacement therapy-free days during ICU stay in survivors | 24 (22-28) | 28 (19-28) | 1.0 (0.0 to 3.0) | 0.45 |
| Dependence on dialysis at ICU discharge | 10/21 (48%) | 5/25 (20%) | -27.6 (-54.1 to -1.1) | 0.0465 |

RRT開始までの時間、ICU滞在時のRRT使用期間は介入群で有意に低下

※コントロール群でRRTを要した理由としては、高K、アシデミアが主体
介入群では、高Crや高BUNなどが主体

Result

Other secondary outcomes

Overall population (n=389)

| | | | | |
|---|------------------|------------------|---------------------|---------|
| Cumulative fluid intake from enrolment to 24 h (mL) | 3500 (1500-5250) | 3350 (1800-5250) | 34.0 (-450 to 500) | 0.835 |
| Cumulative sodium bicarbonate volume intake from enrolment to 24 h (mL) | 0 (0-0) | 500 (250-750) | 500 (375 to 500) | <0.0001 |
| Cumulative sodium bicarbonate intake from enrolment to 24 h (mmol) | 0 (0-0) | 250 (125-375) | 250 (187 to 250) | <0.0001 |
| Cumulative fluid intake from 24 h to 48 h (mL) | 1050 (0-2000) | 1000 (0-2250) | 0 (0 to 250) | 0.53 |
| Cumulative sodium bicarbonate volume intake from 24 h to 48 h (mL) | 0 (0-0) | 0 (0-0) | 0 (0 to 0) | 0.57 |
| Cumulative sodium bicarbonate intake from 24 h to 48 h (mmol) | 0 (0-0) | 0 (0-0) | 0 (0 to 0) | 0.57 |
| Duration of invasive mechanical ventilation (days) | 3 (2-8) | 3 (2-10) | 0.0 (0.0 to 1.0) | 0.17 |
| Invasive mechanical ventilation-free days | 0 (0-24) | 4 (0-24) | 0 (0 to 0) | 0.48 |
| In survivors | 24 (17-26) | 23 (14-26) | -1.0 (-2.0 to 0.0) | 0.13 |
| Duration of vasopressor therapy (days) | 2 (1-3) | 2 (1-4) | 0 (0 to 0) | 0.36 |
| Vasopressor-free days | 9 (0-26) | 19 (0-26) | 0.0 (0.0 to 1.0) | 0.10 |
| In survivors | 26 (24-27) | 26 (23-27) | 0.0 (-1.0 to 0.0) | 0.34 |
| ICU-acquired infections | | | | |
| Overall | 43 (22%) | 48 (25%) | 2.4 (-6.1 to 10.8) | 0.58 |
| Pneumonia | 23 (12%) | 29 (15%) | 3.0 (-3.8 to 9.8) | 0.39 |
| Urinary | 10 (5%) | 3 (2%) | -3.7 (-7.3 to -0.1) | 0.0461 |
| Catheter | 6 (3%) | 8 (4%) | 1.0 (-2.8 to 4.7) | 0.61 |
| Unexplained bloodstream infection | 14 (7%) | 13 (7%) | -0.6 (-5.7 to 4.5) | 0.81 |
| Length of ICU stay (days) | 4 (1-13) | 5 (2-16) | 1.0 (-2.7 to 0.0) | 0.10 |
| ICU-free days | 0 (0-18) | 0 (0-18) | 0.0 (-1.1 to 0.0) | 0.77 |
| In survivors | 20 (8-24) | 16 (1-24) | -1.0 (-4.0 to 0.0) | 0.12 |

36h以内にpH>7.3を達成したのは、コントロール群で26%、介入群で60%

Result

Patients with AKIN scores of 2-3* (n=182)

| | | | | |
|---|------------------|------------------|---------------------|---------|
| Cumulative fluid intake from enrolment to 24 h (mL) | 3150 (1450-5250) | 3400 (1500-5500) | 150 (-560 to 880) | 0.67 |
| Cumulative sodium bicarbonate volume intake from enrolment to 24 h (mL) | 0 (0-250) | 500 (300-1000) | 500 (375 to 500) | <0.0001 |
| Cumulative sodium bicarbonate intake from enrolment to 24 h (mmol) | 0 (0-125) | 250 (150-500) | 250 (187-250) | <0.0001 |
| Cumulative fluid intake from 24 h to 48 h (mL) | 600 (0-2000) | 1000 (0-2200) | 0 (0 to 500) | 0.29 |
| Cumulative sodium bicarbonate volume intake from 24 h to 48 h (mL) | 0 (0-0) | 0 (0-0) | 0 (0 to 0) | 0.99 |
| Cumulative sodium bicarbonate intake from 24 h to 48 h (mmol) | 0 (0-0) | 0 (0-0) | 0 (0-0) | 0.99 |
| Duration of invasive mechanical ventilation (days) | 3 (2-8) | 4 (2-10) | 1.0 (0.0 to 2.0) | 0.20 |
| Invasive mechanical ventilation-free days | 0 (0-18) | 2 (0-21) | 0 (0 to 0) | 0.13 |
| In survivors | 22 (18-28) | 20 (12-25) | -2 (-5.0 to 1.0) | 0.18 |
| Duration of vasopressor therapy (days) | 2 (1-3) | 2 (1-4) | 0.0 (0.0 to 1.0) | 0.46 |
| Vasopressor-free days | 1 (0-24) | 18 (0-26) | 1.0 (0 to 4) | 0.022 |
| In survivors | 25 (24-27) | 25 (22-27) | -0.5 (-2 to 1) | 0.73 |
| ICU-acquired infections | | | .. | .. |
| Overall | 18/90 (20%) | 19/92 (21%) | 0.9 (-10.9 to 12.6) | 0.88 |
| Pneumonia | 13/90 (14%) | 14/92 (15%) | 0.9 (-9.4 to 11.3) | 0.86 |
| Urinary | 4/90 (4%) | 1/92 (1%) | -3.4 (-8.1 to 1.4) | 0.21 |
| Catheter | 3/90 (3%) | 3/92 (3%) | 0.0 (-5.3 to 5.2) | 1.00 |
| Unexplained bloodstream infection | 9/90 (10%) | 3/92 (3%) | -6.7 (-13.9 to 0.5) | 0.07 |
| Length of ICU stay (days) | 4 (1-11) | 7 (1-18) | 1.0 (0.0 to 4.0) | 0.06 |
| ICU-free days | 0 (0-13) | 0 (0-14) | 0 (0 to 0) | 0.40 |
| In survivors | 17 (12-22) | 13 (0-19) | -3.0 (-8.0 to 0.0) | 0.10 |

AKI例では、介入群の方が昇圧剤使用期間が少なかった

Ventilator Free Daysとは？



- 28日後に生存した場合、 $VFD = 28 - \text{人工呼吸日数}$
- 48時間以内に再挿管は人工呼吸として数える
- 28日以内に死亡した場合、死亡した日にかかわらず $VFD=0$

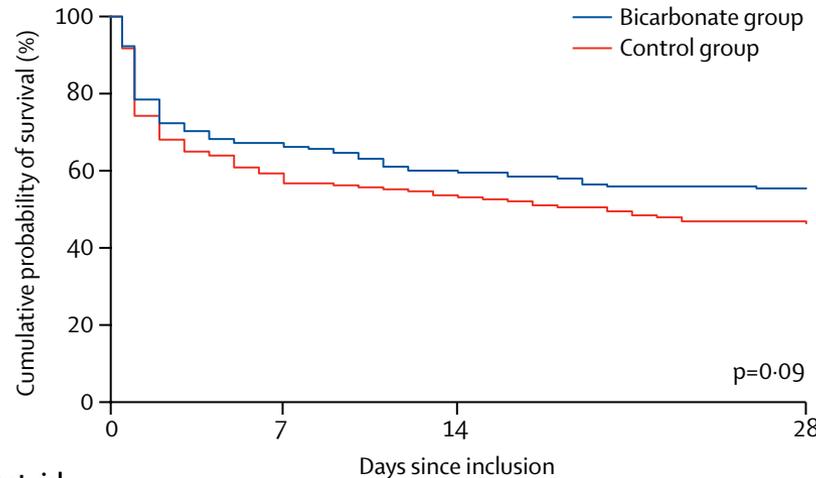
Ventilator Free Daysとは？



- 28日後に生存した場合、 $VFD = 28 - \text{人工呼吸日数}$
- 48時間以内に再挿管は人工呼吸として数える
- 28日以内に死亡した場合、死亡した日にかかわらず $VFD=0$

Result

A



Number at risk

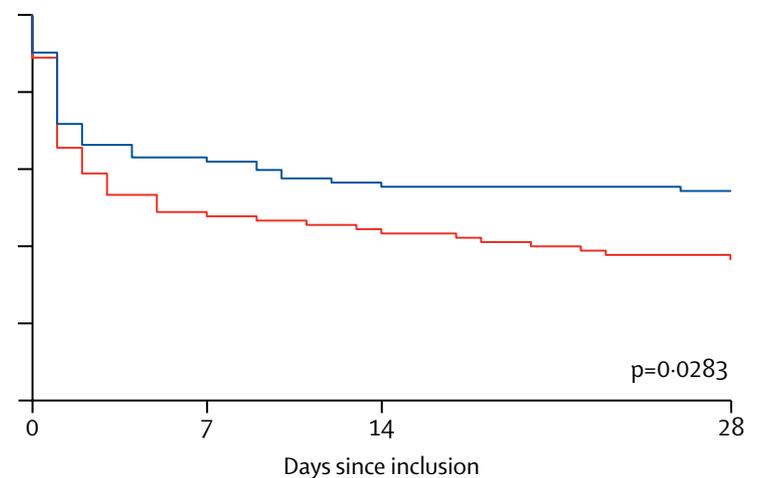
| | | | | | | | | |
|-------------------|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|
| Control group | 194 | 115 | 103 | 89 | 90 | 44 | 40 | 33 |
| Bicarbonate group | 195 | 131 | 117 | 108 | 92 | 58 | 52 | 50 |

A: 介入群、非介入群で28日死亡は有意差はなし
(46% [95% CI 40–54] vs 55% [49–63]; p=0.09)

B: AKI例だけで解析すると、28日死亡で有意差あり
(63% [95% CI 52–72] vs 46% [35–55]; p=0.0283)

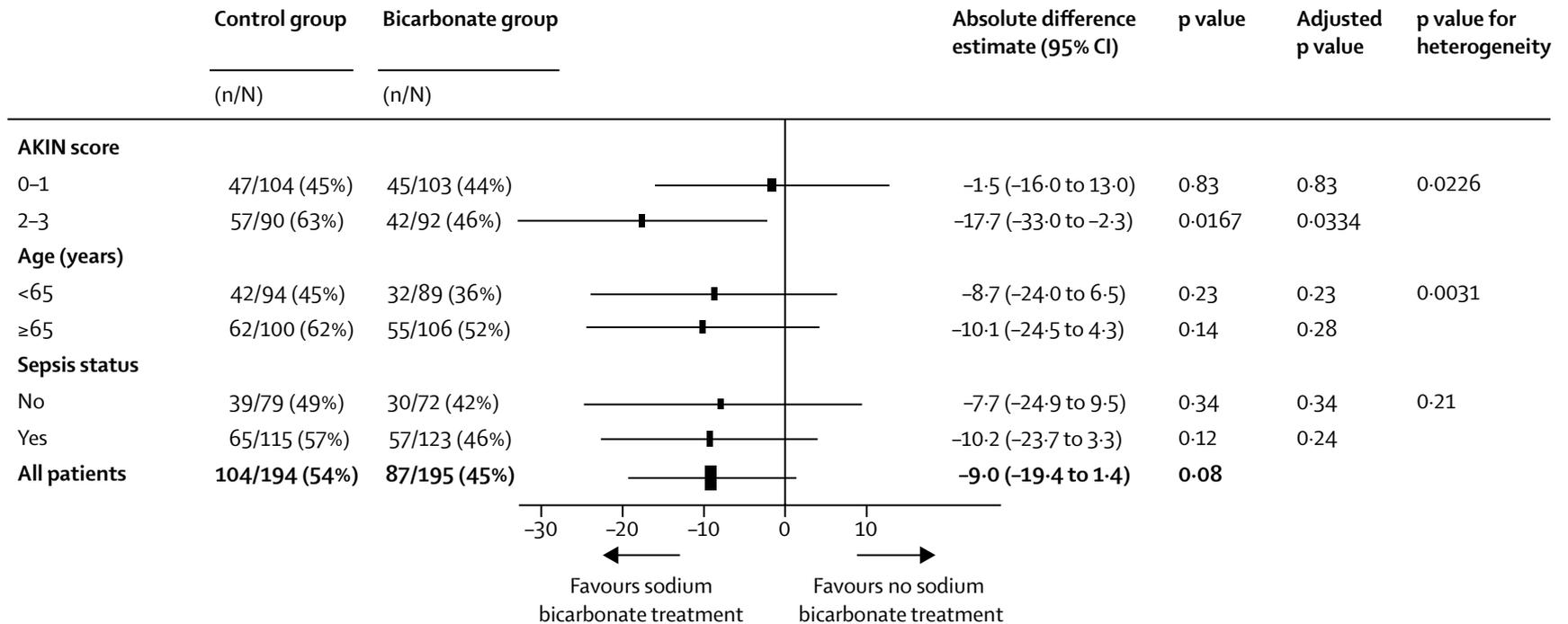
※本文中では、多変量解析を行うと、重炭酸投与群で死亡が低下
crude HR 0.783, 95% CI 0.0589–1.040; p=0.091;
adjusted HR 0.727, 95% CI 0.540–0.979; p=0.0356;

B



Result

C



Result

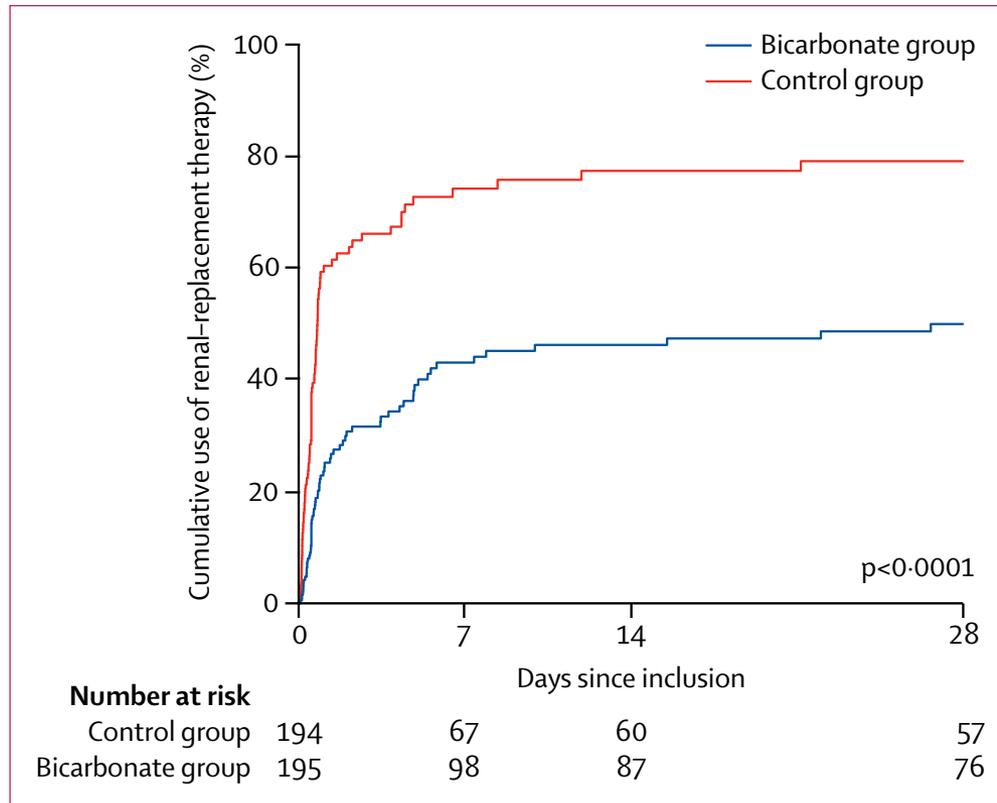


Figure 3: Cumulative use of renal-replacement therapy from enrolment to day 28 in in the overall population

累積での透析施行率は重炭酸投与群が有意に低下した

Discussion - 結果のまとめ

- 重炭酸の投与は、28日以内の死亡・7日以内での臓器障害の有無という点では有用性を示せなかった。
- ただし、重炭酸投与でICUでのRRT施行は減少した。
- 重炭酸投与で、代謝性アルカローシス・高Na・低Caが多くなったが、重篤な副作用とはならなかった

Discussion - 結果の考察

- AKI(AKIN 2-3)を発症した場合は、重炭酸投与で死亡が減少した。
- カテコラミンがより不要となったり、RRT施行が減ったことが影響したと考えられる。
- 重炭酸補正により、代謝性アシドーシスに伴う心収縮力低下・血管拡張・循環不全・細胞機能障害などが起こりにくくなった。

Discussion - limitation

- 治療者が盲検できていない
 - 解析者は盲検することで対応
- 重炭酸投与量が規定されていた
 - 滴定して補正量を増量できたら結果が変わっていた可能性もあり得る。
- 人工呼吸器管理の内容は不明
 - 呼吸性の要因の関与が判断できない
- 代謝性アシドーシスの要因が多様
 - 消化管からの重炭酸喪失、尿細管アシドーシスは除外したが、原因の均一化はできていない

Conclusion

- ICU管理となる重症患者で、重度な代謝性アシドーシスに対する重炭酸投与は、28日死亡と7日以内の臓器障害を減らすことはない。
- ただし、AKIを生じた場合には、死亡率を下げ、ICUでのRRTの施行を減らす可能性がある。

この研究から今後どうするか？

- AKI症例で、透析を回避したり、昇圧剤を使いたくない背景がある患者では、重炭酸の補正を行うのは良さそう。
- ただ、予後に関してはまだ不明確で、全例への補正は現実的ではない。
- 今回はCKD症例が除外されていたが、それらでの補正の意義はどうか？