

EMA-beslut om HES-restriktioner



CHRISTER SVENSÉN, professor, överläkare, sektionen för anesthesi och intensivvård, Södersjukhuset, Stockholm
christer.svensen@ki.se



HANS HJELMQVIST, docent, universitetslektor, överläkare, avdelningen för anesthesi, CLINTEC, ANOPIVA-kliniken, Karolinska universitetssjukhuset, Huddinge; båda Karolinska institutet
hans.hjelmqvist@ki.se

European Medicines Agency (EMA) rekommenderade i somras att all användning av hydroxietylsterkelse (HES) skulle upphöra [1]. Denna rekommendation byggde på nyligen publicerade stora studier av kritiskt sjuka där njurskador och överdödlighet kunnat påvisas [2, 3].

Detta väckte en del kritiska röster, som menade att lösningarna använts i många andra kliniska situationer utan påvisbara biverkningar. Dessutom kritiserades framför allt den danska 6S-studien för att ha ett designfel, eftersom forskningslösningen getts till patienter som redan fått inledande stabiliserande behandling. Kritikerna menade att patienter med avsaknad av systeminflammatorisk påverkan och vars kärldotet var intakt inte skulle påverkas i samma utsträckning.

En systematisk genomgång av studier med HES som getts till kirurgpatienter visade inte heller på vare sig överdödlighet eller njurskador; uppföljningstiden var dock kortare än i intensivvårdsstudierna [4]. En del nyare studier var heller inte kända då rekommendationen kom i somras [5, 6].

En sådan ny studie (CRISTAL) har nu publicerats i JAMA [6]. I en randomiserad multicenterstudie stratifierad på falltyp (sepsis, trauma eller hypovolem chock utan sepsis eller trauma) inkluderades under 2003–2012 2857 patienter från 57 IVA-enheter i ett flertal franskspråkiga länder. Det primära utfallsmåttet var död inom 28 dagar. Sekundära utfallsmått var död vid 90 dagar samt dagar levande utan dialys, mekanisk ventilation eller vasopressorterapi.

Värt att notera är att de inkluderade patienterna hade fått endast ringa mängder vätska vid tillfället för inklusion. Kontrollgruppen fick kristalloider, antingen koksalt (isotont eller hypertont) eller buffrad lösning. I behandlingsgruppen gavs olika kolloider såsom gelatin, 4- eller 5-procentigt albumin,

■ FAKTA 1. EMA-beslutet

- HES får inte längre användas vid sepsis, brännskador eller till kritiskt sjuka patienter på grund av risk för njurskador och ökad mortalitet.
- HES får endast användas vid akut hypovolemi i samband med blödning då kristalloider inte anses ge tillräcklig effekt.
- Det saknas långtidsuppföljning av kirurg- och traumapatienter. Den förväntade nyttan av behandling med HES måste noggrant vägas mot osäkerhet kring långtidseffekter. Andra alternativa behandlingar ska övervägas. Kompletterande studier bör göras med kirurg- och traumapatienter.
- HES ska användas i minsta möjliga effektiva dos under kortast möjliga tid. När hemodynamiska mål har uppnåtts ska behandlingen avbrytas.
- HES är kontraindicerad för patienter med njursvikt och patienter i dialys. Patienters njurfunktion ska följas efter behandling med HES.
- HES är kontraindicerad vid svår koagulopati. Koagulationsparametrar ska följas vid upprepad behandling.

dextran, hydroxietylsterkelse eller starkare albuminlösningar. Tid för administration och doser fick den behandlande läkaren bestämma, med den restriktionen att HES fick ges endast till en mängd av 30 ml/kg.

Inga skillnader i mortalitet kunde påvisas vid 28 dagars kontroll. Mortaliteten vid 90 dagar var lägre i kolloidgruppen, men detta fynd ansågs explorativt. Ingen skillnad noterades avseende dialysbehandling. Antalet dagar i livet utan mekanisk ventilation och vasopressorterapi var högre för patienterna som fick kolloider. Studien var inte blindad vad avser behandling men väl för analys av utfall. Detta får anses vara en brist, eftersom systematiska fel vad avser exempelvis insatt dialysbehandling kunnat förekomma. Perioden för inklusion var också mycket lång, 9 år, vilket sannolikt påverkat resultaten, eftersom behandlingsprinciper ändras med tiden.

EMA har nyligen ändrat sina rekommendationer [7], som nu medger att HES kan användas för särskilda patientgrupper givet vissa restriktioner (Fakta 1). EMA:s beslut under sommaren och hösten har orsakat upprop i framför allt Europa och Australien, där olika grupperingar av läkare argumenterar för och emot HES i syfte att påverka EMA.

Hur ska man då ställa sig till elektiv kirurgi? Någon riktigt bra långtidsstudie på elektiva patienter (uppföljning 90 dagar) saknas, varför EMA tills vidare valt att inte rekommendera användning av HES för dessa patienter utan i stället efterlyst ytterligare studier. Eftersom HES på många håll använts regelmässigt för målstyrd terapi under operation, måste rimligen andra lösningar användas tills vidare. Evidensen för andra kolloider är inte stark, men det är uppenbart att användningen av albumin har ökat.

Nyligen publicerades en studie som visade på möjligheten av att ge målstyrd terapi med kristalloider i stället för kolloider [8]. Den primära utfallsvariabeln i denna singelcenterstudie var incidens av gastrointestinal morbiditet dag 5. Slutsatsen från denna studie var att HES inte gav ökad fördel, trots att den sammanlagda vätskebalansen var lägre.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Christer Svensén har tidigare erhållit föreläsningssarvode från Fresenius KABI samt vid två tillfällen varit medicinsk rådgivare åt Masimo.*

■ SAMMANFATTAT

Europeiska läkemedelsverket (EMA) har beslutat om restriktioner för användning av HES (hydroxietylsterkelse).

HES får inte användas vid sepsis, brännskador eller till kritiskt sjuka patienter.

HES får användas vid akut hypovolemi där effekten av kristalloider anses otillräcklig.

HES ska användas under kortast möjliga tid, och njurfunktion ska följas.

REFERENSER

1. EMA. PRAC recommends suspending marketing authorisations for infusion solutions containing hydroxyethyl-starch. EMA/349341/2013 (14 jun 2013).
2. Perner A, Haase N, Guttormsen AB, et al. Hydroxyethyl starch 130/0.4 versus Ringer's acetate in severe sepsis. *N Engl J Med.* 2012;367:124-34.
3. Myburgh JA, Finfer S, Bellomo R, et al. Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care. *N Engl J Med.* 2012;367:1901-11.
4. Van Der Linden P, James M, Mythen M, et al. Safety of modern starches used during surgery. *Anesth Analg.* 2013;116:35-48.
5. Siegemund M. BaSES Trial. Basel starch evaluation in sepsis. 2012. <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00273728>
6. Annane D, Siami S, Jaber S, et al. Effects of fluid resuscitation with colloids vs crystalloids on mortality in critically ill patients presenting with hypovolemic shock: the CRISTAL randomized trial. *JAMA.* 2013;310(17):1809-17.
7. European Medicines Agency. PRAC confirms that hydroxyethyl-starch solutions (HES) should no longer be used in patients with sepsis or burn injuries or in critically ill patients. 11 okt 2013. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2013/10/news_detail_001917.jsp&mid=WCOb01ac058004d5c1
8. Yates DR, Davies SJ, Milner HE, et al. Crystalloid or colloid for goal-directed fluid therapy in colorectal surgery. *Br J Anaesth.* Epub 20 sep 2013.