



# Koloidy .....2 years after.....



Igor Sas  
KARIM FN Brno a LF MU Brno



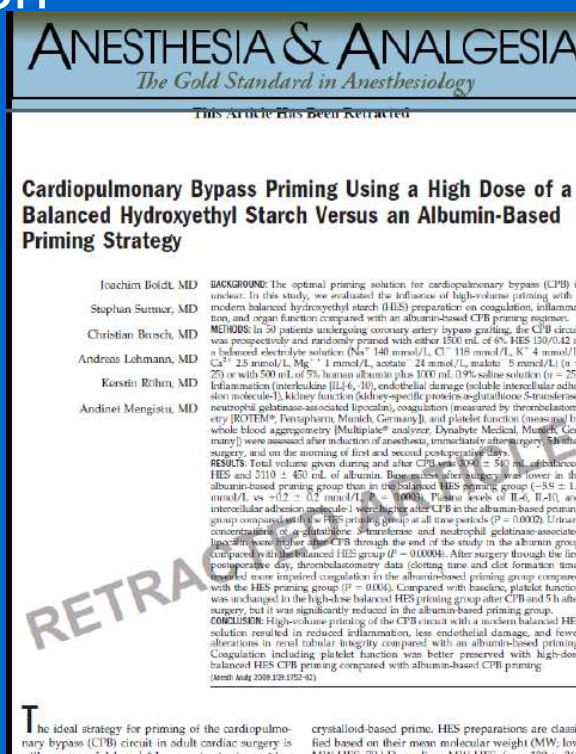
# Historie

- mnoho let používány roztoky krystaloidů a koloidů
- v poslední dekádě profilace krystaloidů k náhradě extracelulární tekutiny a koloidů k stabilizaci srdečního výdeje
- v současné době poukazováno na riziko dlouhodobého podávání HESu ve vysokých kumulativních dávkách u septických pacientů
- goal-directed postup s použitím koloidů prokázal pokles morbidity- **přinejmenším v perioperačním období** - British Consensus Guidelines on Intravenous Fluid Therapy for Adult Surgical Patients (GIFTASUP)
- pokračující kontroverzní diskuze
- 14.6.2013 European Medicines Agency (EMA) navrhuje zastavit používání HES ve všech indikacích kromě akutní krevní ztráty

# Aféra Boldt



- 2009 podezření z falšování výsledků studií zabývajících se zejména účinky HES
- 2010- výpověď z Klinikum Ludwigshafen
- 2011 odebrán titul řádného profesora
- zpochybnění všech příznivých výsledků prací týkajících se HES
- podíl Boldtových prací na celkovém množství prací je jen cca 2%





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

### Recommendations and conclusions

We recommend not to use HES with molecular weight  $\geq 200$  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. 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.

### Doporučujeme:

- nepoužívat HES s MW  $>200$  kD a st. substituce  $>0,4$  u pts s těžkou sepsí a/nebo rizikem ARF
- nepoužívat koloidy u poranění mozku
- nepoužívat koloidy u dárců orgánů
- nové koloidy uvádět do praxe až po důkladném ověření bezpečnosti

### Navrhujeme:

- nepoužívat HES 130/0,4 nebo želatinu
- nepoužívat hypertonické roztoky

Received: 3 January 2012  
Accepted: 5 January 2012  
Published online: 10 February 2012  
© Copyright jointly held by Springer and ESICM 2012

**Electronic supplementary material**  
The online version of this article (doi:10.1007/s00134-012-2472-9) contains supplementary material, which is available to authorized users.

Recommendation/Suggestion



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

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

- Because of the risk of kidney injury and mortality, HES solutions must no longer be used in **patients with sepsis, burn injuries or critically ill patients.**
- **HES solutions should only be used for the treatment of hypovolaemia due to acute blood loss when crystalloids alone are not considered sufficient.**
- .....lack of robust long-term safety data in patients undergoing **surgical procedures** and in **patients with trauma.**
- HES solutions should be used at the **lowest effective dose for the shortest period of time.** Treatment should be guided by continuous haemodynamic monitoring so that the infusion is stopped as soon as appropriate haemodynamic goals have been achieved.

## Recentní studie s koloidy

	Population	Design
<b>WISEP</b>	537 sepsis, septic shock	multi-center, two-by-two factorial RCT Germany
<b>CRYSTMAS</b>	196 severe sepsis	multi-center, double blind RCT Germany, France
<b>6S</b>	804 severe sepsis	multi-center, blinded, parallel group RCT Denmark, Norway, Finland, Island
<b>CHEST</b>	7000 ICU patients	multi-center, blinded, parallel group RCT Australia, New Zealand
<b>CRYSTAL</b>	3000 ICU patients	multi-nationale, pragmatic, parallel group, open-label RCT; France
<b>BaSES</b>	241 sepsis, septic shock	single-center, double blind, RCT Swiss

# Recentní studie s koloidy

	Control	Outcome
<b>CRYSTMAS</b>	tetrastarch 130/0.4 vs. NaCl 0,9%	volume requirement: colloid* < crystalloid time until stabilisation: 12 vs. 14 h (NS) renal failure: 25 v. 20% (NS) AKIN, RIFLE, NGAL, $\beta$ -NAG, $\alpha$ -microglobulin: (NS)
<b>6S</b>	tetrastarch 130/0.42 vs. Ringer acetate	90 day-mortality: 43 vs. 51% (*colloid worse) 90 day- RRT: 16 vs. 22% (*colloid worse) severe bleeding: 6 vs. 10% (NS)
<b>CHEST</b>	tetrastarch 130/0.4 vs. NaCl 0,9%	renal failure: 10 vs. 9% (NS) RRT: 5.8 vs. 7.0% (*colloid worse); length of RRT (NS) FFP-requirements: colloid* > crystalloid (18 ml) volume requirements: colloid* < cryistalloid (90ml/day) ICU-mortality: 17 vs. 18% (NS)
<b>CRYSTAL</b>	crystalloids vs. colloids	volume requirement: colloid = 2x crystalloid 90 day-mortality: 33 vs. 30% (*colloid better) RRT: 7.0 v. 5.8% (*colloid better)
<b>BaSES</b>	tetrastarch 130/0.4 vs. Ringer lactate/ NaCl 0,9%	volume requirements: 5,6 l vs. 5,0 l (NS) ICU-mortality: 29 vs. 28% (NS) AKI: 44 v. 49% (NS) LOS: 28,5 vs. 20 days (*colloid better)

? cause of death ?



# WISEP Study 2008



The NEW ENGLAND  
JOURNAL of MEDICINE

HOME ARTICLES ▾ ISSUES ▾ SPECIALTIES & TOPICS ▾ FOR AUTHORS ▾ CME ▸ Keyword

ORIGINAL ARTICLE

## Intensive Insulin Therapy and Pentastarch Resuscitation in Severe Sepsis

Frank M. Brunkhorst, M.D., Christoph Engel, M.D., Frank Bloos, M.D., Ph.D., Andreas Meier-Hellmann, M.D., Max Ragaller, M.D., Norbert Weiler, M.D., Onnen Moerer, M.D., Matthias Gruending, M.D., Michael Oppert, M.D., Stefan Grond, M.D., Derk Olthoff, M.D., Ulrich Jaschinski, M.D., Stefan John, M.D., Rolf Rossaint, M.D., Tobias Weite, M.D., Martin Schaefer, M.D., Peter Kern, M.D., Evelyn Kuhnt, M.Sc., Michael Kiehnopf, M.D., Christiane Hartog, M.D., Charles Natanson, M.D., Markus Loeffler, M.D., Ph.D., and Konrad Reinhart, M.D. for the German Competence Network Sepsis (SepNet)  
N Engl J Med 2008; 358:125-139 | January 10, 2008

- 537 pts, intenzivní x konvenční inzulinová terapie, HES x Ringerlaktát k tekutinové resuscitaci
- end point- 28-denní mortalita, orgánové dysfunkce
- přerušena z bezpečnostních důvodů- vyšší výskyt hypoglykemie ve skupině intenzivní inzulinové terapie ( 17%)
- nevýznamné rozdíly v mortalitě i morbiditě (SOFA) ve skupině RL a HESu, **signifikantně vyšší výskyt ARF a dnů s CRRT u HESu**
- post hoc analýza- **přímá korelace mezi kumulativní dávkou HES a nutností RRT**, vyšší 90-denní mortalita
- nižší počet trombocytů a vyšší potřeba krevních transfuzí ve skupině HES
- **použit HES 200/0,5**

## VISEP study-kritika

- léčba zahájena 24 hod. po DG těžké sepse, 24 hodin již pacienti léčeni
- při vstupu do studie již pacienti stabilizováni –
- střední hodnoty MAP 75 mmHg, CVP 12 mmHg, ScvO<sub>2</sub> 74% a laktát 2.2 mmol/l
- ve skupině krystaloidů dostalo 58% HES během úvodní resuscitace oběhu
- ve skupině HES pokračováno v podávání HESu přes stabilizaci oběhu
- v podskupině pts, kde bylo dodrženo doporučené dávkování HES nižší mortalita než ve skupině krystaloidů

## CHEST Study

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

### Hydroxyethyl Starch or Saline for Fluid Resuscitation in Intensive Care

John A. Myburgh, M.D., Ph.D., Simon Finfer, M.D., Rinaldo Bellomo, M.D., Laurent Billot, M.Sc., Alan Cass, M.D., Ph.D., David Gattas, M.D., Parisa Glass, Ph.D., Jeffrey Lipman, M.D., Bette Liu, Ph.D., Colin McArthur, M.D., Shay McGuinness, M.D., Dorrilyn Rajbhandari, R.N., Colman B. Taylor, M.N.D., and Steven A.R. Webb, M.D., Ph.D., for the CHEST Investigators and the Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group\*

- 7000 pts. , randomizace 1:1, skupina HES 130/0,4 a FR
- primární outcome – 90-denní mortalita
- sekundární outcome- rozvoj AKI/ARF a léčba pomocí RRT

## ORIGINAL ARTICLE

## Hydroxyethyl Starch or Saline for Fluid Resuscitation in Intensive Care

Table 2. Outcomes and Adverse Events.\*

Variable	HES	Saline	Relative Risk (95% CI)	P Value
<b>Outcome</b>				
Primary outcome of death at day 90 — no./total no. (%)	597/3315 (18.0)	566/3336 (17.0)	1.06 (0.96 to 1.18)	0.26
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

# CHEST Study

- neprokázán rozdíl v mortalitě
- neprokázán rozdíl v renálních funkcích (RIFLE)
- vyšší použití RRT ve skupině HESu ale.....

A modified excerpt of the original 'Figure S3' in the supplementary appendix of the CHEST trial<sup>[13]</sup>

RIFLE category and component	HES n/N (%)	Saline n/N (%)	Relative risk 95% confidence interval	p	Result
RIFLE-R (risk)	1788/3309 (54.0)	1912/3335 (57.3)	0.94 (0.90-0.98)	0.007	HES better
Creatinine increase (x1,5) from baseline	462/3149 (14.7)	415/3171 (13.1)	1.12 (0.99-1.27)	0.07	n.s.
Urine output <0.5 ml/kg/h x 6 h	1701/3230 (52.7)	1846/3266 (56.5)	0.93 (0.89-0.97)	0.002	HES better
RIFLE-I (injury)	1130/3265 (34.6)	1253/3300 (38.0)	0.91 (0.85-0.97)	0.005	HES better
Creatinine increase (x2) from baseline	245/3149 (7.8)	191/3171 (6.0)	1.29 (1.08-1.55)	0.006	Saline better
Urine output <0.5 ml/kg/h x 12 h	1077/2977 (36.2)	1200/3024 (39.7)	0.91 (0.85-0.97)	0.005	HES better

The results clearly contradict the statement in the original manuscript that in subgroup analyses "post-hoc tests show a higher relative risk of meeting the criteria for the risk of kidney dysfunction (RIFLE-R) or kidney injury (RIFLE-I) in the HES group than in the saline group".

Chappell and Jacob

## CHEST Study RRT

- ....proč pacienti s lepšími renálními funkcemi vyžadovali více použití RRT (7.0% vs. 5.8%,  $p = 0.04$ )?
- vysvětlení- neexistence jednotných kritérií pro zahájení RRT
- ...not more patients *required* but *received* RRT.
- v upravené analýze studie ( očištěné od vlivu věku, pohlaví, tíže onemocnění ...) bez rozdílu v incidenci RRT
- porušení protokolu u 9,5% pacientů- podána nesprávná látka- přesto ponechání ve studii
- 36 % pacientů mělo ARF při zařazení do studie
- 508 pts ze skupiny FR dostalo HES před randomizací
- Podskupina 30 % pts se sepsí- bez rozdílu v mortalitě, ARF i RRT



The NEW ENGLAND  
JOURNAL of MEDICINE

# 6S Study

ORIGINAL ARTICLE

A Correction Has Been Published >

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

Anders Perner, M.D., Ph.D., Nicolai Haase, M.D., Anne B. Guttormsen, M.D., Ph.D., Jyrki Tenhunen, M.D., Ph.D., Gudmundur

In conclusion, patients with severe sepsis who received fluid resuscitation with HES 130/0.42, as compared with those who received Ringer's acetate, had a higher risk of death at 90 days, were more likely to receive renal-replacement therapy, and had fewer days alive without renal-replacement therapy and fewer days alive out of the hospital.

- vyšší riziko smrti 90. den
- vyšší riziko nutnosti použití RRT
- nižší šance na přežití s propuštěním z nemocnice

- 
- 
- 

## 6S Study - kritika

- léčba zahájena 24 hod. po DG těžké sepse, 24 hodin již pacienti léčeni
- ve skupině krystaloidů 60% pts dostalo až 1000 ml HES během úvodní resuscitace oběhu
- většina pts ve skupině koloidů zařazena již oběhově stabilizována- CVP, ScvO2 a laktát 10 mmHg, 75% and 2.0 mmol/l
- 36 % pts vstupovalo do studie s ARF (jasná KI HESu!!)
- 32 % pts ve skupině krystaloidů dostalo koloidy !
- přesto všichni zařazeni do 90-denního sledování follow up





SCANDINAVIAN JOURNAL OF

trauma, resuscitation  
& emergency medicine

IMPACT  
FACTOR  
1.68

# WISEP, CHEST a 6S

Commentary

Highly accessed

Open /

**Hydroxyethyl starch - the importance of being earnest**

Daniel Chappell and Matthias Jacob\*

- bez respektu ke klinické realitě, kontraindikacím a doporučeným dávkám HESu
- žádná ze studií nehodnotí úvodní 6-24hod. fázi tekutinové resuscitace
- během této úvodní rozhodující fáze podávány koloidy většině pacientů
- In the starch groups, the **wrong fluid** (the indication suggested crystalloids) in the **wrong amount** (starches were partly overdosed) at **the wrong time** (after stabilization) in the **wrong patients** (many had acute renal failure and most were hemodynamically stabilized) was infused. Therefore, side-effects and complications are no surprise.

•  
•  
•  
Commentary

Highly accessed

Open /

## Hydroxyethyl starch - the importance of being earnest

Daniel Chappell and Matthias Jacob\*

- studie ukázaly, že HES by neměl být podáván u pacientů v těžké sepsi **po iniciální fázi stabilizace**
- „The only **rational indication for an i.v. colloid is acute intravascular hypovolemia**. Therefore, colloids are **not indicated in normovolemic patients**. Beyond that, HES is **contraindicated in patients with acute renal failure**.“

# CRYSTMAS study

Guidet *et al. Critical Care* 2012, **16**:R94  
<http://ccforum.com/content/16/3/R94>



RESEARCH

Open Access

## Assessment of hemodynamic efficacy and safety of 6% hydroxyethylstarch 130/0.4 vs. 0.9% NaCl fluid replacement in patients with severe sepsis: The CRYSTMAS study

Bertrand Guidet<sup>1,2,3\*</sup>, Olivier Martinet<sup>4</sup>, Thierry Boulain<sup>5</sup>, Francois Philippart<sup>6,7</sup>, Jean François Poussel<sup>8</sup>, Julien Maizel<sup>9</sup>, Xavier Forceville<sup>10</sup>, Marc Feissel<sup>11</sup>, Michel Hasselmann<sup>4</sup>, Alexandra Heiningier<sup>12</sup> and Hugo Van Aken<sup>13</sup>

**Methods:** In order to compare the hemodynamic efficacy and safety of 6% HES 130/0.4 and NaCl 0.9% for HDS in patients with severe sepsis, we designed a prospective, multicenter, active-controlled, double-blind, randomized study in intensive care units.

- 174 pts s dg těžké sepse

- 
- 
- 

## CRYSTMAS study

- k dosažení oběhové stability (MAP $\geq$ 65 a 2 kritéria z CVP 8-12, hod. diuréza > 2ml/kg a  $s_{cV}O_2 \geq 70\%$ )  
menší potřeba HES 1379 $\pm$ 886 ml vs 1709 $\pm$ 1164ml
- oběhová stabilita dosažena za 11,8 $\pm$ 10,1(HES) vs 14,3  $\pm$ 11,1 hodiny (NS)
- bez rozdílu v kumulativní bilanci tekutin za 96 hod
- bez rozdílu v mortalitě 28- a 90-denní
- bez rozdílu v RIFLE a AKIN klasifikaci renálního selhání či četnosti nově vzniklého ARF

## Studie BaSeS, Siegemund M, ESA 2012

- Maximum dose of 6% HES 130/0.4 was 50 mL/kg/d
  - HES was administered for ~5 days
  - No significant differences concerning fluid amounts on day 1 (trend toward less fluids amounts in the HES group)
  - Cumulative HES was **3775 mL** (2018-6347) vs. **4125 mL** (2500-6730) in the Crystalloid group
  - Note: No patient received the maximum dose of HES
- 
- **ICU length of stay: 119.4 h (Crystalloid) vs. 96.8 h (HES)**  
→ Positive trend for Voluven®
  - **Hospital length of stay: 28.5 d (Crystalloid) vs. 20 d (HES)**  
→ Significantly shorter in the Voluven® group
  - **Mortality (ICU and hospital): No difference among groups**  
**Crystalloid vs. HES: 29% vs. 28% and 31% vs. 30%**
  - **Kidney function:** No significant difference between study groups concerning acute kidney injury (as defined by AKIN classification)

# CRISTAL

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

Djillali Annane, MD, PhD<sup>1</sup>; Shidasp Siami, MD<sup>2</sup>; Samir Jaber, MD, PhD<sup>3</sup>; Claude Martin, MD, PhD<sup>4</sup>;

- ovlivnění mortality volbou roztoku koloidu nebo krystaloidu pro tekutinovou resuscitaci u pacientů na ICU v hypovolemickém šoku
- multicentrická (57 ICU), randomizovaná open label studie
- zaslepené hodnocení outcomu
- 2857 pacientů ( seprese, trauma, hypovolemický šok bez seprese nebo traumatu)
- skupina koloidů- HES, želatina, 4 a 20% albumin, dextrans
- skupina krystaloidů- iso- nebo hypertonický FR, Ringer - acetát

# CRISTAL

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

Djillali Annane, MD, PhD<sup>1</sup>; Shidasp Siami, MD<sup>2</sup>; Samir Jaber, MD, PhD<sup>3</sup>; Claude Martin, MD, PhD<sup>4</sup>;

- volba roztoku podle dostupnosti na jednotlivých ICU
- množství podaných tekutin a doba trvání léčby byla na rozhodnutí oš. lékaře s limitací:
  - a/ max. dávka podaného HES 30ml/kg/den
  - b/ výzkumníci byli vyzváni ke striktnímu dodržování místních doporučení
- hodnocení outcome –
  - 28- a 90-denní mortalita, dny na ICU/hospitalizace
  - dny bez potřeby RRT, UPV a vazopresorů
  - dny bez multiorgánového selhání

# CRISTAL

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

Djillali Annane, MD, PhD<sup>1</sup>; Shidasp Siami, MD<sup>2</sup>; Samir Jaber, MD, PhD<sup>3</sup>; Claude Martin, MD, PhD<sup>4</sup>;

- střední množství podaných tekutin\* –
  - koloidy 2000ml (1000 ± 3502ml)
  - krystaloidy 3000ml (500 ± 5200ml)
- \* kromě udržovací léčby
- průměrná doba léčby 2 dny



•  
•  
•

## CRISTAL výsledky

- 28-denní mortalita- bez sign. rozdílu
- 90-denní mortalita – méně úmrtí ve skupině koloidů
- více dní bez UPV i vazopresorů ve skupině koloidů
- neprokázáno zvýšené riziko nutnosti RRT ve skupině koloidů
- v podskupině pts. s nutností krevní transfuze bez rozdílu v obou skupinách

- 
- 
- 

## CRISTAL a CRRT

- možná vysvětlení absence zvýšeného rizika CRRT
  1. u žádného pacienta nebyly překročeny max. doporučené dávky HES
  2. vyloučení pacienti s chronickou renální insuficiencí
  3. použití koloidů bylo spojeno s nižším výskytem respiračního a oběhového selhání, resp. rychlejším zotavením – renoprotektivní efekt
  4. většina pts ve větví krystaloidů dostala FR – zvýšené riziko AKI u hyperchloremie?

## A co želatina ?

- + Rychlé vylučování ledvinami, 80% není metabolizováno- není kumulace, neovlivňuje prakticky renální funkce
- + Minimální ovlivnění hemokoagulace
- + Srovnatelný objemový efekt jako HES
- Riziko alergických reakcí

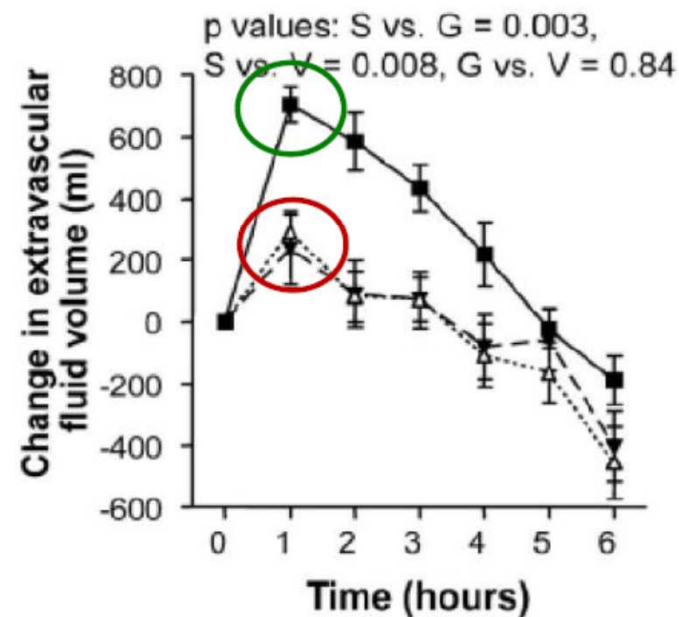
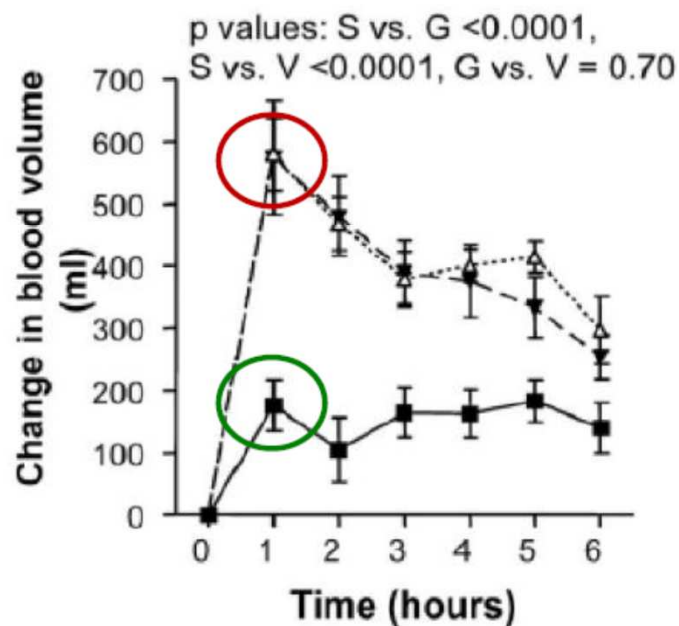
# Volum expanzní efekt

Critical Care Medicine 

*Crit Care Med* 2010., 38:463-470

Effect of volume loading with 1 liter intravenous infusions of 0.9% saline, 4% succinylated gelatine (Gelofusine) and 6% hydroxyethyl starch (Voluven) on blood volume and endocrine responses: A randomized, three-way crossover study in healthy volunteers

■ Saline (S)  
--△-- Gelofusine® (G)  
--▼-- Voluven® (V)



D. O. Thomas-Rueddel  
V. Vlasakov  
K. Reinhart  
R. Jaeschke  
H. Rueddel  
R. Hutagalung  
A. Stacke  
C. S. Hartog

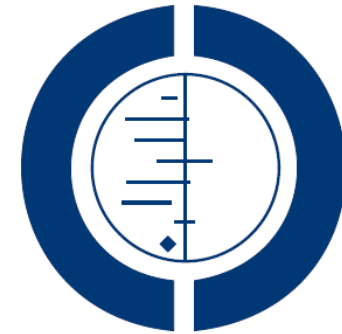
## Safety of gelatin for volume resuscitation—a systematic review and meta-analysis

- cíl-ověření bezpečnosti podávání želatiny
- systematické review 40 RCT (1976-2010, 3275 pts)
- **želatina podaná k resuscitaci oběhu ve srovnání s albuminem nebo krystaloidy. Hodnoceno:**
  - **outcome- bez rozdílu**
  - **potřeba transfúzí RR 1,28** nárůst při vysokých dávkách
  - **ovlivnění renálních funkcí - neprokázáno**
- Conclusion: přes 60-letou praxi v klinickém používání želatiny není možno bezpečnost a efektivitu jejího podávání posoudit, alespoň ne v podmínkách, ve kterých je používána .....navrhujeme další výzkum...

# Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients (Review)

Perel P, Roberts I, Ker K

2013



THE COCHRANE  
COLLABORATION®

- metaanalýza 74 studií
- krystaloidy vs HES, želatina, albumin, dextran, hypertonické roztoky

Outcome or subgroup title	No. of studies	No. of participants	Statistical method	Effect size
1 Deaths	56		Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	Subtotals only
1.1 Albumin or plasma protein fraction	24	9920	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	1.01 [0.93, 1.10]
1.2 Hydroxyethyl starch	25	9147	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	1.10 [1.02, 1.19]
1.3 Modified gelatin	11	506	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.91 [0.49, 1.72]
1.4 Dextran	9	834	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	1.24 [0.94, 1.65]

## Safety of Modern Starches Used During Surgery

Van Der Linden, Philippe MD, PhD<sup>\*</sup>; James, Michael MB ChB, PhD, FRCA, FCA(SA)<sup>†</sup>; Mythen, Michael MD FRCA<sup>‡§||</sup>; Weiskopf, Richard B. MD<sup>||</sup>

FREE SDC

- Metaanalýza 59 randomizovaných studií 1997-2011  
4529 pts. HES vs komparátor u **chirurgických** pts
- hodnocení:
- **krevní ztráta** – 38 studií 1602 pts – **bez rozdílu** v krevních ztrátách a množství transfuzí
- **renální funkce** 38 studií 1532 pts **bez rozdílu** v potřebě RRT (1,8 vs 3%), kreat. clearance a výdeji moči
- **mortalita** 21 studií 1918 pts **bez rozdílu** v mortalitě 1,15 vs 2,24% (OR pro HES 0,51)



## 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

Patrick Meybohm<sup>1</sup>, Hugo Van Aken<sup>2</sup>, Andrea De Gasperi<sup>3</sup>, Stefan De Hert<sup>4</sup>, Giorgio Della Rocca<sup>5</sup>, Armand RJ Girbes<sup>6</sup>, Hans Gombotz<sup>7</sup>, Bertrand Guidet<sup>8</sup>, Walter Hasibeder<sup>9</sup>, Markus W Hollmann<sup>10</sup>, Can Ince<sup>11</sup>, Matthias Jacob<sup>12</sup>, Peter Kranke<sup>13</sup>, Sibylle Kozek-Langenecker<sup>14</sup>, Stephan Alexander Loer<sup>15</sup>, Claude Martin<sup>16</sup>, Martin Siegemund<sup>17</sup>, Christian Wunder<sup>13</sup> and Kai Zacharowski<sup>1\*</sup>

## Základní limity zařazených studií

### 1. Tekutinová léčba před zařazením do studie

- až 59% pts bylo před randomizací léčeno vysokými objemy koloidů v rámci akutní hemodynamické stabilizace →  
→ obtížná diferenciací specifických účinků HES
- pozdní randomizace vede k zařazení pts., kteří již dosáhli cíle hemodynamické stabilizace
- rozpor v doporučeních autorů nepodávat koloidy a jejich podáváním před randomizací

Crit Care 2013;17;R166

Published:26 July 2013



•  
**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**

## 2. Prolongované podávání HES

- V některých studiích bylo pokračováno v podávání HES až k maximu 90 dní
- pokračování podávání HES po iniciální fázi hemodyn. stabilizace zvyšuje **riziko podávání HES non-hypovolemickým pacientům**

## 3. Nesledování ostatních rizikových faktorů zvyšující riziko smrti nebo renálního selhání

- Např. mnoho pacientů dostávalo krevní transfuze bez jasného algoritmu podávání transfuzí – nezávislý faktor spojený s vyšší mortalitou v ICU

## 4. Neexistence protokolu pro zahájení RRT

- Žádná ze studií neměla jednotný protokol RRT
- Pokud je potřeba RRT endpointem studie, musí být indikace RRT jasně stanovena

# Hypovolaemia

- At least one of the following criteria (without another explanation):
- o Positive fluid responsiveness (e.g. passive leg raising test, „mini“ fluid challenge), or
  - o Lactate >3mmol/L (if not in heart/hepatic failure), or
  - o Central venous oxygen saturation < 70% (if not anaemic or in heart failure), or
  - o Hypotension (systolic blood pressure <90 mmHg) and tachycardia (heart frequency >100 bpm) (if not on beta-blocker or in heart failure)
  - o Oliguria (urine output < 0.5 ml/kg/h for 6 h)
- Consider additional monitoring if stabilisation cannot be achieved (e.g. ECHO)

yes → [down arrow] → [down arrow]  
no → STOP

**Time interval  
< 6 h from onset of shock?**

yes → [down arrow] → [down arrow]  
no → STOP

**Exclusion of patients with  
pre-existing renal failure and/or  
acute kidney injury (AKI)**

o increase in serum creatinine by x0.3 mg/dL within 48 h, or  
o increase in serum creatinine to x1.5 times baseline, or  
o urine output < 0.5 ml/kg/h for 6 h (unless it is due to hypovolaemia)

yes → [down arrow] → [down arrow]  
no → STOP

**Maximal dose of HES**  
e.g. 6% HES 130/0.4 <30 mL/kg/d  
(include amount of HES given in the operating room)

yes → [down arrow] → [down arrow]  
no → STOP

**Limit HES  
to acute volume resuscitation  
(for a maximum of 24 h)**

Re-Assessment



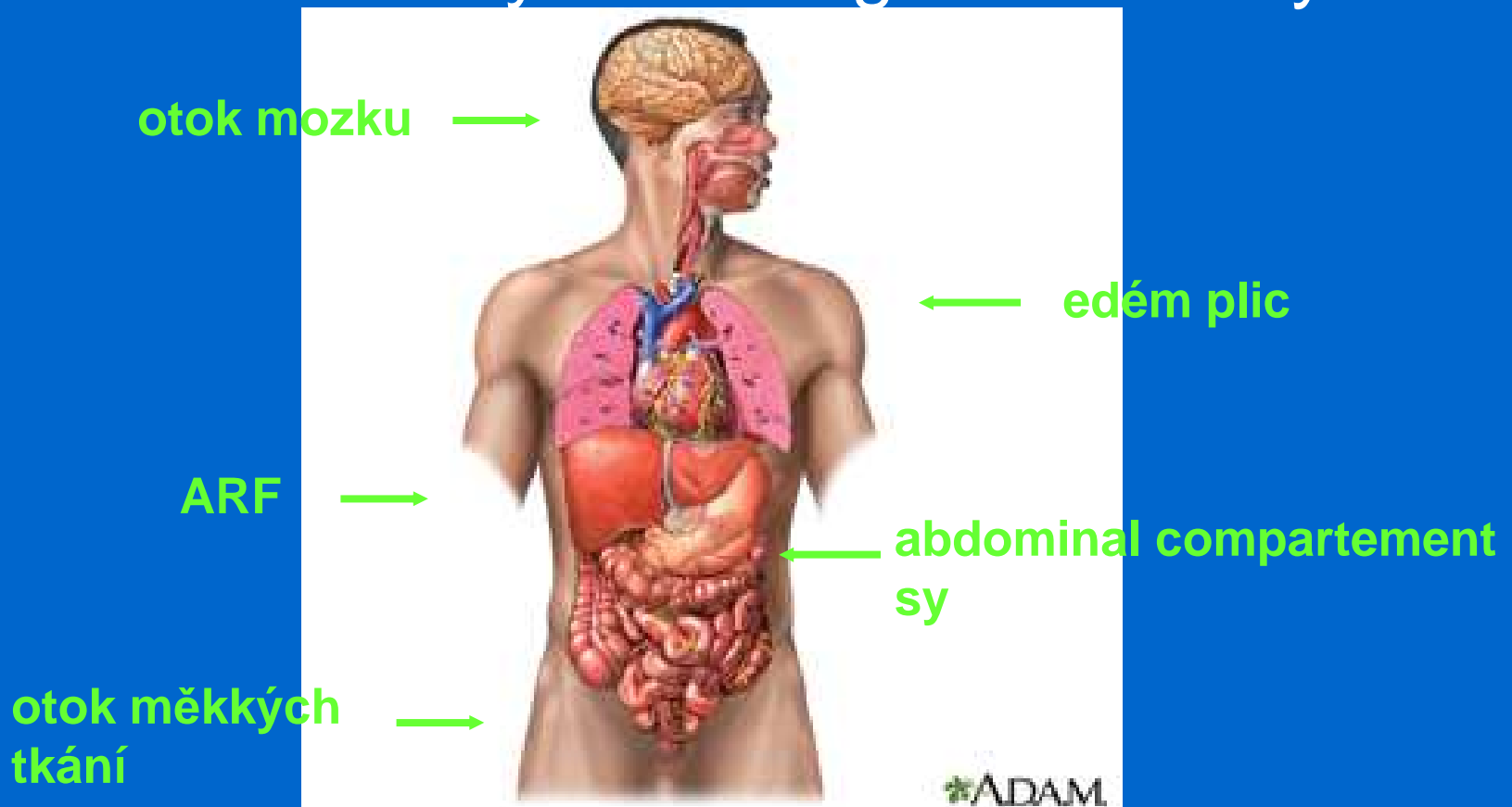


Jaké tekutiny???



# Závěr

- každý roztok podávaný v excesivním množství má výrazné negativní účinky



- 
- 
- 

## Závěr

- V současné době není dostatek důkazů pro vyřazení koloidů z léčebné praxe
- Indikace podávání koloidů je absolutní nebo relativní hypovolemie s hemodynamickou nestabilitou
- Úvodní tekutinová resuscitace musí být zahájena velmi časně a musí být dostatečně agresivní
- Pokračující podávání koloidů po iniciální fázi tekutinové resuscitace je spojena s rizikem podávání koloidů non-hypovolemickým pacientům a výskytem jejich nežádoucích účinků
- Zdá se, že užívání koloidů by mělo být limitováno na 24 hodin
- Koloidy mají být podávány vždy v kombinaci s roztoky krystaloidů

## Závěr

- 
- 
- 
- Výhodné používání jasných algoritmů tekutinové resuscitace a opakované vyšetřování oběhových parametrů
- Dodržování maximálních doporučených dávek koloidů
- Nepodávat HES pacientům s preexistujícím renálním selháním s oligo/anurií a s AKI (nárůst kreatininu 1,5x během 48 hod. a výdej moči  $< 0,5 \text{ ml/kg/hod}$  v 6 hod.) nebo již prováděnou RRT
- Třeba odlišit akutní oligurii, která je projevem a indikátorem těžké akutní hypovolemie
- Pokud přetrvává oligurie po 6 hodinách akutní objemové resuscitace s použitím HES, podávání HES by mělo být ukončeno

- 
- 
- 



All i.v. fluids are good !

J.L. Vincent



INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON INTENSIVE CARE  
AND EMERGENCY MEDICINE  
March 20 - 23, 2012  
BELGIUM - Brussels - Congress Center (SQUARE)

- 
- 
- 
- 
- 
- 
- 
-