

B. Natriumhydrogenkarbonat: Anwendung zur Alkalinisierung des Urins als 2° Dekontaminationsmassnahme

Stand März 2015

H. Kupferschmidt

*siehe auch:**A. Natriumhydrogenkarbonat: Anwendung als Antidot bei Vergiftungen mit trizyklischen Antidepressiva**C. Natriumhydrogenkarbonat: Anwendung zur Azidosekorrektur***Beschreibung:**NaHCO₃, MG 84.01 Dalton.

CAS 144-55-8, ATC: 01B05CB04

Synonyme: Natriumbikarbonat, Natrii hydrogenocarbonas.

Weisses, kristallines Pulver; löslich in Wasser, praktisch unlöslich in Ethanol. Beim Erhitzen der Substanz oder der Substanzlösung entsteht allmählich Natriumcarbonat (Na₂CO₃).

Die 8.4% Lösung enthält 84 g/L Natriumbikarbonat. Achtung: Die Osmolarität der Lösung ist 2000 mOsm/L (Na 1000 mOsm/L, Bikarbonat 1000 mOsm/L).

Primäre Wirkungen:

1. Alkalinisierung des Blutes (nur bei Verabreichung als Bolus) antagonisiert die kardiotoxischen Wirkungen trizyklischer Antidepressiva am Myokard.
2. Natrium-Load: antagonisiert die kardiotoxischen Wirkungen trizyklischer Antidepressiva am Myokard.
3. Alkalinisierung des Urins: fördert die renale Elimination schwacher Säuren.
4. Azidosekorrektur

**Indikationen:
(als Antidot)**

Vergiftungen mit: Salicylaten (relative Indikationen: Phenobarbital, Chlorophenoxy-Herbizide, Chlorpropamid)

Verfügbarkeit:

Spitalapotheken (Schweizerische Antidotliste: Grundsortiment für Spitäler)



Physiologie:

Mechanismus der pH-Regulierung im Urin: Die Nieren scheiden zur Aufrechterhaltung der Säure-Basen-Homöostase durch verschiedene Transporter in den Tubuluszellen Wasserstoffionen (H^+) oder Bikarbonat (HCO_3^-) in das Tubuluslumen aus. Während die Lunge in der Lage ist, durch abatmen von CO_2 kurzzeitig rasch pH-Veränderungen herbeizuführen, kann eine metabolische Azidose definitiv nur durch die Niere ausgeglichen werden (langsam). Der höchste H^+ -Gradient zwischen Plasma und Urin wird bei einem Urin-pH von 4.5 erreicht; dies entspricht daher dem tiefsten erreichbaren Urin-pH. Die durch Natriumbikarbonat-Zufuhr erzeugte metabolische Alkalose führt im Urin zu einer Verminderung der H^+ -Sekretion und zu einer Erhöhung des renalen Bikarbonat- und Kalium-Verlustes mit alkalischem Urin. Chlorid wird retiniert.

Pharmakodynamik:

Mechanismus der alkalinisierenden Wirkung von Natriumbikarbonat: Die rasche Zufuhr von hypertoner Natriumbikarbonatlösung führt ausser zu einer vorübergehenden Zunahme der Osmolalität zu einer Erhöhung der Konzentration an Bikarbonat und danach, als Folge des Henderson-Hasselbalch-Prinzips, auch an gelöstem CO_2 , das mit dem Bikarbonat im Fließgleichgewicht steht. Dies ist mit einer Erhöhung des pH verbunden, weil sich überschüssiges Bikarbonat mit H^+ verbindet. Das entstehende H_2CO_3 dissoziiert unter dem Einfluss der Carboanhydrase zu CO_2 und Wasser. Überschüssiges CO_2 wird von der Lunge abgeatmet, obwohl die Alkalose den Atemantrieb hemmt. Durch das alkalotische Milieu im Plasma wird die renale H^+ -Sekretion gehemmt, und die Bikarbonatausscheidung in den Urin erhöht. Diese Mechanismen führen zu einer vermehrten renalen Kaliumsekretion.

Pharmakokinetik:

Nach intravenöser Zufuhr rasche Verteilung im Extrazellulärraum.

Anwendung als "Antidot":

- Indikationen:*
- 1) Förderung der Elimination bei Vergiftung mit schwachen Säuren (v.a. Salicylaten)¹⁴.
 - 2) Prophylaxe der Nierenfunktionsstörung bei schwerer Myoglobinurie.

Aufgrund der derzeit verfügbaren Daten kann die Alkalinisierung des Urins mit Ausnahme der Vergiftung mit Salicylaten nicht als alleinige Therapie von Vergiftungen mit Phenobarbital, 2,4-D, Mecoprop und Chlorpropamid gelten, obwohl die Massnahme die renale Elimination all dieser Substanzen fördert. Im Fall von Phenobarbital ist wiederholt verabreichte Aktivkohle wirksamer, bei Chlorpropamid ist die supportive Behandlung (Glukose) allein ebenso wirksam, und bei den Chlorophenoxy-Herbiziden ist zusätzlich zur alkalischen eine *forcierte* Diurese notwendig.²



Um den Ziel-pH von 8.0 im Urin zu erreichen, wird zB. folgende Bikarbonatlösung i.v. infundiert:

	Menge (ml)	Menge (Mol)
Glucose 5%	880 mL	244
Natriumbikarbonat 8.4% (= 1000 mmol/L)	100 mL	Na ⁺ 100 HCO ₃ ⁻ 100
Kaliumchlorid 15% (= 20 mmol pro 10 mL)	20 mL	K ⁺ 40 Cl ⁻ 40
Total:	1000 mL	524

Infusionsgeschwindigkeit: Beginnen mit 250 mL/h, danach je nach Urin-pH (soll mind. 8.0 sein) anpassen. Cave: Hypervolämie!

Unerwünschte Wirkungen von Natriumbikarbonat:

Volumenüberladung. Hypokaliämie durch Kaliumshift intrazellulär!

Schwangerschaftskategorie: C

Interaktionen:

Für Amphetamine, Ephedrin, Flecainid, Pseudoephedrin, Chinidin und Chinin ist eine Wirkungsverlängerung möglich (Mechanismus: via Alkalinisierung des Urins).

Für Chlorpropamid, Lithiumcarbonat, Salicylate und Tetrazyklin ist eine Wirkungsverminderung möglich (Mechanismus: erhöhte renale Ausscheidung).

Achtung: Bikarbonat ist wegen des pH in vielen Infusionslösungen inkompatibel.

Produkte in der Schweiz:

- Natrium Bicarbonat ACS Dobfar Info[®] 8,4% Ampullen.
Ampullen zu 10 mL.
- Natrium Bicarbonat B. Braun[®].
Infusionslösung 8,4%. Ampullen zu 10ml und Glasflaschen zu 100 mL.
- Natrium bicarbonicum "Bichsel"[®]
Infusionslösung 8,4%. Ampullen zu 10ml und Flaschen zu 100, 250, 500 mL.

Referenzen:

1. Wax PM: Sodium bicarbonate. In: Goldfrank LR et al. (eds.): Goldfrank's Toxicologic Emergencies. 7th Ed. McGraw-Hill, New York 2002. p. 519-27.
2. Proudfoot AT, Krenzelo EP, Vale JA. AACT/EAPCCT position paper on urine alkalinization. J Toxicol Clin Toxicol 2002; 40: 310-2.
3. G. Thews: Atemgastransport und Säure-Basen-Status des Blutes; und: Lang F., Fromm M: Niere. In: Schmidt RF, Thews G, Lang F (Hrsg.): Physiologie des Menschen. 28. Aufl. Springer Verlag, Berlin 2000.
4. In: Ganong WF. Review of medical physiology. 12th ed. Lange Medical Publications, Los Altos CA, 1985.
5. Vree, T.B.; Van Ewijk-Beneken Kolmer, E.W.J.; Verwey-Van Wissen, C.P.W.G.M.; Hekster, Y.A. Effect of Urinary pH on the Pharmacokinetics of Salicylic Acid, with Its Glycine and Glucuronide Conjugates in Human. Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. 1994, 32, 550–558.
6. Prescott, L.F.; Balali-Mood, M.; Critchley, J.A.J.H.; Johnstone, A.F.; Proudfoot, A.T. Diuresis or Urinary Alkalinisation for Salicylate Poisoning? Br. Med. J. 1982, 285, 1383–1386.



7. Frenia, M.L.; Schauben, J.L.; Wears, R.L.; Karlix, J.L.; Tucker, C.A.; Kunisaki, T.A. Multiple-Dose Activated Charcoal Compared to Urinary Alkalinization for the Enhancement of Phenobarbital Elimination. *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* 1996, 34, 169–175.
8. Mohammed Ebid A-HI, Abdel-Rahman, H.M. Pharmacokinetics of Phenobarbital During Certain Enhanced Elimination Modalities to Evaluate Their Clinical Efficacy in Management of Drug Overdose. *Ther. Drug. Monit.* 2001, 23, 209–216.
9. Hardman, J.G.; Limbird, L.E.; Molinoff, P.B.; Ruddon, R.W.; Gilman, A.G. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, New York: McGraw-Hill, 1996.
10. Park, J.; Darrien, I.; Prescott, L.F. Pharmacokinetic Studies in Severe Intoxication with 2,4-D and Mecoprop. *Proc. EAPCCT Meet*, 1977, 18, 154–155.
11. Prescott, L.F.; Park, J.; Darrien I. Treatment of Severe 2,4-D and Mecoprop Intoxication with Alkaline Diuresis. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1979, 7, 111–116.
12. Durakovic, Z.; Durakovic, A.; Durakovic, S.; Ivanovic, D. Poisoning with 2,4-Dichlorophenoxyacetic Acid Treated by Hemo-dialysis. *Arch. Toxicol.* 1992, 66, 518–521.
13. Neuvonen, P.J.; Kärkkäinen, S. Effects of Charcoal, Sodium Bicarbonate, and Ammonium Chloride on Chlorpropamide Kinetics. *Clin. Pharmacol Ther.* 1983, 33, 386–393.
14. Proudfoot AT, Krenzelok EP, Brent J, Vale JA. Does urine alkalinization increase salicylate elimination? If so, why? *Toxicol Rev* 2003; 22: 129-36.



Anhang: Literaturreview (aus Ref. 2)

- Salicylate:**
- In der randomisierten Crossover-Studie von Vree et al.⁵ erhielten sechs freiwillige Versuchspersonen 0.5 g Natrium: per os, bevor ihr Urin entweder alkalisiert (durchschnittlicher Urin pH 7.67±0.65) oder angesäuert (pH 5.54±0.57). Die Salicylat-Spitzenkonzentration betrug im Durchschnitt 93.3 ± 18.6 mg/L bzw. 109.8±17.8 mg/L (nicht signifikant). Die Eliminationshalbwertszeit unter der Alkalinisierung war statistisch signifikant geringer als bei der Ansäuerung (2.50 vs. 3.29±0.52 h; p = 0.0156). Die Ganzkörperclearance war im Durchschnitt signifikant höher (2.27±0.83 L/h vs. 1.1 L/h; p = 0.041).
 - Prescott et al.⁶ verglich sechs Patienten mit einem Eintritts-Salicylatspiegel von 439±86 mg/L, die 225 mmol Bikarbonat plus 60 mmol Kalium erhielten (Urin pH 8.1±0.5), mit einer Kontrollgruppe (n=16) von Patienten mit einem Salicylatspiegel von 328 ± 57 mg/L, die nur orale Flüssigkeit erhielten (Urin pH 6.1±0.4). Die Korrelation zwischen Urin pH und log S-Clearance war statistisch hochsignifikant (r = +0.82; p <0.001). Alkalinisierung führte zu einer signifikant höheren Salicylat-Clearance (23.5±13.7 mL/min vs. 1.4±1.4 mL/min; p <0.05), und die Plasma-Eliminationshalbwertszeit war um 9.0±6.1 h vs. 29.4±7.6 h; p <0.05).
- Phenobarbital:**
- Frenia et al.⁷ verglichen die Phenobarbital-Elimination in einer randomisierten Crossover-Studie bei 12 freiwilligen Versuchspersonen unter Urinalkalinisierung (pH 7.5-8.0) vs. wiederholter Kohlegabe nach i.v. Verabreichung von 5 mg Phenobarbital. Die Alkalinisierung verminderte die Eliminationshalbwertszeit signifikant (47.24±42.04 h vs. 148.1±33 h; p = 0.013), und die Ganzkörperclearance war erhöht (8.29±8.62 mL/kg/h vs. 2.79±9.69 mL/kg/h; p <0.001). Aktivkohle war wirksamer (19.95±11.55 mL/kg/h) als Alkalinisierung (p <0.0005).
 - Ebid und Abdel-Rahman⁸ verglichen Alkalinisierung (Urin pH 7.5-8.0, Urinmenge >3-6 ml/kg/h) mit wiederholter Kohle bei männlichen Patienten mit Phenobarbitalvergiftung (n=10+10). Die Plasmakonzentrationen in den beiden Gruppen betrugen 100.6±12.6 mg/L bzw. 103.2±12.2 mg/L. Aktivkohle war besser als Alkalinisierung sowohl was die Reduktion der Halbwertszeit (38.6±6.6 h vs. 81.1±14.6 h; p <0.05) als auch die Erhöhung der Clearance (10.8±1.8 mL/kg/h vs. 5.2±1.2 mL/kg/h; p <0.05) anging. Mit Aktivkohle war die Dauer der Beatmung, Intubation und Koma signifikant kürzer (40.2±29.7±10.3 h, 24.4±9.6 hr) als mit Alkalinisierung (79.4±20.9 h; 54.2±12.8 h; 50.6±12.5 h; p <0.05). Die Alkalinisierung vermochte die Phenobarbital-Clearance (durchschnittlich 6.34 mL/min) nicht wesentlich über die in der Literatur bei endogene Clearance (4 mL/min) zu heben (keine Kontrollgruppe).
- Chlorpropamid:**
- Neuvonen und Karkkainen¹³ untersuchten in einer randomisierten Crossover-Studie die Auswirkungen der Alkalinisierung und Ansäuerung des Urins auf die Pharmakokinetik von Chlorpropamid. Zwei Gruppen von gesunden Freiwilligen erhielten im Abstand von 2-3 Wochen beide Behandlungen. Jedesmal erhielten sie vorher 250 mg Chlorpropamid per os. Alkalinisierung wurde 1-64 h nach dem Chlorpropamid Natriumbikarbonat oral in einer Dosis verabreicht, die zu einem Urin-pH zwischen 7.1 und 8.2 führte. Die Alkalinisierung verminderte die AUC₀₋₇₂, UAC₀₋₁ und die Eliminationshalbwertszeit (12.8±1.1 h vs. 49.7±7.4 (SEM) h) gegenüber den Kontrollen signifikant (p <0.001), und erhöhte die Clearance (104±11 vs. 363±22 mL/h.; p=0.001). Die durchschnittliche Chlorpropamid-Ausscheidung über 72h war bei der Alkalinisierung signifikant grösser (213±11 mg) als bei den Kontrollen (50.9±7.3 mg) oder bei Ansäuerung (3.5±0.52 mg; p <0.001).
- Chlorophenoxy-Herbizide:**
- In einem Vergiftungsfall mit 2,4-D und Mecoprop^{10,11} war die renale 2,4-D Clearance (korr. für Urinfluss) direkt proportional zum Urin-pH (r=0.99). Es wurde geschätzt, dass die Clearance um das 5-fache zunahm für jede Einheit pH-Wert-Zunahme. Die Autoren zitieren eine korrigierte durchschnittliche renale Clearance von 0.28 mL/min bei einem Urin-pH 5.1-6.5 und 1.4 mL/min bei pH 7.55-8.0. Die unkorrigierte renale Clearance betrug bei pH=5.1 0.14 mL/min und bei pH=8.3 0.63 mL/min. Die Plasmahalbwertszeit war vor der Alkalinisierung ca. 219 h, bei Urin-pH >8.0 3.7 h. Eine beträchtliche Zunahme der Clearance war nur bei einem Urin-pH von >7.5 zu verzeichnen, und dies nur bei einer Urinmenge von ca. 200 ml/min. Die maximale korrigierte 2,4-D Clearance von 63 mL/min würde bei einem Urin-pH von 8.3 eine Urinmenge von 600 ml/min erfordern. Dies ist vergleichbar mit Hämodialyse (Clearance 56.3-72.9 mL/min¹²); hingegen ist die Clearance ohne Dialyse deutlich geringer als bei der Hämodialyse.
Die korrigierte renale Mecoprop-Clearance war ebenfalls direkt proportional zum Urin-pH (r=0.94). Es wurde geschätzt, dass die Clearance um das 2-fache zunahm für jede Einheit pH-Wert-Zunahme. Die Autoren zitieren eine korrigierte durchschnittliche renale Clearance von 0.38 mL/min bei einem Urin-pH 5.1-6.5 und 2.08 mL/min bei pH 7.55-8.0. Die Plasmahalbwertszeit wird von 39h auf 14h verkürzt.