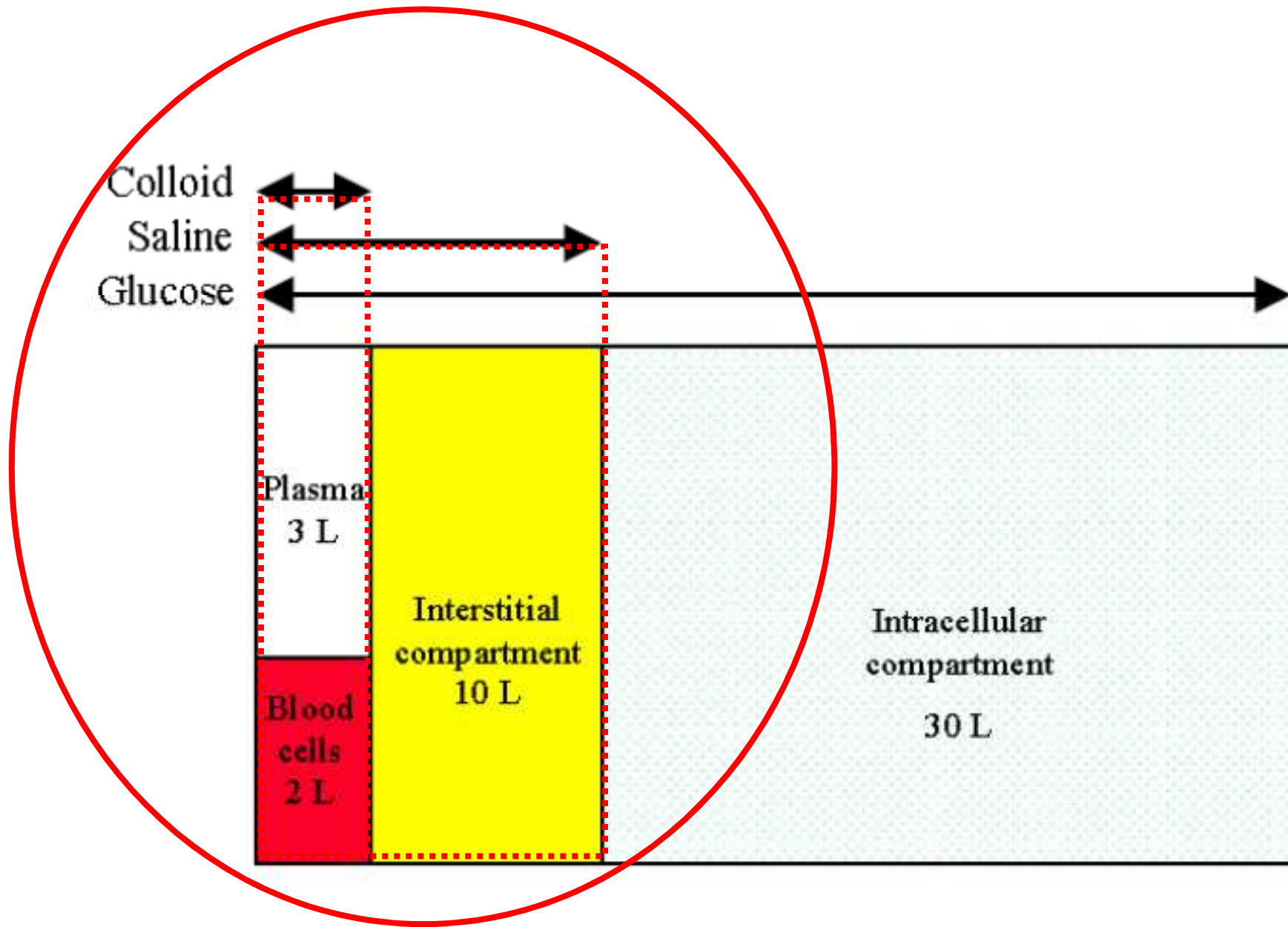


Podivuhodný příběh kolooidních náhradních roztoků

K. Cvachovec

KARIM 2.LF UK ve FN Motol

Praha



1/3 ECT (1/3 i.v. + 2/3 IS) + 2/3 ICT

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

55% všech pacientů ze studie SAFE

PLAIN LANGUAGE SUMMARY

Are colloids more effective than crystalloids in reducing mortality in people who are critically ill or injured

Trauma, burns or surgery can cause people to lose large amounts of blood. Fluid replacement, giving fluids intravenously (into a vein) to replace lost blood, is used to try to maintain blood pressure and reduce the risk of dying. Blood products, non-blood products or combinations are used, including colloid or crystalloid solutions. Colloids are increasingly used but they are more expensive than crystalloids. The review of trials found no evidence that colloids reduce the risk of dying compared with crystalloids.

Alb 24/9220

DX 9/834

Žel 11/506

HES 21/1385

Boldt ex !

Cochrane Database of Systematic Reviews 2012; 6: CD000567

Koloidy

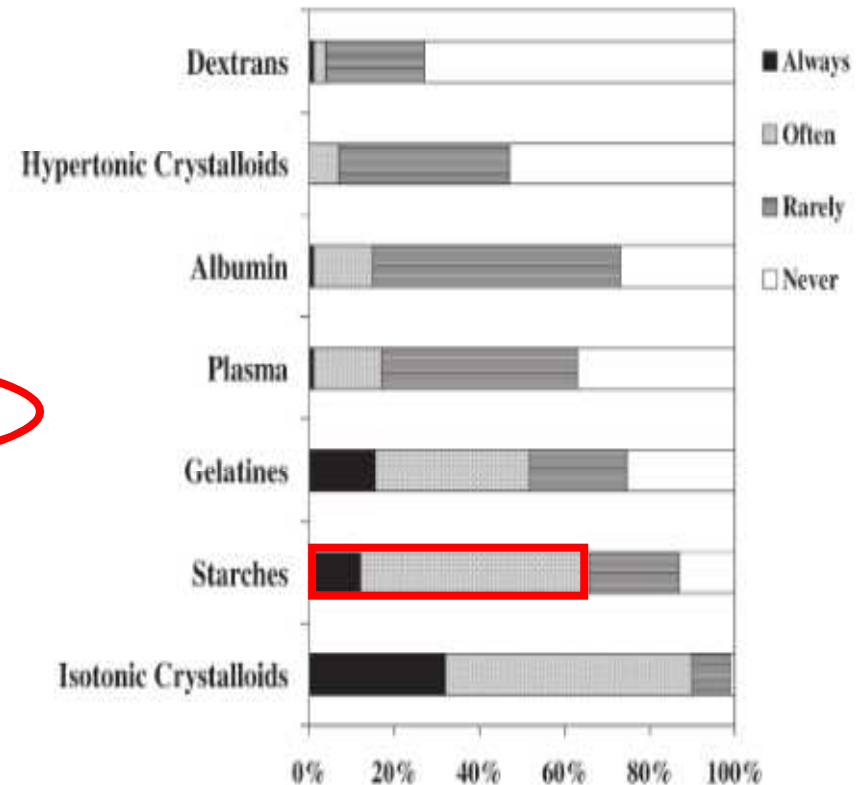
- Přirozeně se vyskytující
 - albumin
- Syntetické
 - Dextrany
 - Želatinové přípravky
 - **HES**

- *Koncentrace roztoku?*
- *MW (in vitro a in vivo)?*
- *Míra molární substituce?*
- *Poměr substituce $C_2 - C_6$?*
- *Nosný roztok?*
- *Surovina pro přípravu HESu?*

Koloidy jsou léčebné prostředky; záleží na indikaci, volbě, dávkování i způsobu podání

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

- Dotazník, 577
odpovědí z 515 ICUs
- Preference: HFS v
58% (D 81%, NL 66%)



Indikace podání koloidního náhradního roztoku (tj. i 6% HES 130/0,4 či 0,42)

- Indikace: korekce náhle vzniklé hypovolémie
- Terapeutický cíl: zlepšení orgánové perfúze a/nebo podpora SV → CO

*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***



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

Na čem jsou založeny pochyby?

- VISEP
- 6S
- CHEST



Studie VISEP

Efficacy of Volume Substitution and Insulin Therapy in Severe Sepsis

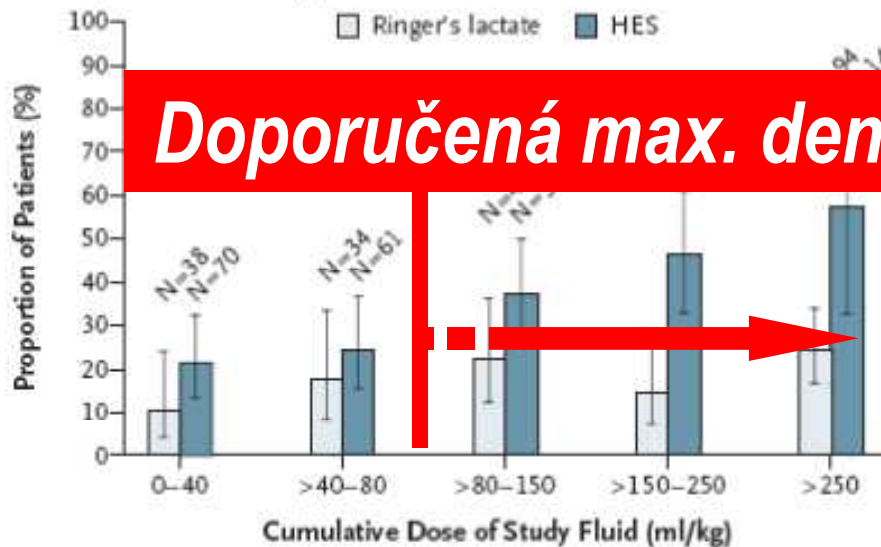
Multicentrická, prospektivní, randomizovaná studie; těžká sepse

Resuscitace oběhu během 96 h: CVP ≥ 8 mmHg, MAP ≥ 70 mmHg, ScvO₂ $> 70\%$

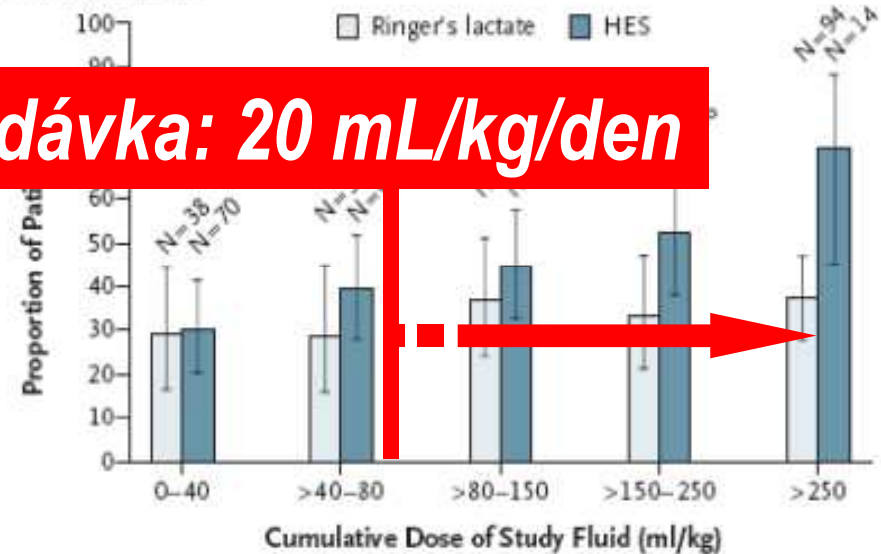
537 pacientů: bal. krystaloidy (n = 275); 10% HES 200/0.5 (n = 262)

MEZI 10% 200/0,5 HES A RL BEZ ROZDÍLU PŘEŽITÍ 90D (P=0,14)

Renal-Replacement Therapy



Death at 90 Days

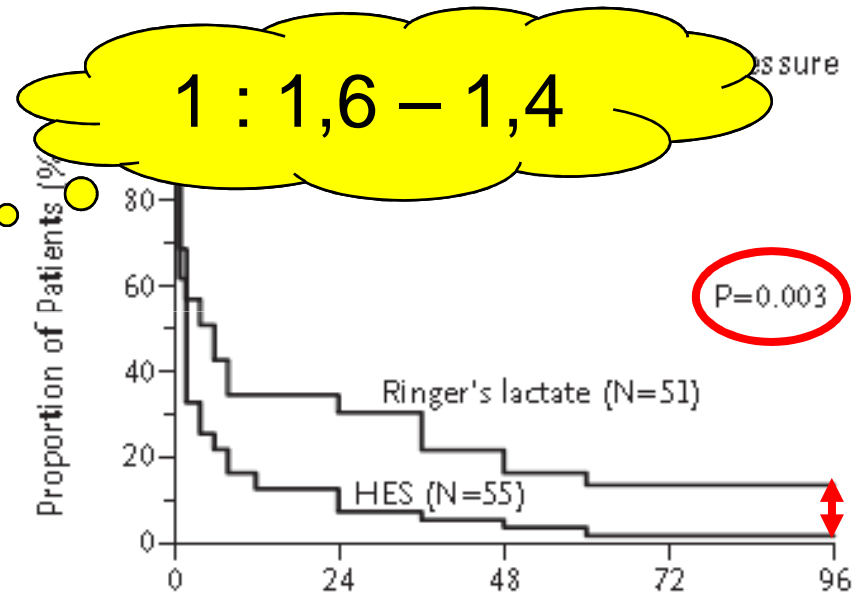


Doporučená max. denní dávka: 20 mL/kg/den

Intensive Insulin Therapy and Pentastarch Resuscitation in Severe Sepsis

RingerL vs. HES 10% 200/0,5

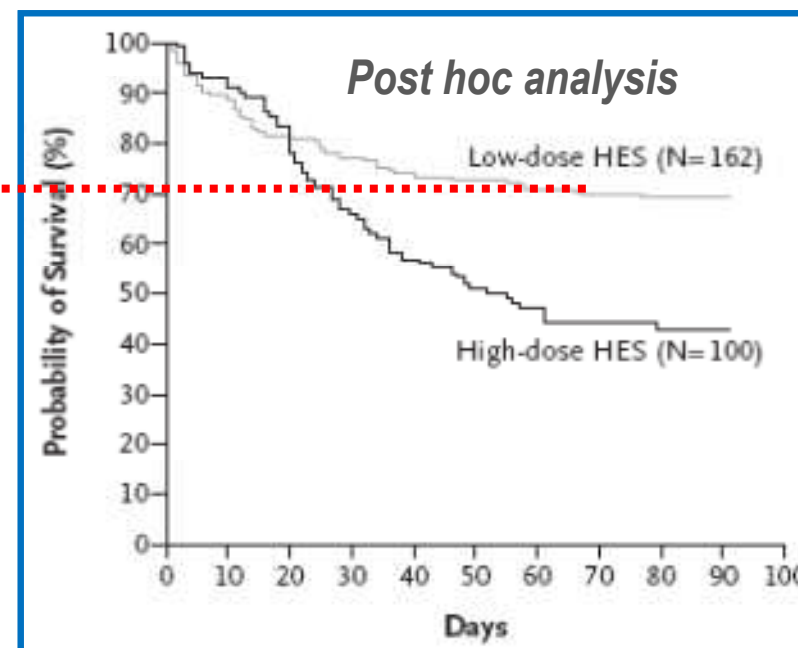
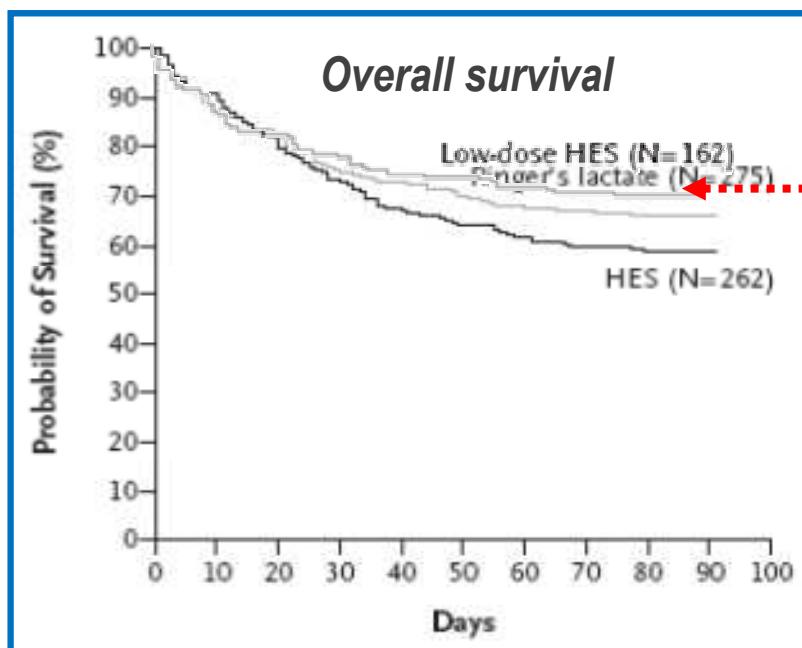
- Pc. ve skupině RL dostávali více tekutin než ve skupině HES
 - Den 1.: 1,58x (1:1,6)
 - Den 1.-4.: 1,44x (1:1,4)
- Medián SvO₂ i CVP u HES vyšší
 - RL 72,4 vs. HES 73,6% (P=0,04)
 - RL 10,7 vs. HES 11,8 mmHg (P<0,001)
- CVP ≥8 mmHg dosaženo rychleji ve skupině HES (P=0,03)
- **Větší četnost ARF a RRT u pacientů s HES → vyšší mortalita**
 - ? 10% 200/0,5
 - ? denní a kumulativní dávka



VISEP

WISEP study

- **Více než 38% pacientů ve studii WISEP dostalo HES v dávce výrazně přesahující klinicky i farmakologicky doporučovanou nejvyšší dávku 20 mL/kg/den**
- **Medián hladiny laktátu při randomizaci 2,2 mmol/l; 59% pac. dostalo koloidy již před randomizací**



New Engl J Med 2008; 358: 125-139

HES nízká dávka (≤ 22 ml/kg/ ≥ 1 d): kumulativní 48.3 ml/kg

HES vysoká dávka (> 22 ml/kg / ≥ 1 d): kumulativní 136 ml/kg

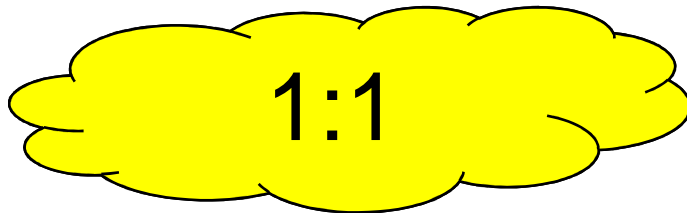
Hydroxyethyl Starch 130/0.42 versus Ringer's Acetate in Severe Sepsis

- RCT 798 pts. **v těžké sepsi** $\leq 24\text{h}$, 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.

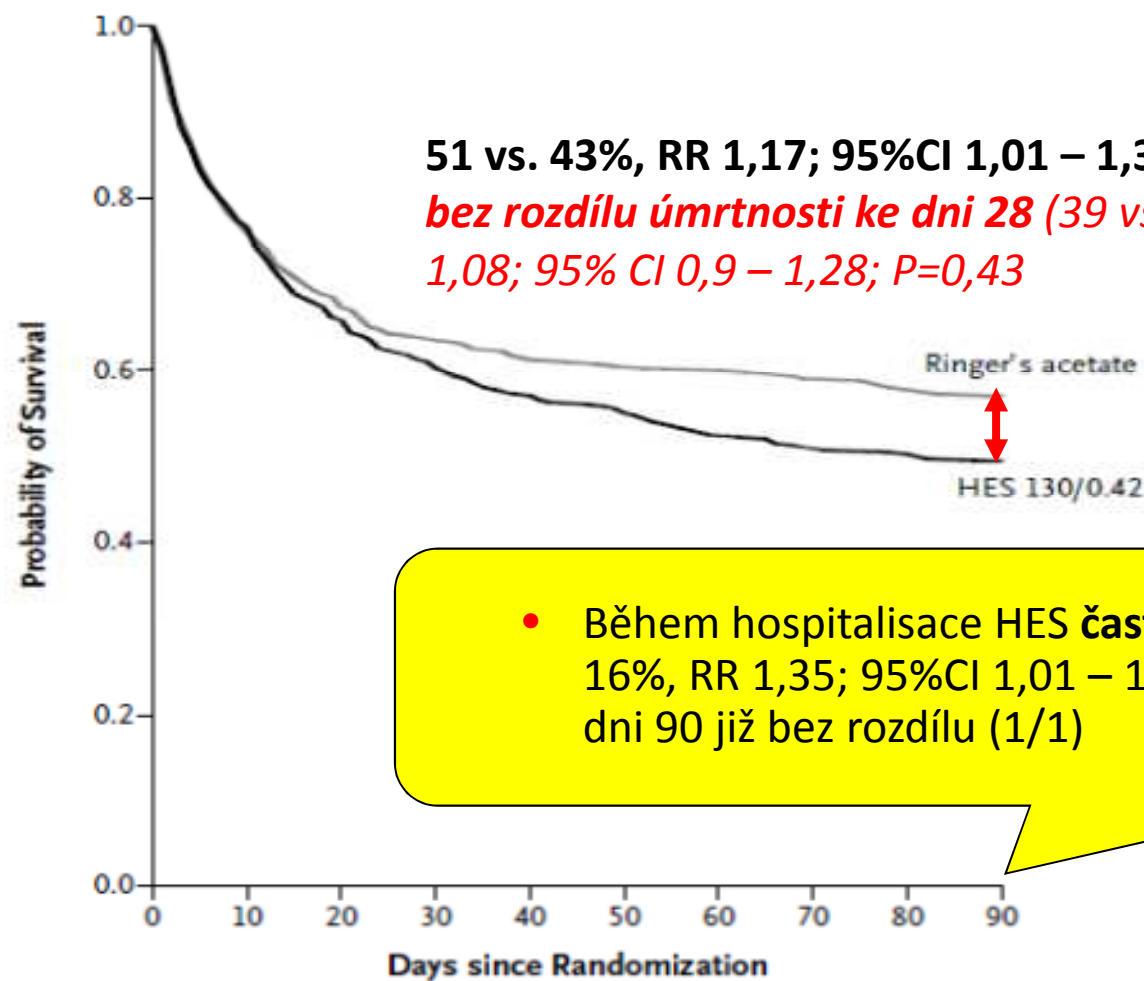
- Bez rozdílů v objemu podaných tekutin (44 vs. 47 ml/kg, $P=0,2$) ve dnech 1-3



6S

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

6S



- Během hospitalisace HES častěji RRT (22 vs. 16%, RR 1,35; 95%CI 1,01 – 1,8, P=0,04), ke dni 90 již bez rozdílu (1/1)

Protocols, Physiology, and Trials of Hydroxyethyl Starch

- Dávka ? CVP (<40%), SvO₂ u většiny pac. nesledováno
- Dlouhé trvání těžké sepse před randomizací (<24 h), žádná „GDT“?
- Data o počáteční resuscitaci chybí (ale: 52% pac. dostalo HES před randomizací).
- Při randomizaci u HES pac. častější šok (53 vs. 34%) i AKI (51 vs. 45%)
- Četnější Tx u HES pac., nejasné indikace RRT a Tx
- Kukuřičný vs. bramborový škrob?
- U pac. s HES možná hypervolémie (nebezpečí „nadměrné resuscitace“)

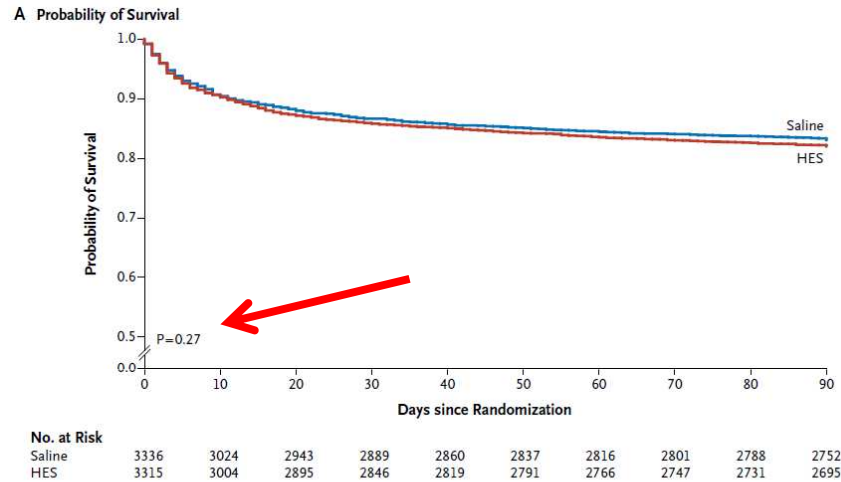


Table S4. Circulatory Parameters at Baseline and in the First 24 Hours after Randomization

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



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

- Randomizováno, ~7000 pac.,
- 6% HES130/0,4 vs. NS

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

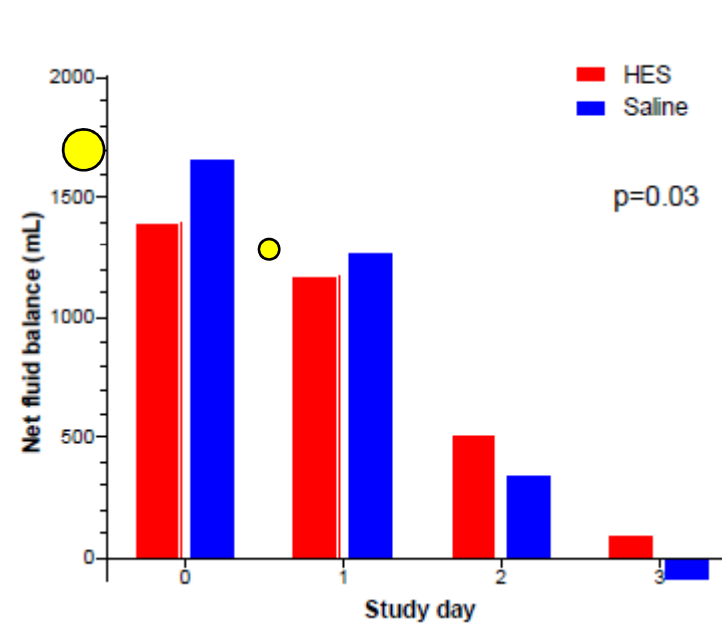
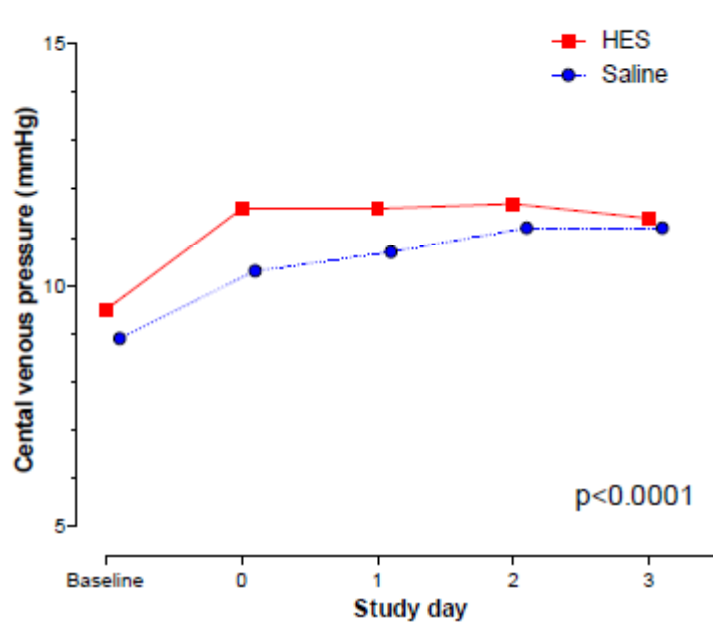
CHEST

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

1 : 1,3

Starch or Saline for Fluid Resuscitation in Intensive Care



Bez rozdílu v TK, P a laktátu
Časnější \uparrow CVP – **dobrá objemová účinnost**

CHEST

N Engl J Med 2012.

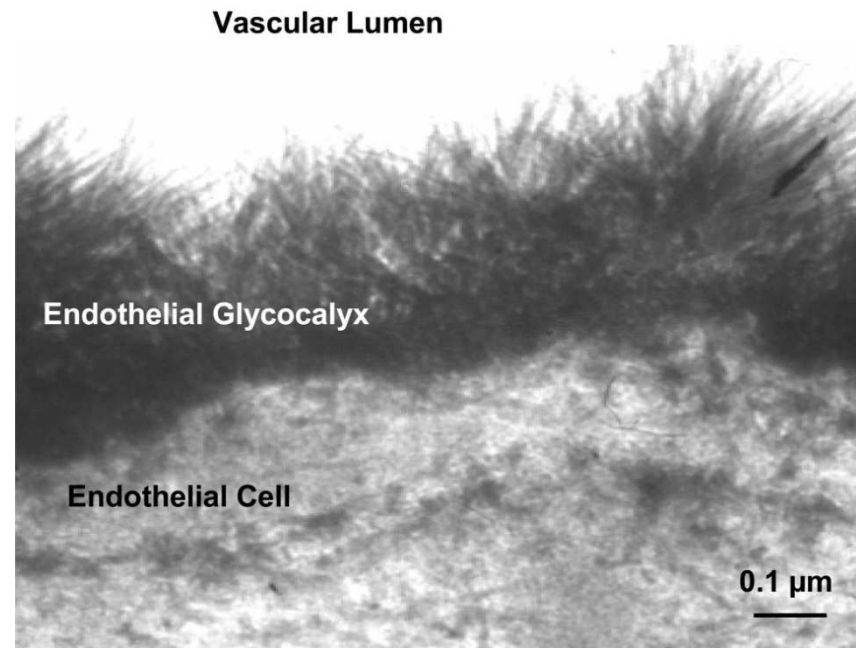
DOI: 10.1056/NEJMoa1209759

Co studie (většinou) ukázaly?

- Množství krystaloidů nejvíce 1,6x vyšší (t.j. o 60%)
 - **WISEP** 1 : 1,6 (den 1), 1 : 1,4 (den 1 – 4)
 - **FIRST** 1 : 1,45 (den 1)
 - **6S** 1 : 1
 - **CCM2012** 1 : 1,4 – 1,1 (den 1-4)
 - **CHEST** 1 : 1,3 (den 1 – 4)
 - **Crystmas** 1 : 1,24 (iniciální stabilizace)
 - **BaSeS** 1 : 1,1 (den 1 – 5)
- **Mortalita většinou neovlivněna (s výjimkou 6S)**
- Většinou neovlivněny LOS na JIP či v nemocnici
- Při užití HES častěji nižší objemy, případně je hemodynamických cílů dosaženo rychleji
- Kumulační bilance u krystaloidů většinou vyšší
- Rozdíly v nepříznivých vedlejších účincích (včetně AKI) nekonstantní, závislé na dávce

Endoteliální glykokalyx a jeho role

- Negativně nabitá hydrofilní gelovitá síť (muko)polysacharidů pokrývající vnitřním povrch cév
- Porušení glykokalyx: zánětlivé působky, ischemie/reperfúze, b-ANP, hypervolémie, -glykémie
- Porušení glykokalyx působí shlukování trombocytů, adhezi leukocytů, ↑ kapilární permeability a tkáňové otoky

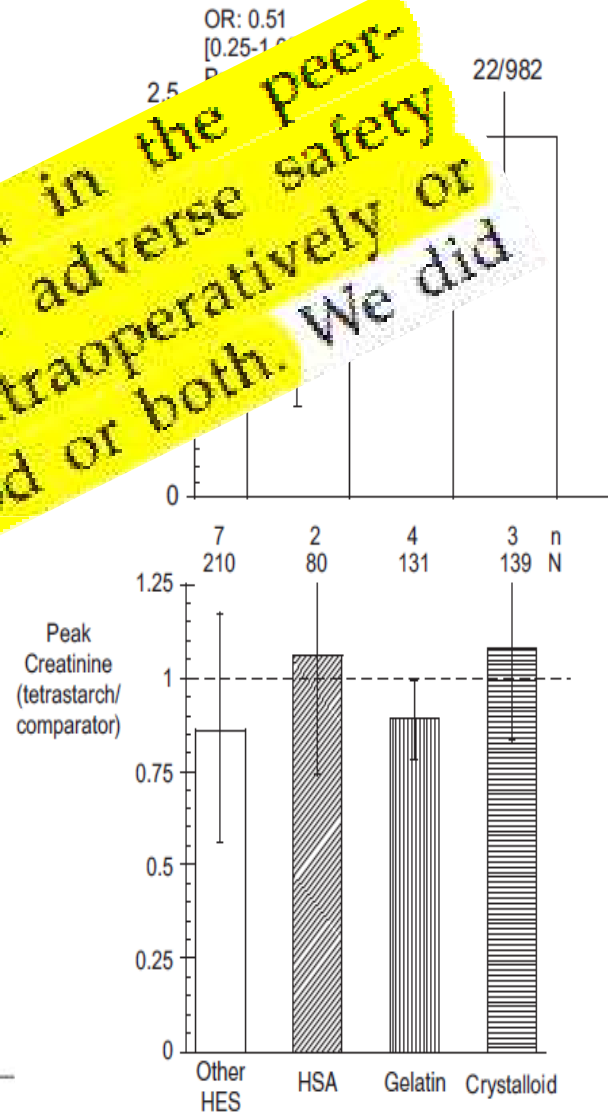
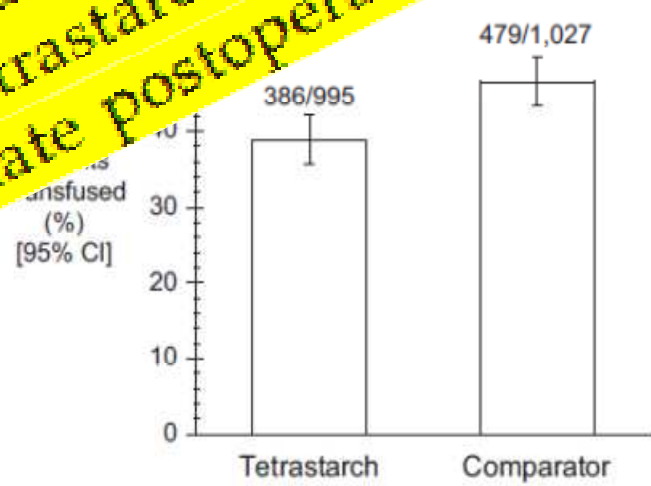
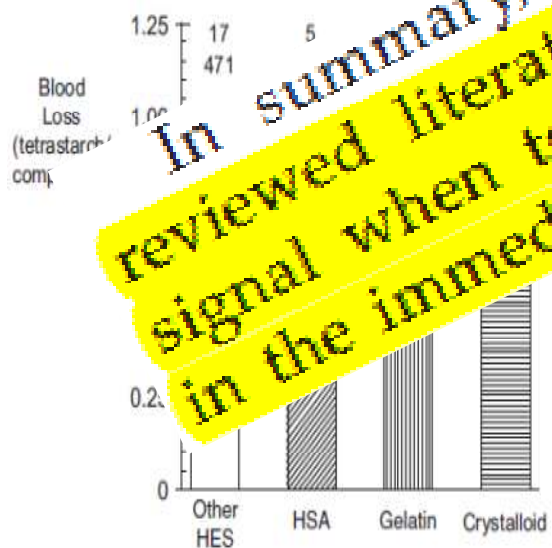


Endoteliální glykokalyx působí jako selektivní filtr, při jeho narušení ↑ únik tekutiny a solutů do intersticia

Safety of Modern Starches Used During Surgery

- 59 publ., 4529 pac.
 - 6%HES 130/0,4 – 0,42 vs. komparátor
 - nezhorší mortalitu
 - bez rozdílu v ↓ renálních fcí (RRT)
 - neovlivnil nepříznivě krevní
- potřebu trf

In summary, we conclude that data in the peer-reviewed literature do not suggest an adverse safety signal when tetra starches 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**

Poslední dějství.. (zatím)?



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

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

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

Děkuji za pozornost!