

Podivuhodný příběh HES – cesta od naděje k zavržení

K. Cvachovec

KARIM 2.LF UK ve FN Motol

Praha

Možný střet zájmů

- V minulosti jsem obdržel honoráře za přednášky od firem B.Braun, Baxter a Kabi Fresenius



Pamatujme: hydroxyetylškroby jsou léčebné prostředky

- Cílem podání je navýšení cirkulujícího objemu
- Mají své indikace i kontraindikace
- Mají své vedlejší účinky → *komplikace*
- Dávka musí být přiměřená dosažení požadovaného léčebného cíle
- Doba podávání co nejkratší
- Způsob podávání musí být přiměřený dané klinické situaci (=klinický kontext)
- **Při každém užití musí předpokládaný prospěch převýšit možné riziko**



WIEDERSHEIM, M. (1957). An investigation of oxyethyl starch as a new plasma volume expander in animals. *Arch. Internatl. Pharmacodyn.*, **111**, 353–361.

THOMPSON, W. L., BRITTON, J. J. & WALTON, R. P. (1962). Persistence of starch derivatives and dextran when infused after haemorrhage. *J. Pharmacol. exp. Ther.*, **127**, 39–45.

THOMPSON, W. L., FUKUSHIMA, T., RUTHERFORD, R. B. & WALTON, R. P. (1970). Intravascular persistence, tissue storage, and excretion of hydroxyethyl starch. *Surgery, Gynaecology and Obstetrics*, **131**, 965–972.

THOMPSON, W. L., WAYT, D. H. & WALTON, R. P. (1964). Bleeding volume indices of hydroxyethyl starch, dextran, blood and glucose. *Proc. Soc. exp. Biol. Med.*, **115**, 474–477.

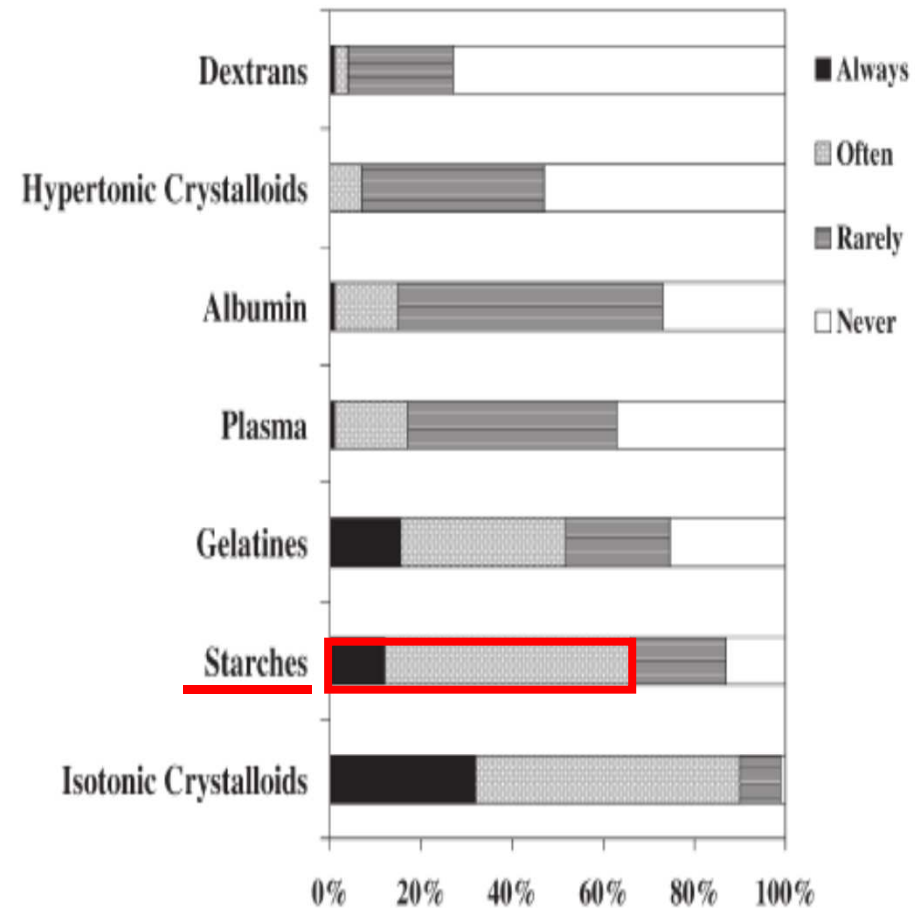
Charakteristika HES

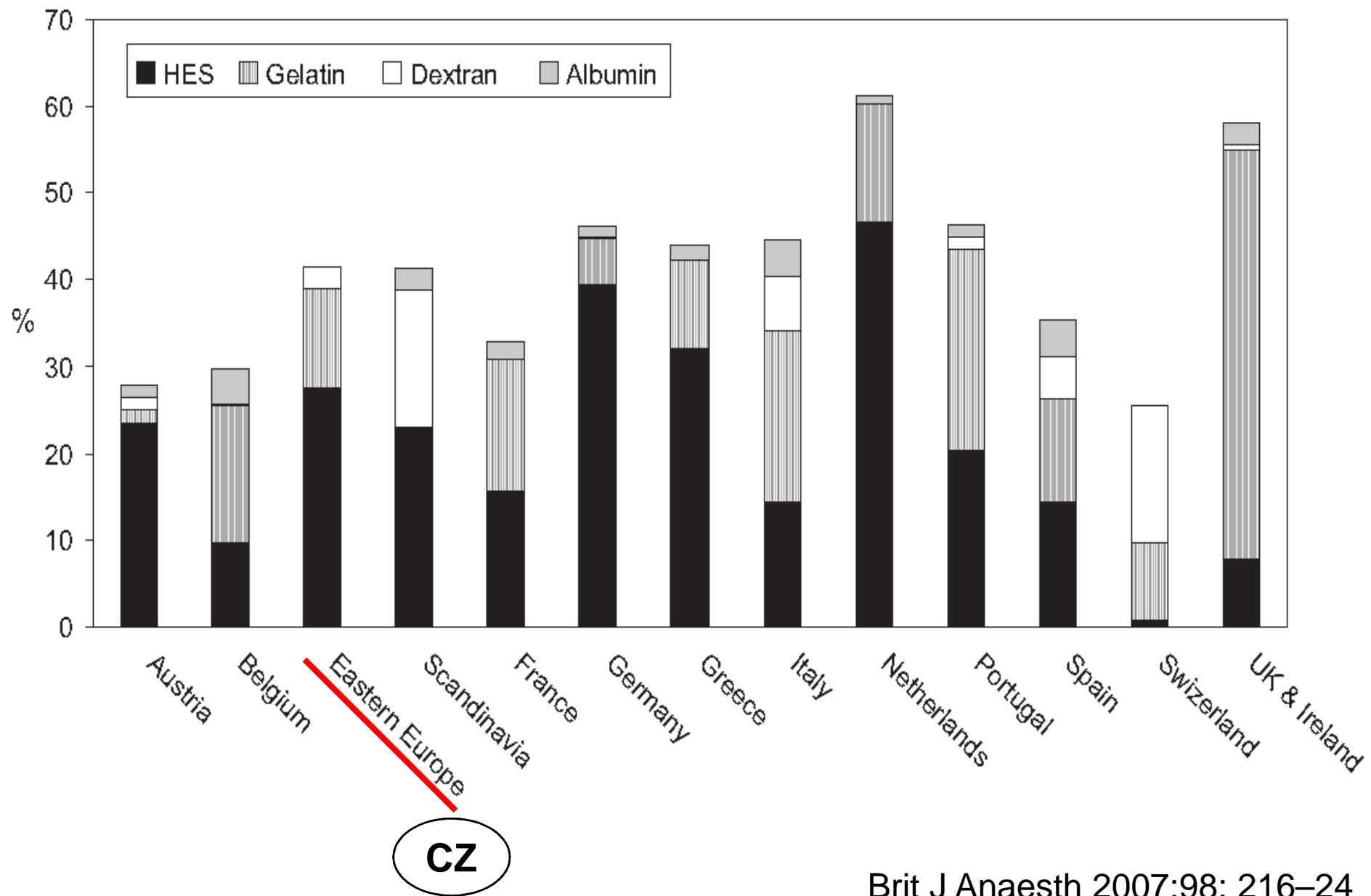
Produkt	Koncentrace a nosič	Střední mol.hm. (kDa)	Molární substituce	C ₂ /C ₆	Max. denní dávka (ml/kg)
HES 670/0.75+	6% bal. roztok	670	0.75	4.5 : 1	20
HES 600/0.7+	6% izot. NaCl	600	0.7	5 : 1	20
HES 480/0.7+	6% izot. NaCl	480	0.7	5 : 1	20
HES 200/0.62	6% izot. NaCl	200	0.62	9 : 1	20
HES 200/0.5	6% izot. NaCl 10% izot. NaCl	200	0.5	5 : 1	33 20
HES 70/0.5	6% bal. roztok	70	0.5	3 : 1	20
HES 130/0.42	6% izot. NaCl	130	0.42	6 : 1	50
HES 130/0.42	6% bal. roztok 10% bal. roztok	130	0.42	6 : 1	50 33
HES 130/0.4	6% a 10% izot. NaCl 6% bal. roztok	130	0.4	9 : 1	50

Bezpečnost narůstá, aniž by klesala účinnost

Preferred plasma volume expanders for critically ill patients: results of an international survey

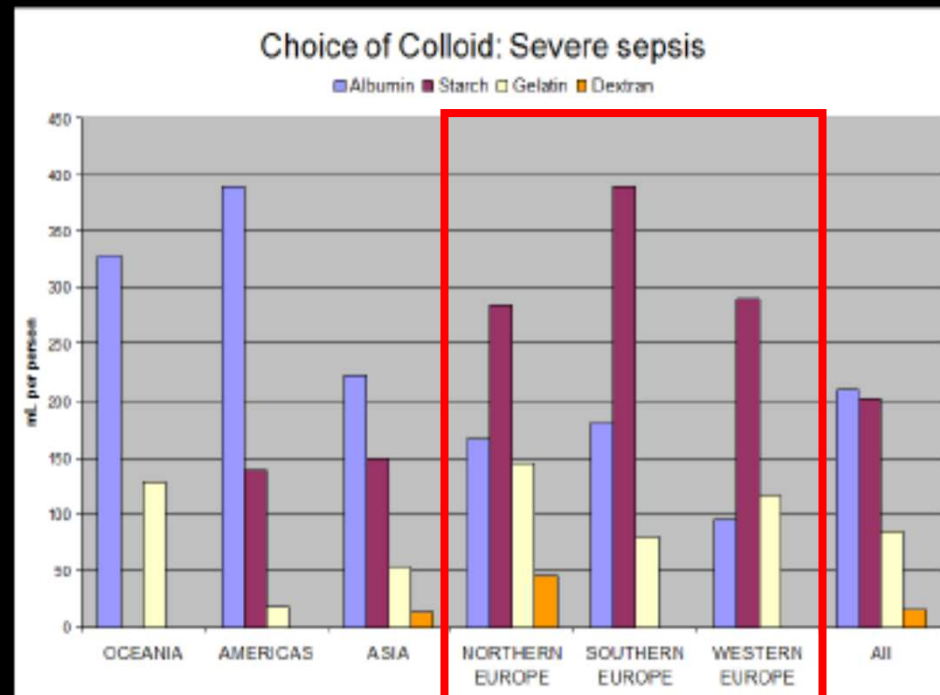
- Dotazník, 577 odpovědí z 515 ICUs
- Preference: HES v 55% (D 81%, NL 66%)





Resuscitation fluid use in critically ill adults: an international cross-sectional study in 391 intensive care units

Simon Finfer^{1*}, Bette Liu^{1,2}, Colman Taylor¹, Rinaldo Bellomo³, Laurent Billot¹, Deborah Cook⁴, Bin Du⁵, Colin McArthur⁶, John Myburgh¹ for the SAFE TRIPS Investigators¹



Regional variation

The Efficacy and Safety of Colloid Resuscitation in the Critically Ill

Christiane S. Hartog, MD, Michael Bauer, MD, and Konrad Reinhart, MD

In conclusion, the preferred use of colloidal solutions for resuscitation of patients with acute hypovolemia is based on rationales that are not supported by clinical evidence. Synthetic colloids are not superior in critically ill adults and children but must be considered harmful depending on the cumulative dose administered. Safe threshold doses need to be determined in studies in high-risk patients and observation periods of 90 days. Such studies on HES 130/0.4 are still lacking despite its widespread and increasing use. Because there are safer and equally effective alternatives in the form of crystalloids, use of synthetic colloids should be avoided except in the context of clinical studies.

Anesth Analg 2011;113:156-64

Hydroxyethyl Starches: What Do We Still Know?

Konrad Reinhart, MD,* and Jukka Takala, MD, PhD†

Komparátory ostatní syntetické koloidy

Studie „ekvivalence“, náhle vzniklá hypovolémie, elektivní chirurgie

Malé soubory

Krátkodobé užití relativně nízkých objemů

Dostatečné pro hodnocení bezpečnosti?

Anesth Analg 2011;113:507-511

Konrad Reinhart

Anders Perner

Charles L. Sprung

Roman Jaeschke

Frederique Schortgen

A. B. Johan Groeneveld

Richard Beale

Christiane S. Hartog

Consensus statement of the ESICM task force on colloid volume therapy in critically ill patients

Summary and Conclusions

We recommend not to use HES with molecular weight ≥ 200 kDa and/or degree of substitution >0.4 in patients with severe sepsis or risk of acute kidney injury and suggest not to use 6% HES 130/0.4 or gelatin in these populations outside the context of clinical trials. We recommend not to use colloids in patients with head injury and not to administer gelatins and HES in organ donors. We suggest not to use hyperoncotic solutions for fluid resuscitation. We conclude and recommend that any new colloid should be introduced into clinical practice only after its patient-important safety parameters are established.

Star

**Vyjádření členů výboru: pro (12),
slabě pro (3), proti (1), slabě proti
(1), neodpovědělo (1)**

- a) Indikace podávání a dávkování koloidních roztoků HES v souladu s doporučením výrobce pro daný roztok.
- b) Koloidní roztoky na bázi HES musí být zařazovány obecně mezi látky s rizikem nefrotoxicity.
- c) U pacientů v intenzivní péči je podávání koloidních roztoků HES spojeno s rizikem

c) U pacientů v intenzivní péči je podávání koloidních roztoků HES spojeno s rizikem zvýšené morbidity a mortality (za nejvíce rizikové jsou považováni pacienti s těžkou sepsí a rizikem akutního selhání ledvin) a jejich rutinní použití nelze u žádné subpopulace pacientů v intenzivní péči doporučit.

objemu, který zajistí dosažení zvolených individuálních hemodynamických cílů. Předpokladem podání koloidních roztoků HES by měla být vždy dostatečná hydratace pacienta, umožňuje-li to kontext klinické situace.

- f) Podávání syntetických koloidů na bázi HES pro hrazení průběžných ztrát nelze doporučit.
- g) Podávání syntetických koloidů na bázi HES u potenciálních dárců orgánů nelze doporučit.

A review of HES solutions for infusion was initiated on Nov 29 2012 at the request of the German medicines agency, under Article 31 of Directive 2001/83/EC.



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

*Farmakovigilanční výbor Evropské lékové agentury po přehodnocení dostupných informací došel k závěru, že poměr přínosů a rizik u infuzních léčivých přípravků obsahujících hydroxyethyl škrob (HES) je **negativní** a doporučil **pozastavení jejich registrace***

14.6.2013
EMA/349341/2013



PRAC recommends suspending marketing authorisations for infusion solutions containing hydroxyethyl-starch

Na čem je doporučení založeno?

three recent studies^{1,2,3}

¹ Perner, A. *et al.* Hydroxyethyl Starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis. *N Engl J Med* 2012; 367(2):124-134.

² Brunkhorst, F.M. *et al.* Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med*, 2008; 358(2):125-39.

³ Myburgh, J.A. *et al.* Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care; *N Engl J Med* 2012; 367(20):1901-11.

- **6S**
- **WISEP**
- **CHEST**

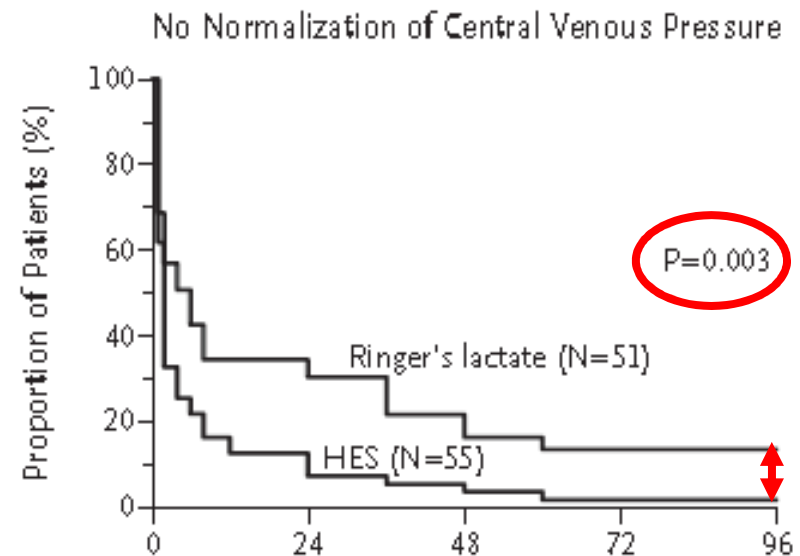


EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

Intensive Insulin Therapy and Pentastarch Resuscitation in Severe Sepsis

RL vs. HES 10% 200/0,5

- Resuscitace oběhu během 96h:
 $CVP \geq 8$ mmHg, $MAP \geq 70$ mmHg, $S_{cv}O_2 > 70\%$
- **Bez rozdílu úmrtnosti ($P=0,48$) nebo SOFA II ($P=0,16$) k d28** !
- Pc. ve skupině RL dostávali více tekutin než ve skupině HES
 - Den 1.-4.: +60 - 40%
- Medián SvO₂ i CVP u HES vyšší
 - RL 72,4 vs. HES 73,6% ($P=0,04$)
 - RL 10,7 vs. HES 11,8 mmHg ($P<0,001$)
- CVP ≥ 8 mmHg dosaženo rychleji ve skupině HES ($P=0,03$)
- **Větší četnost ARF a RRT ($P=0,02$) u pacientů s HES → vyšší mortalita 90d**



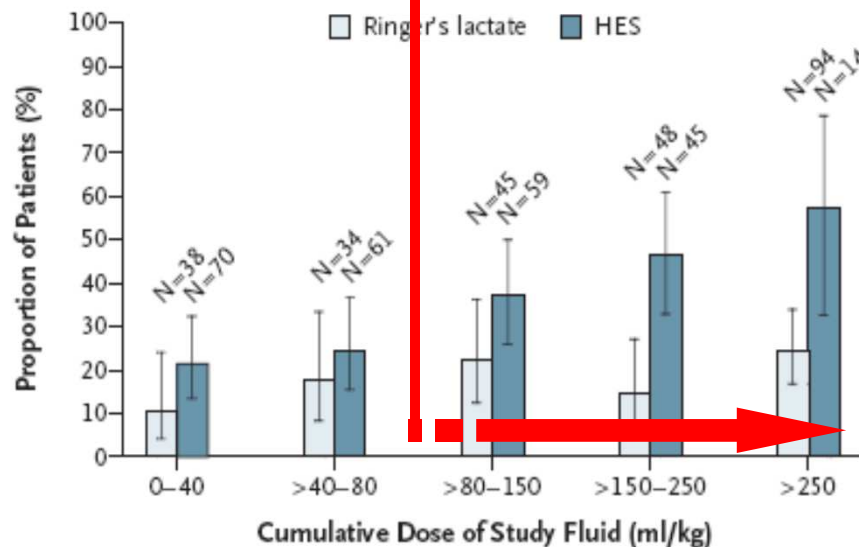
VISEP

Intensive Insulin Therapy and Pentastarch Resuscitation in Severe Sepsis

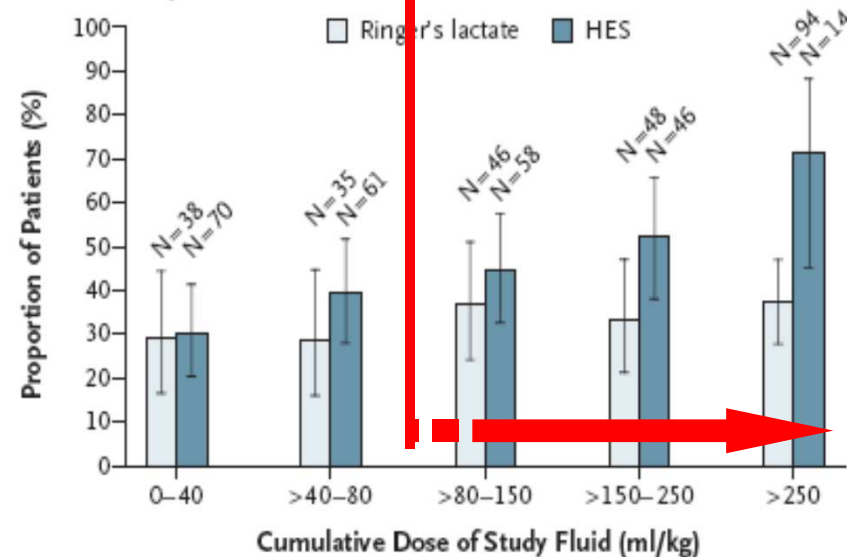
**Multicentrická, prospektivní, randomizovaná studie; těžká sepse
537 pacientů: balanc. krystaloidy (n = 275); 10% HES 200/0.5 (n = 262)**

Doporučená max. denní dávka: 20 mL/kg/den

Renal-Replacement Therapy

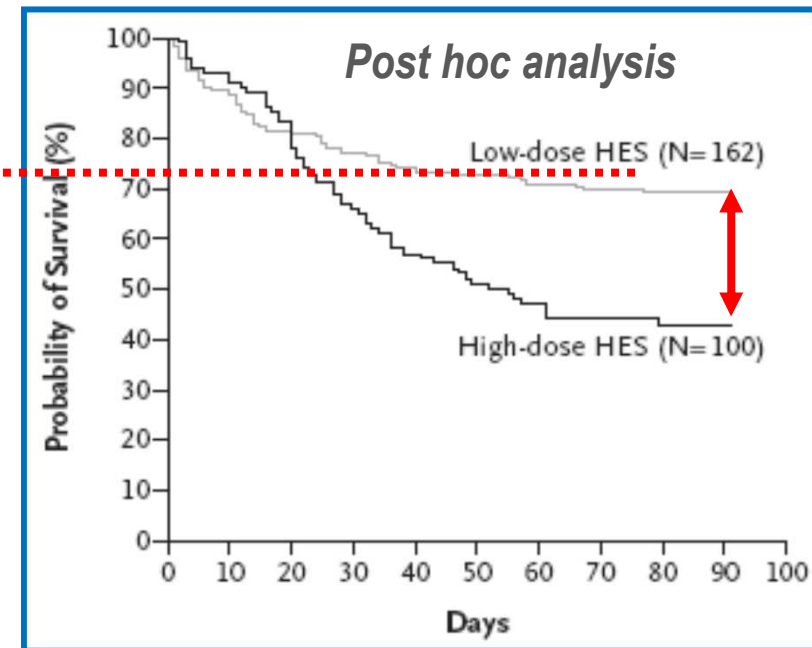
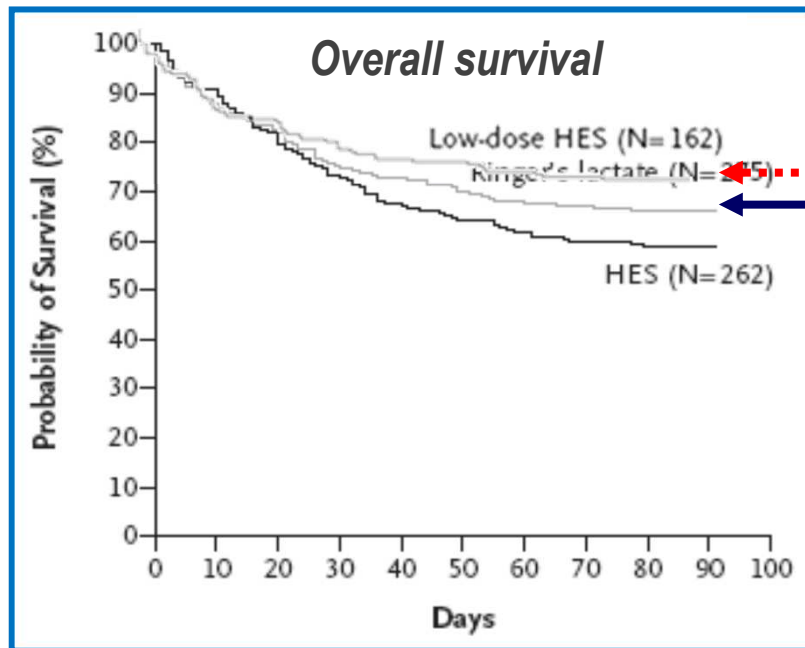


Death at 90 Days



VISEP study

- **>38% pacientů s těžkou sepsí ve studii VISEP dostalo HES (hyperonkotický pentaškrob!) v dávce výrazně přesahující doporučovanou nejvyšší dávku 20 mL/kg/den**
- **59% pacientů dostalo koloidy již před randomizací**



Hydroxyethyl Starch 130/0.42 versus Ringer's Acetate in Severe Sepsis

- Multicentrická RCT 798 pac. v těžké sepsi ≤ 24 h, sledování do dne 90, „*pragmatický*“ design:

patient needed fluid resuscitation at enrollment as determined by ICU clinicians.

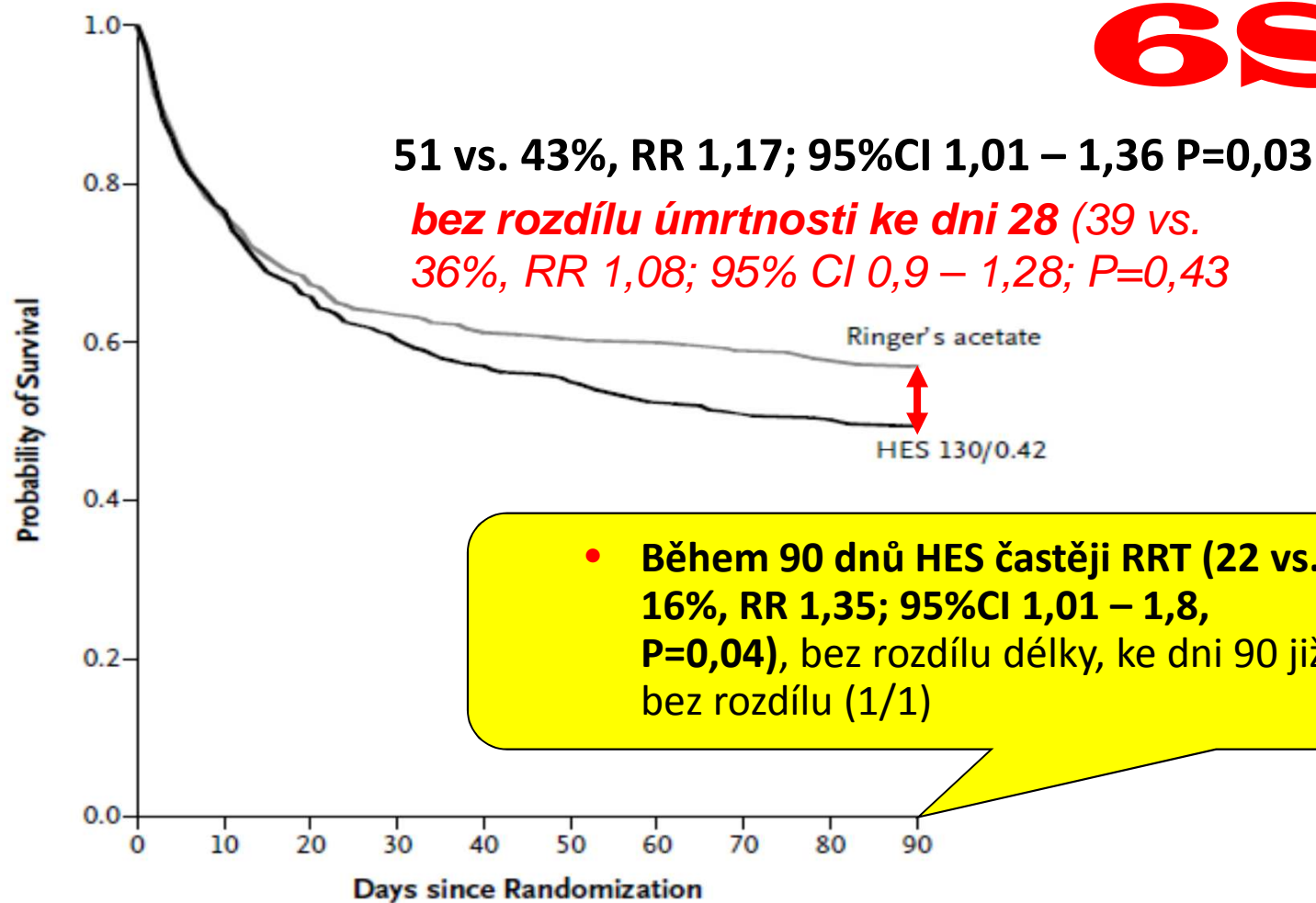
Trial fluid is to be used for volume expansion during the entire ICU-stay for a maximum of 90 days.

- Bez rozdílů v objemu podaných tekutin (44 vs. 47 ml/kg, $P=0,2$) ve dnech 1-3

The logo consists of the letters 'G' and 'S' in a bold, red, sans-serif font. The 'G' is on the left and the 'S' is on the right, both in a similar size and weight.

Hydroxyethyl Starch 130/0.42 versus Ringer's Acetate in Severe Sepsis

6S






Protocols, Physiology, and Trials of Hydroxyethyl Starch

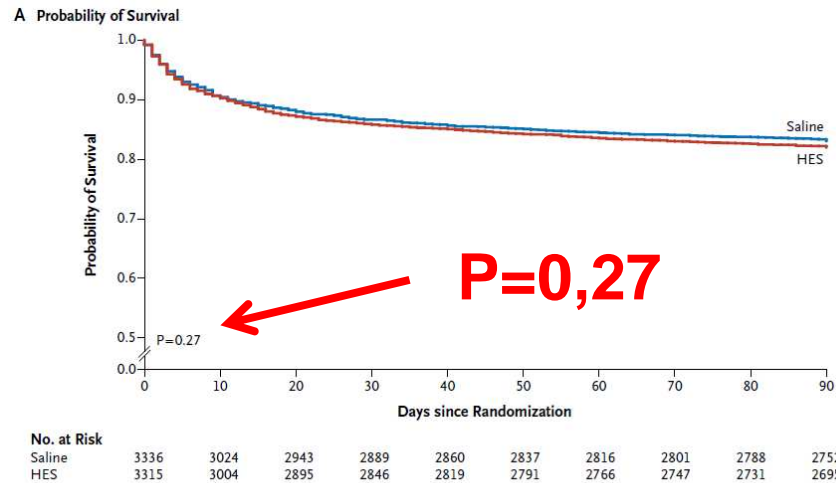
- Dávka !? CVP nebylo sledováno u ~60%, SvO₂ u ~45% pac.
- Dlouhé trvání těžké sepse před randomizací (<24 h)
- Data o počáteční resuscitaci chybí, žádná „GDT“!?! (ale: 52% pac. dostalo HES před randomizací!).
- Při randomizaci k HES pac. častější šok (53 vs. 34%) i renální dysfunkce (51 vs. 45%)
- Četnější Tx u HES pac., nejasné indikace Tx (a RRT)
- U pac. s HES možná hypervolémie (1:1 - nebezpečí „nadměrné resuscitace“ – indikace objemové léčby?!)
- Kukuřičný vs. bramborový škrob?



Table S4. Circulatory Parameters at Baseline and in the First 24 Hours after Randomization

Variable	HES 130/0.42 (N=398)		Ringer's Acetate (N=400)		P Value
	No. assessed †	Value	No. assessed †	Value	
 CVP – mm Hg					
Baseline	110	10 (7-13)	101	10 (8-13)	0.26
0 – 12 hours ‡	151	11 (7-14)	146	10 (7-13)	0.37
12 – 24 hours ‡	129	11 (6-14)	125	10 (6-13)	0.16
 ScvO ₂ – %					
Baseline	175	75 (67-83)	152	73 (65-82)	0.13
0 – 12 hours ‡	181	72 (66-77)	193	73 (65-78)	0.84
12 – 24 hours ‡	131	75 (68-79)	133	73 (67-79)	0.48
 Lactate – mmol/liter					
Baseline	385	2.0 (1.3-3.5)	387	2.1 (1.4-3.7)	0.34
0 – 12 hours ‡	390	2.2 (1.4-3.9)	393	2.2 (1.5-3.6)	0.84
12 – 24 hours ‡	337	2.0 (1.3-3.3)	338	2.0 (1.4-2.8)	0.40

Hydroxyethyl Starch or Saline for Fluid Resuscitation in Intensive Care



- 6% HES130/0,4 vs. NS
- Randomizováno ~7000 pac. (do cca 11h)

- 1. ? úmrtí do 90 dnů
- 2. ? AKI (RIFLE), ? RRT, + další

B Subgroup Analyses

Subgroup	HES no. of events/total no. (%)	Saline no. of events/total no. (%)	Risk Ratio (95% CI)	P Value
Death from any cause at 90 days	597/3315 (18.0)	566/3336 (17.0)	1.06 (0.96–1.18)	0.26
RIFLE criteria at randomization				0.66
Presence of acute renal injury	99/519 (19.1)	95/503 (18.9)	1.01 (0.78–1.30)	0.94
Absence of acute renal injury	132/919 (14.4)	118/896 (13.2)	1.09 (0.87–1.37)	0.46
Sepsis at randomization				0.78
Diagnosis on admission	248/976 (25.4)	224/945 (23.7)	1.07 (0.92–1.25)	0.38
No diagnosis on admission	349/2337 (14.9)	342/2383 (14.4)	1.04 (0.91–1.19)	0.57
Trauma				0.90
Yes	18/258 (7.0)	18/263 (6.8)	1.02 (0.54–1.91)	0.95
No	579/3057 (18.9)	548/3073 (17.8)	1.06 (0.96–1.18)	0.26
Traumatic brain injury				0.31
Yes	1/27 (3.7)	3/30 (10.0)	0.37 (0.04–3.35)	0.35
No	594/3269 (18.2)	560/3287 (17.0)	1.07 (0.96–1.18)	0.23
APACHE II score before randomization				0.60
≥25	217/590 (36.8)	221/616 (35.9)	1.03 (0.88–1.19)	0.74
<25	372/2702 (13.8)	342/2690 (12.7)	1.08 (0.94–1.24)	0.25
Receipt of HES before randomization				0.78
Yes	48/508 (9.4)	42/499 (8.4)	1.12 (0.76–1.67)	0.57
No	547/2798 (19.5)	522/2825 (18.5)	1.06 (0.95–1.18)	0.31

0.25 1.00 4.00

HES Better Saline Better

CHEST

N Engl J Med 2012;367:1901-11

Hydroxyethyl Starch or Saline for Fluid Resuscitation in Intensive Care

Secondary outcomes — no./total no. (%)				
Renal outcomes				
RIFLE-R	1788/3309 (54.0)	1912/3335 (57.3)	0.94 (0.90 to 0.98)	0.007
RIFLE-I	1130/3265 (34.6)	1253/3300 (38.0)	0.91 (0.85 to 0.97)	0.005
RIFLE-F	336/3243 (10.4)	301/3263 (9.2)	1.12 (0.97 to 1.30)	0.12
Use of renal-replacement therapy	235/3352 (7.0)	196/3375 (5.8)	1.21 (1.00 to 1.45)	0.04
New organ failure†				
Respiratory	540/2062 (26.2)	524/2094 (25.0)	1.05 (0.94 to 1.16)	0.39
Cardiovascular	663/1815 (36.5)	722/1808 (39.9)	0.91 (0.84 to 0.99)	0.03
Coagulation	142/2987 (4.8)	119/3010 (4.0)	1.20 (0.95 to 1.53)	0.13
Hepatic	55/2830 (1.9)	36/2887 (1.2)	1.56 (1.03 to 2.36)	0.03
Tertiary outcomes — no./total no. (%)				
Death in ICU	364/3313 (11.0)	360/3331 (10.8)	1.02 (0.89 to 1.17)	0.81
Death within 28 days	458/3313 (13.8)	437/3331 (13.1)	1.05 (0.93 to 1.19)	0.40
Death in hospital	483/3307 (14.6)	456/3324 (13.7)	1.06 (0.95 to 1.20)	0.30
			Mean Difference (95% CI)	
Service utilization — no.				
Days in ICU	7.3±0.2	6.9±0.2	0.4 (0.0 to 0.9)	0.07
Days in hospital	19.3±0.3	19.1±0.3	0.2 (−0.8 to 1.1)	0.72
Days receiving mechanical ventilation	6.0±0.2	5.7±0.2	0.4 (−0.1 to 0.8)	0.12
Days receiving renal-replacement therapy	5.6±0.4	5.5±0.4	0.1 (−0.1 to 1.2)	0.86

Study fluid volume and dose

Study	HES	Control	Patient population	HES Dose Med (IQR)	RRT RR (95%CI)	Mortality RR (95%CI)
WISEP	10% HES (200/0.5)	Lactated Ringer's	Severe sepsis	70 mL/kg (33 to 144.2)	1.62 (1.19 to 2.21)	1.17 (0.94 to 1.47)
6S	6% HES (130/0.42)	Acetated Ringer's	Severe sepsis	44 mL/kg (24 to 75)	1.35 (1.01 to 1.80)	1.17 (1.01 to 1.36)
CHEST	6% HES (130/0.4)	0.9% saline	Septic shock	5 mL/kg (3 to 9)	1.16 (0.83 to 1.62)	1.13 (0.92 to 1.39)
CHEST	6% HES (130/0.4)	0.9% saline	Sepsis	5 mL/kg (3 to 9)	1.10 (0.87 to 1.40)	1.07 (0.91 to 1.25)
CHEST	6% HES (130/0.4)	0.9% saline	Adult ICU patients	5 mL/kg (3 to 9)	1.21 (1.00 to 1.45)	1.06 (0.96 to 1.18)

22.03.2013



- **WISEP**

- „Jiný HES“ - hyperonkotický pentaškrob, často nadměrné dávky, bez rozdílu mortality 28d, častější RRT

- **6S**

- Vyšší mortalita 90d a častější RRT

- **CHEST**

- Bez rozdílu 90d mortality, častější RRT?

Effects of Fluid Resuscitation With Colloids vs Crystalloids
on Mortality in Critically Ill Patients Presenting
With Hypovolemic Shock
The CRISTAL Randomized Trial

- Prospektivní částečně zaslepená studie trvající 9 let (>2800 pac.)
- ? mortalita u pc. v hypovolemickém šoku (sepsy, polytrauma)
- Jakýkoliv koloid vs. jakýkoliv krystalloid (46% HES)
- 1. úmrtí do 28d.
2. úmrtí do 90d, ? dnů bez RRT, UPV či vazopresorů
- **Bez rozdílu úmrtí do 28d !**
- **Vyšší úmrtí** krystaloidy do 90d
 - 34,2 vs. 30,7%; P=0,03
- **Bez rozdílu** užití RRT do 90d
- **Nižší potřeba** UPV u koloidů do 7d a 28dne
 - Obojí P=0,01
- **Nižší potřeba** vazopresorů u koloidů do 7d a 28d
 - P=0,04, resp. 0,03

Re-evaluating currently available data and suggestions for planning randomised controlled studies regarding the use of hydroxyethyl-starch in critically ill patients - a multidisciplinary statement

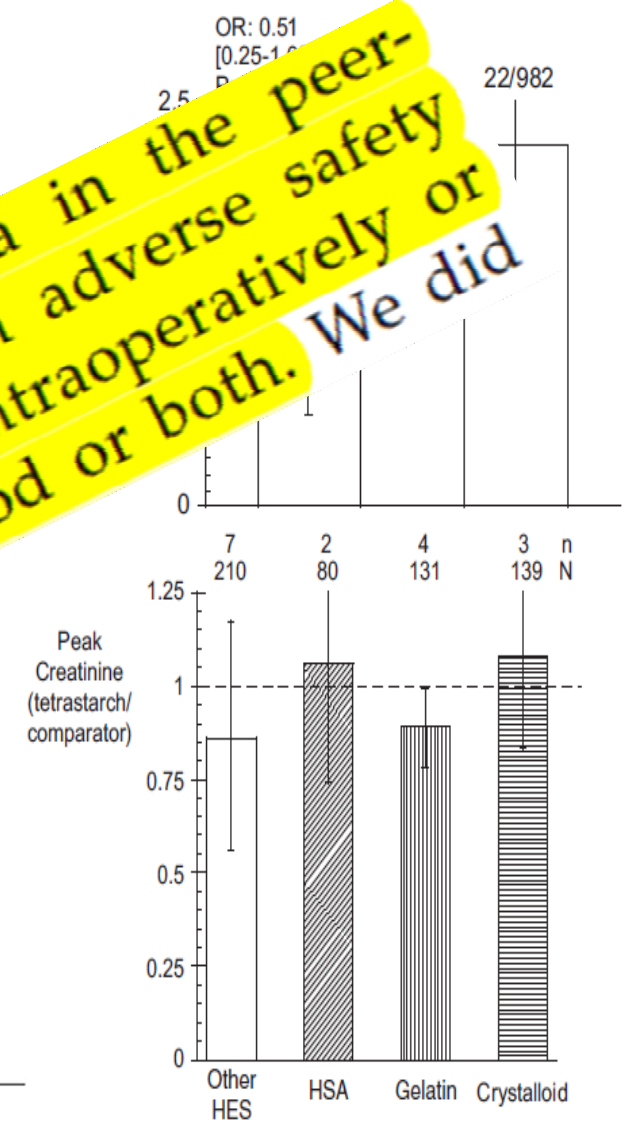
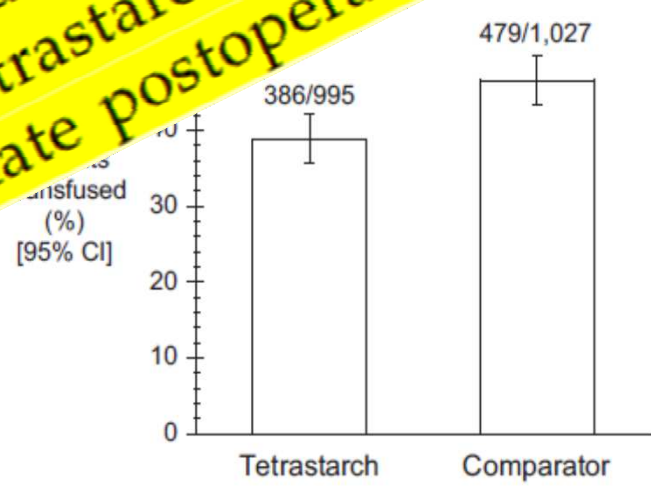
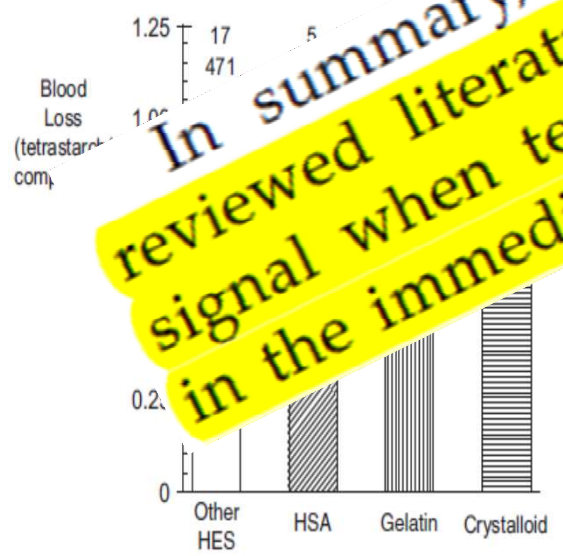
1. Údaje o tekutinové léčbě před randomizací?
2. Dlouhodobé podávání HES
3. Nejasný transfúzní práh
4. Nejasné indikace a protokol pro RRT
5. Porušování protokolu studie

1. Podání co nejdříve po rozvoji šoku ($\leq 6h$)
2. Časově omezené podávání v rámci resuscitace ($\leq 24h$)
3. Stanovovat algoritmy podávání a hemodynamické cíle
4. Respektovat nejvyšší denní dávky
5. Pozor na preexistující renální dysfunkci
6. Přesné indikace RRT (i Tx)
7. Přesná dokumentace a dlouhodobé sledování

Safety of Modern Starches Used During Surgery

- 59 publ., 4529 pac.
- 6%HES 130/0,4 – 0,42 vs. komparátor
- nezhoršuje mortalitu
- neovlivnil nepříznivě krevní ztrátu
- bez rozdílu ve ~ renální

In summary, we conclude that data in the peer-reviewed literature do not suggest an adverse safety signal when tetrastarches are used intraoperatively or in the immediate postoperative period or both. We did



Co tedy s HES ? Doporučení SÚKL

- Do doby, než bude známo závěrečné stanovisko k používání HES závazné pro všechny státy EU, doporučuje SÚKL lékařům následující opatření:
- nepodávat HES pacientům se sepsí a popáleninami,
- ve většině klinických situací jsou k náhradě objemu dostatečné krystaloidní roztoky,
- u náhle vzniklé a život ohrožující hypovolémie je možno individuálně zvážit podání HES. V takových případech je třeba podat co **nejnižší nutný objem** po co **nejkratší dobu** a dbát o dostatečnou **hydrataci** pacienta

Stanovisko výboru ČSARIM

- V literatuře není v současnosti dostatek přesvědčivých důkazů o zvýšeném riziku morbidity a mortality v souvislosti s podáním syntetických koloidních roztoků včetně HES v **perioperačním období** (před výkonem, v průběhu operace či v bezprostředním pooperačním období) tam, kde **indikací podání je korekce náhle vzniklé hypovolémie a související potřeba optimalizace hemodynamiky v co nejkratší možné době**

PRAC confirms that hydroxyethyl-starch solutions (HES) should no longer be used in patients with sepsis or burn injuries or in critically ill patients

HES will be available in restricted patient populations



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

Proč jen náhlá krevní ztráta?

PRAC agreed that HES could continue to be used in patients with hypovolaemia caused by acute blood loss where treatment with alternative infusions solutions known as 'crystalloids' alone are not considered to be sufficient. The PRAC acknowledged the need for measures to minimise potential risks in these patients and recommended that HES solutions should not be used for more than 24 hours and that patients' kidney function should be monitored for at least 90 days. In addition, the PRAC requested that further studies be carried out on the use of these medicines in elective surgery and trauma patients.

?!

11 October 2013
EMA/606303/2013

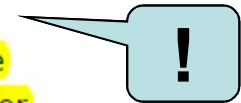
Hydroxyethyl-starch solutions (HES) should no longer be used in patients with sepsis or burn injuries or in critically ill patients – CMDh endorses PRAC recommendations

HES will be available in restricted patient populations

The Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human (CMDh)*, has endorsed by majority the recommendations of the European Medicines Agency’s Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), which concluded that HES solutions must no longer be used to treat patients with sepsis (bacterial infection in the blood) or burn injuries or critically ill patients because of an increased risk of kidney injury and mortality.



The CMDh also agreed with the PRAC recommendation that HES solutions may continue to be used in patients to treat hypovolaemia (low blood volume) caused by acute (sudden) blood loss, where treatment with alternative infusions solutions known as ‘crystalloids’ alone are not considered to be sufficient. In order to minimise potential risks in these patients, HES solutions should not be used for more than 24 hours and patients’ kidney function should be monitored after HES administration. In

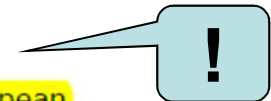


**VISEP, 6S,
CHEST**

...ing the product information, further studies should be carried out on the use of these ... tive surgery and trauma patients.

... solutions was carried out by the PRAC following the publication of studies showing an increased risk of mortality in patients with sepsis^{1,2} and an increased risk of kidney injury requiring dialysis in critically ill patients^{1,2,3} following treatment with HES solutions.

As the CMDh position has been adopted by majority vote, it will now be sent to the European Commission, which will take a final legally binding decision that will be valid throughout the European Union (EU).



must no longer be used

25 October 2013
EMA/640658/2013



Děkuji za pozornost!