



Starches for fluid therapy: Is it time for a re-appraisal, or has the horse left the barn?

Stuart A. McCluskey, MD, PhD · Keyvan Karkouti, MD

Received: 6 March 2013 / Accepted: 16 April 2013 / Published online: 30 April 2013
© Canadian Anesthesiologists' Society 2013

In 1994, the Canadian Blood Services (CBS) introduced the synthetic colloid, Pentaspan™ (10% pentastarch in 0.9% sodium chloride injection, 200/0.45),^A a hydroxyethyl starch (HES) solution, as an alternative to the human-derived colloid, albumin, for distribution in Canada. Despite attempts to introduce other HES solutions (e.g., Hespan™ and Hextend™), Pentaspan remained the only HES solution that CBS supplied at no charge to Canadian hospitals. Circumstances changed in late 2007 when Voluven™ (6% tetrastarch in 0.9% sodium chloride injection, 130/0.40)^B was purchased by the CBS for distribution in Canada. On April 1, 2012, CBS transferred the cost and responsibility for the distribution of HES solutions to individual hospitals, and at the same time, Volulyte® (6% tetrastarch in an isotonic electrolyte injection, 130/0.40),^C a HES solution in a balanced salt carrier, was introduced into clinical practice. Since HES solutions are drugs (drug identification number 02278057), it could be argued that they should have been reviewed by the hospitals' Pharmacy and Therapeutics Committees before they were added to the hospital formulary. In most cases, however, the responsibility within hospitals came under the material services department, which is the same department that handles the distribution of the crystalloids. As a result, the evaluation of the HES solutions for therapeutic efficacy and safety was largely bypassed at the hospital level, and by most accounts, their use went unchecked at the hospital level.

The recent publications of large randomized trials comparing HES solutions with crystalloids in critically ill patients¹⁻⁴ has renewed the discussion over the use of HES solutions. This is evident by the number of recent reviews and editorials (count one more) on this topic. In our opinion, the missing issue in this discussion and debate over the use of HES in fluid resuscitation is the consideration that these colloids are in essence drugs with specific indications, contraindications, and toxicity. We understand how they are synthesized; we know their average molecular weight, their degree of substitution, their metabolism and kinetics, but unlike how we manage most drugs, we seem to overlook these properties when comparing HES solutions with other intravenous fluids. This oversight likely relates to the lack of evidence used to develop fluid therapy protocols in general. If fluid therapy or fluid resuscitation was appropriately considered as a therapeutic intervention requiring assessment and reassessment of its efficacy, then we would likely have been more careful in our consideration of the HES solutions.

Hydroxyethyl starch solutions are “indicated for the treatment of hypovolemia when plasma volume expansion is required”,² but this basic principle may not have been adequately addressed in clinical trials. In the following two

S. A. McCluskey, MD, PhD · K. Karkouti, MD (✉)
Department of Anesthesia and Pain Management,
Toronto General Hospital, University Health Network,
University of Toronto, 3EN, 200 Elizabeth Street,
Toronto, ON M5G 2C4, Canada
e-mail: keyvan.karkouti@uhn.ca

^A Pentaspan™ Product Monograph - 10% pentastarch in 0.9% sodium chloride injection. Available from URL: www.bmscanada.ca/static/products/en/pm_pdf/Pentaspan_EN_PDF.pdf (accessed March 2013).

^B Voluven™ Product Monograph - 6% hydroxyethyl starch 130/0.4 in 0.9% sodium chloride injection. Available from URL: www.fresenius-kabi.ca/pdfs/Voluven_PM_ENG_28Jul11.pdf (accessed March 2013).

^C Volulyte® Product Monograph - 6% hydroxyethyl starch 130/0.4 in an isotonic electrolyte injection. Available from URL: www.fresenius-kabi.ca/pdfs/Volulyte_PM_ENG_20Dec11.pdf (accessed March 2013).

trials, the need for fluid administration was determined by the ICU clinicians who were blinded to the type of fluid being administered: the Scandinavian intensive care (ICU) trial (the 6S trial) compared 6% HES (130/0.42) solution with the crystalloid, Ringers lactate, in patients with severe sepsis admitted to the ICU,⁴ and the Crystalloid versus HydroxyEthyl Starch Trial (the CHEST Trial - expertly reviewed by Drs. Sean Bagshaw and Lakhmir Chawla in this issue of the *Journal*)⁵ randomized 7,000 intensive care unit patients to 6% HES (130/0.40) or the crystalloid, normal saline, with the primary criteria for study inclusion being the need for fluid resuscitation on admission to the ICU.³ Since the ICU clinicians were blinded, they would not have been able to take into account the considerable pharmacokinetic and pharmacodynamic differences between the HES and crystalloid solutions. Furthermore, there were no objective measures incorporated into the studies that would have allowed the clinicians to determine when effective intravascular volume replacement was accomplished. Without knowing the basic properties of the fluid being administered, how could the clinicians administer the “drugs” appropriately? Consequently, we are left with the real possibility that the patients receiving the colloid were over-resuscitated and those receiving the crystalloid were under-resuscitated. It is under these circumstances, that the conclusions of both studies include a signal that the drug (HES) is of no benefit and may be associated with renal compromise.

In contrast, the CRYSTMAS study compared the administration of 6% HES (130/0.40) with the crystalloid, normal saline, in septic patients to attain hemodynamic stability, defined as a mean arterial blood pressure ≥ 65 mmHg, with stable central venous pressure, urine output, or central venous saturation of $\geq 70\%$.² Less colloid than crystalloid was required, and it took less time to obtain stable hemodynamics in the colloid group. Even in this study, however, there was no objective measure of fluid need, and the pharmacokinetics of the study “drugs” were not known by the clinicians. Interestingly, even though fluid therapy was targeted to clinically relevant hemodynamic end points, there was still a signal that the HES solutions were associated with acute renal failure, as defined by a doubling of serum creatinine, although this was not confirmed using predefined criteria of renal dysfunction or urinary biomarkers.

Given the evidence to date, it is unlikely that additional studies will be considered in the intensive care unit.⁶ Nevertheless, should attention now be focused on the use of HES solutions for perioperative patient care, or has the horse left the barn? It can be argued that the transient intravascular effects of the HES solutions are more in keeping with the requirements of plasma volume expansion in major surgical procedures and trauma in order to

maintain tissue perfusion and oxygenation. In fact, several preliminary intraoperative studies using colloids as part of fluid protocols have already been published. The studies are designed to optimize cardiac output, generally using noninvasive monitors of cardiac output, by administering fluids to achieve stroke volumes within 10% of patient maximum. While some of these studies have shown improved patient outcome and reduced postoperative length of hospital stay with colloid use, others have found no such benefits.^{7,8} One important question relating to these types of studies is whether the fluid targets are appropriate, seeing as fluid restriction in general, irrespective of the type of fluid, seems to confer a net benefit to patients.⁹ So the question becomes, What is the role of colloids in the setting of fluid restriction?

In perioperative care, we need to show that HES solutions are more effective plasma volume expanders than crystalloids and that this results in a therapeutic benefit. We have been using these “drugs” for almost 20 years, based primarily on mechanistic or experimental evidence. Despite their limitations, recent randomized trials have highlighted a serious safety signal; thus, we should proceed at once to conduct definitive studies in the perioperative setting using appropriate fluid management strategies. These studies should be properly designed to show that the “drugs” are efficacious in improving perioperative fluid management and, in so doing, they improve postoperative outcomes. Until then, it would be prudent to avoid the routine use of HES solutions in the perioperative period.

Les amidons et la réanimation liquidienne: est-il temps pour une réévaluation, ou est-il déjà trop tard?

En 1994, la Société canadienne du sang (SCS) autorisait la distribution canadienne du colloïde synthétique PentaspanTM (10 % de pentastarch dans une injection de chlorure de sodium 0,9 %, 200/0,45),^A une solution d'hydroxyéthylamidon (HES). Ce produit était distribué comme alternative à l'albumine, un colloïde dérivé de l'humain. Malgré les tentatives d'introduction d'autres solutions de HES (par ex., le HespanTM et le HextendTM), le Pentaspan est demeuré la seule solution de HES offerte

^A PentaspanTM Product Monograph - 10% pentastarch in 0.9% sodium chloride injection. Available from URL: www.bmscanada.ca/static/products/en/pm_pdf/Pentaspan_EN_PDF.pdf (accessed March 2013).

sans frais par la SCS aux hôpitaux canadiens. Mais cette situation a pris fin à la fin 2007, lorsque la SCS a acheté du Voluven™ (6 % de tétrastarch dans une injection de chlorure de sodium 0,9 %, 130/0,40)^B pour le distribuer au Canada. Le 1^{er} avril 2012, la SCS transférait les coûts et la responsabilité de distribution des solutions de HES aux hôpitaux; simultanément, le Volulyte® (6% de tétrastarch dans une injection d'électrolyte isotonique, 130/0,40),^C une solution de HES dans une solution salée équilibrée, était introduit dans la pratique clinique. Les solutions de HES étant des médicaments (numéro d'identification du médicament 02278057), on pourrait soutenir qu'elles auraient dû être passées en revue par les Comités de pharmacie et de thérapeutique des hôpitaux avant leur ajout au formulaire des hôpitaux. Cependant, dans la plupart des cas, la responsabilité au sein des hôpitaux échut au département du service du matériel, c'est-à-dire le département en charge de la distribution des cristalloïdes. Par conséquent, bien souvent l'efficacité thérapeutique et l'innocuité des solutions de HES n'ont tout bonnement pas été évaluées au sein de l'hôpital et il semblerait, selon la plupart des sources, que leur utilisation n'est pas vérifiée au niveau de l'hôpital.

La publication récente d'études randomisées d'envergure comparant les solutions de HES aux cristalloïdes chez les patients gravement malades¹⁻⁴ a relancé le débat concernant l'utilisation de solutions de HES. Le nombre de comptes rendus récents et d'éditoriaux (en voici un de plus) à ce sujet en sont la preuve. À notre avis, la discussion et le débat concernant l'utilisation des HES en réanimation liquidienne omettent tous un point important, à savoir que ces colloïdes sont, en substance, des médicaments: ils possèdent des indications, des contre-indications, et une toxicité. Nous comprenons la façon dont ils sont synthétisés; nous connaissons leur poids moléculaire moyen, leur degré de substitution, leur métabolisme et leur cinétique. Pourtant, à l'encontre de la façon dont nous traitons la plupart des médicaments, nous tendons à oublier ces propriétés lorsque nous comparons les solutions de HES aux autres liquides intraveineux. Cet oubli est probablement lié au manque de données probantes utilisées pour mettre au point les protocoles de réanimation liquidienne en général. Si la thérapie liquidienne ou la réanimation liquidienne étaient considérées – de façon justifiée – comme de véritables interventions thérapeutiques dont l'efficacité devait être évaluée et réévaluée, alors nous

aurions probablement fait plus attention dans notre analyse des solutions de HES.

Les solutions d'hydroxyéthylamidon sont « indiquées pour le traitement de l'hypovolémie lorsque l'expansion du volume plasmatique est requise »,² mais ce principe de base pourrait ne pas avoir été bien examiné dans les études cliniques. Dans les deux études suivantes, le recours à l'administration de fluides a été déterminé par les cliniciens de l'USI, lesquels n'avaient pas connaissance du type de liquide administré: l'étude 6S (*Scandinavian intensive care (ICU)*) a comparé une solution de HES à 6 % (130/0,42) à un cristalloïde, le lactate Ringer, pour le traitement de patients atteints de sepsis sévère admis à l'USI;⁴ l'étude CHEST (*Crystalloid versus HydroxyEthyl Starch Trial* – révisée de façon experte par les Drs Sean Bagshaw et Lakhmir Chawla dans ce numéro du *Journal*),⁵ quant à elle, a randomisé 7000 patients de l'unité des soins intensifs à recevoir une HES à 6 % (130/0,40) ou un cristalloïde, du chlorure de sodium à 0,9%. Le critère principal d'inclusion dans cette seconde étude était le besoin de réanimation liquidienne lors de l'admission à l'USI.³ Les cliniciens de l'USI n'étant pas informés du type de liquide administré, ils n'auraient pas pu tenir compte des importantes différences pharmacocinétiques et pharmacodynamiques entre les solutions de HES et les cristalloïdes. En outre, aucune mesure objective intégrée n'était présente dans ces études, ce qui aurait permis aux cliniciens de déterminer s'ils avaient efficacement remplacé le volume intravasculaire. Ne connaissant pas les propriétés de base du liquide administré, comment les cliniciens auraient-ils pu administrer correctement ces 'médicaments'? Par conséquent, il est fort possible que les patients recevant le colloïde aient été sur-réanimés et que ceux recevant le cristalloïde sous-réanimés. C'est dans de telles circonstances que les conclusions de ces deux études mettent en garde le lecteur que le médicament (HES) n'apporte aucun bénéfice et pourrait être associé à des problèmes rénaux.

L'étude CRYSTMAS, en revanche, a comparé l'administration d'une HES à 6 % (130/0,40) à celle d'un cristalloïde, du chlorure de sodium à 0,9%, chez des patients septiques afin d'atteindre une stabilité hémodynamique, définie par une tension artérielle moyenne ≥ 65 mmHg, avec une pression veineuse centrale stable, une miction, ou une saturation veineuse centrale ≥ 70 %.² Il a fallu des volumes moins importants de colloïdes que de cristalloïdes, et il a fallu moins de temps pour stabiliser l'hémodynamie dans le groupe colloïde. Néanmoins, cette étude ne comportait pas non plus de mesure objective des besoins liquidiens, et la pharmacocinétique des médicaments à l'étude n'était pas connue des cliniciens. Fait intéressant, bien que la thérapie liquidienne ait eu pour cible des valeurs hémodynamiques pertinentes d'un point de vue clinique, il y avait une possibilité tout de même que les solutions de

^B Voluven™ Product Monograph - 6% hydroxyethyl starch 130/0.4 in 0.9% sodium chloride injection. Available from URL: www.fresenius-kabi.ca/pdfs/Voluven_PM_ENG_28Jul11.pdf (accessed March 2013).

^C Volulyte® Product Monograph - 6% hydroxyethyl starch 130/0.4 in an isotonic electrolyte injection. Available from URL: www.fresenius-kabi.ca/pdfs/Volulyte_PM_ENG_20Dec11.pdf (accessed March 2013).

HES aient été associées à une insuffisance rénale aiguë, telle que définie par un doublement de la créatinine sérique – mais ceci n'a pas été confirmé selon des critères prédéfinis de dysfonctionnement rénal ou des biomarqueurs urinaires.

Étant donné les données probantes disponibles à ce jour, il est peu probable que d'autres études soient envisagées aux soins intensifs.⁶ Ceci étant dit, l'attention devrait-elle désormais se tourner vers l'utilisation des solutions de HES pour les soins périopératoires aux patients, ou est-il trop tard? On peut soutenir que les effets intravasculaires temporaires de ces solutions s'alignent davantage avec le besoin d'expansion du volume plasmatique dans les interventions chirurgicales majeures et les cas de trauma, permettant ainsi de maintenir la perfusion tissulaire et l'oxygénation. En fait, plusieurs études peropératoires préliminaires utilisant des colloïdes dans le cadre de protocoles d'administration de liquides ont déjà été publiées. Ces études sont conçues de façon à optimiser le débit cardiaque; elles utilisent en règle générale des moniteurs non effractifs du débit cardiaque et administrent des liquides pour atteindre des volumes d'éjection systolique ne s'écartant pas du maximum du patient de plus de 10 %. Alors que certaines de ces études ont montré une amélioration dans les devenir des patients et une réduction de la durée de séjour postopératoire à l'hôpital lors de l'utilisation de colloïdes, d'autres n'ont pas observé de tels avantages.^{7,8} Une question importante liée à ces types d'études est de savoir si les cibles liquidiennes sont adaptées, étant donné que la restriction des liquides en général, quel que soit le liquide, semble conférer un avantage clair aux patients.⁹ La question devient alors: Quel est le rôle des colloïdes dans le cadre d'une restriction liquidienne?

Dans les soins périopératoires, il nous faut démontrer que les solutions de HES sont plus efficaces pour augmenter le volume plasmatique que les cristalloïdes et qu'elles ont un avantage thérapeutique. Nous utilisons ces « médicaments » depuis près de 20 ans, en nous fondant principalement sur des données probantes mécanistes ou expérimentales. Malgré leurs limites, des études randomisées ont récemment émis de sérieuses réserves quant à leur innocuité; c'est pourquoi il est urgent de mener des études de référence dans le cadre périopératoire en utilisant des stratégies de prise en charge liquidienne adaptées. Ces études devront être conçues de façon à montrer que ces « médicaments » sont efficaces pour

améliorer la prise en charge liquidienne périopératoire et, par là même, qu'ils améliorent les devenir postopératoires. Jusqu'à ce que cela soit fait, il serait prudent d'éviter l'utilisation systématique des solutions de HES en période périopératoire.

Funding Sources K. Karkouti is funded in part by a Merit Award from the Department of Anesthesia, University of Toronto, Toronto, ON.

Conflicts of interest None declared.

Sources de financement K. Karkouti est financé en partie par un Prix de mérite du département d'anesthésie de l'Université de Toronto, Toronto, ON.

Conflit d'intérêt Aucun.

References

1. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med* 2008; 358: 125-39.
2. Guidet B, Martinet O, Boulain T, et al. 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. *Crit Care* 2012; 16: R94.
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. Perner A, Haase N, Guttormsen AB, et al. Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis. *N Engl J Med* 2012; 367: 124-34.
5. Bagshaw SM, Chawla LS. Hydroxyethyl starch for fluid resuscitation in critically ill patients. *Can J Anesth* 2013; 60: this issue. DOI: [10.1007/s12630-013-9936-4](https://doi.org/10.1007/s12630-013-9936-4).
6. Zarychanski R, Abou-Setta AM, Turgeon AF, et al. Association of hydroxyethyl starch administration with mortality and acute kidney injury in critically ill patients requiring volume resuscitation: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2013; 309: 678-88.
7. Hamilton MA, Cecconi M, Rhodes A. A systematic review and meta-analysis on the use of preemptive hemodynamic intervention to improve postoperative outcomes in moderate and high-risk surgical patients. *Anesth Analg* 2011; 112: 1392-402.
8. Challand C, Struthers R, Sneyd JR, et al. Randomized controlled trial of intraoperative goal-directed fluid therapy in aerobically fit and unfit patients having major colorectal surgery. *Br J Anaesth* 2012; 108: 53-62.
9. Corcoran T, Rhodes JE, Clarke S, Myles PS, Ho KM. Perioperative fluid management strategies in major surgery: a stratified meta-analysis. *Anesth Analg* 2012; 114: 640-51.