



## Re-framing the question: Should hydroxyethyl starch be used in clinical practice?

Ryan Zarychanski, MD, MSc, FRCPC · Alexis F. Turgeon, MD, MSc, FRCPC

Received: 15 October 2018 / Accepted: 15 October 2018 / Published online: 7 November 2018  
© Canadian Anesthesiologists' Society 2018

The risk, benefits, and cost-utility of intravenous crystalloid and colloid fluids used in clinical medicine are the subject of active research and intense debate. The discussion concerning the use and safety of hydroxyethyl starch (HES) continues to feature prominently. In 2013, following the completion of three large randomized trials<sup>1–3</sup> and a meta-analysis<sup>4</sup> that showed hydroxyethyl starch to be associated with increased mortality and use of renal replacement therapy, Health Canada issued a warning against the use of HES in critically ill patients, specifically those with sepsis, severe liver disease, or impaired kidney function.<sup>5</sup> Similar warnings about HES were issued by the Federal Drug Agency (FDA) and the European Medicines Agency (EMA).<sup>6</sup> The EMA recommendation further restricted the use of HES to treat hypovolemia due to acute blood loss when crystalloids alone are not considered sufficient.

Warnings, restrictions, and limitations pertaining to the use of HES, however, have not been universally supported. Those who advocate for further restrictions—or a total ban—cite consistent evidence of harm in critically ill patients, and the lack of high quality, clinically relevant

trials to support its use in other populations.<sup>7</sup> Those who support the continued use of HES argue that the use of modern HES products with reduced dosing and in perioperative settings have not been conclusively associated with harm.<sup>8–10</sup> The authors advancing these arguments acknowledge important conflicts of interest with the makers of HES products.<sup>8–10</sup>

While HES was removed from many critical care units in Canada, the products remain available for use in the majority of operating rooms. Despite data indicating that colloids are not superior to crystalloids,<sup>11</sup> some anesthesiologists and surgeons feel that HES remains the fluid of choice in specific patient populations or surgical settings. There is further concern that withdrawal of the product could be associated with adverse outcomes. Two studies published in this issue of the *Journal* show how HES use changed following the Health Canada warning, and what the clinical impact of HES de-investment was in cardiac surgery.<sup>12,13</sup>

Using hospital purchasing and supply data at an academic centre (The Ottawa Hospital, Ontario, Canada), Pysyk *et al.* showed that, in the six months following the Health Canada HES warning, ordering of HES to the operating rooms decreased by 81% compared with baseline.<sup>12</sup> Removal of HES from the anesthesia drug cart further reduced HES use to < 1% of pre-Health Canada warning levels. While a relatively short pre-warning period prevents readers from knowing whether HES use was already declining following the publication of large randomized trials (but prior to FDA and Health Canada warnings), the change from baseline was convincing and cost savings were significant. The inability of these authors to link HES exposure to postoperative outcomes because of limitations in the anesthesia record system is a weakness. Accurate

R. Zarychanski, MD, MSc, FRCPC (✉) ·  
Sections of Critical Care and of Hematology/Medical Oncology,  
Rady College of Medicine, Lyonel G Israels Professor of  
Hematology, University of Manitoba, ON2051-675 McDermot  
Ave., Winnipeg, MB R3E 0V9, Canada  
e-mail: rzarychanski@cancercare.mb.ca

A. F. Turgeon, MD, MSc, FRCPC  
Department of Anesthesiology and Critical Care Medicine,  
Division of Critical Care Medicine, and CHU de Québec-  
Université Laval Research Centre, Population Health and  
Optimal Health Practices Unit (Trauma - Emergency - Critical  
Care Medicine), Faculty of Medicine, Université Laval, Québec  
City, QC, Canada

charting to understand drug use and to allow monitoring of clinical outcomes is an expected practice standard in many other settings, and is particularly relevant to appreciate the consequences of a drug that costs approximately \$60 per dose (500 mL of 6% HES 130/0.4) and is known to increase mortality and renal dysfunction.

Building on the previous study, Hong *et al.*, at a second academic centre (London Health Sciences Centre, Ontario, Canada), conducted a retrospective propensity-matched cohort study evaluating the impact of HES withdrawal in patients undergoing coronary artery bypass surgery with cardiopulmonary bypass (CPB).<sup>13</sup> The methods used to conduct this study were excellent; the authors took great care to control for known confounders and to account for secular time-trends and albumin exposure. In 2,170 matched patients, the withdrawal of HES was associated with shorter duration of hospital stay and reduced transfusion of red cells, plasma, and platelets, but did not significantly impact hospital mortality or use of dialysis. While not a prospective randomized-controlled trial (RCT), this important study compellingly showed that the “sky did not fall”—i.e., withdrawal of HES was not associated with harm, but instead appeared beneficial. HES is known to cause a dose-dependent coagulopathy, thus using more crystalloid instead of HES to prime the bypass circuit may have mitigated post-CPB bleeding and the need for transfusion.<sup>14</sup>

With the recognition of harm related to HES, its use has declined. Whether or not HES should be completely withdrawn from the market continues to be passionately deliberated. Future regulatory decisions concerning HES will be partially informed by two industry-sponsored RCTs of HES in trauma<sup>15</sup> and abdominal surgery,<sup>16</sup> and by an EMA mandated Drug Utilization Study to verify the effectiveness of enhanced warnings, as well as a controlled access program aimed at further reducing the use of HES in critical illness, sepsis, or in patients with renal impairment.<sup>17</sup>

Regardless of which side of this debate readers (or regulatory agencies) fall, arguments for or against the use of HES should be reframed. Highlighting perceived weaknesses in trials that challenges one’s beliefs—an often-employed strategy in those arguing against the conclusions of a trial—is not a responsible replacement for conducting high quality research that tests a specific hypothesis. Using starch differently than how was studied in trials, doesn’t permit one to disregard the available safety data from these clinical trials. Furthermore, the perceived absence of documented harm in patient populations where HES continues to be administered does not justify its use. This is where Health Canada likely got it wrong when concluding “there was not enough information to establish a link between the use of

hydroxyethyl starch products in non-critically ill patients and the risk of acute kidney injury”.<sup>18</sup> It misses the point that this costly product is known to cause harm in patients for which it was originally licensed.<sup>4</sup> Yes, we know HES improves blood pressure in the hypovolemic, but its use can only be justified when clinically relevant benefits and safety are established in trials designed and powered to evaluate both outcomes. The absence of harm is insufficient.

## Recadrer la question : l’hydroxyéthylamidon doit-il être utilisé en pratique clinique?

Le risque, les avantages et le rapport coût-utilité des colloïdes et cristalloïdes intraveineux utilisés en clinique font l’objet d’une recherche active et d’un intense débat. Le débat sur l’utilisation et l’innocuité de l’hydroxyéthylamidon (HEA) reste sur le devant de la scène. En 2013, faisant suite à trois grandes études randomisées<sup>1-3</sup> et la publication d’une méta-analyse<sup>4</sup> qui montrait que l’hydroxyéthylamidon était associé à une augmentation de la mortalité et du recours à une thérapie de remplacement rénale, Santé Canada a émis un avertissement contre l’utilisation de HEA chez des patients dans un état critique, en particulier chez les patients atteints de sepsis, de maladie hépatique grave ou d’une altération de la fonction rénale.<sup>5</sup> Des mises en garde similaires contre le HEA ont été émises par la FDA, l’Agence fédérale américaine du médicament, et l’EMA, l’Agence européenne des médicaments.<sup>6</sup> Dans ses recommandations, l’EMA limite encore plus l’utilisation de HEA au traitement de l’hypovolémie due à une hémorragie quand les cristalloïdes seuls ne sont pas jugés suffisants.

Les mises en garde, restrictions et limites ayant trait à l’utilisation de HEA n’ont toutefois pas été soutenues unanimement. Ceux qui sont favorables à l’extension des restrictions, voire une interdiction totale, citent des données probantes constantes de nocivité chez des patients dans un état critique et l’absence d’études cliniques pertinentes de bonne qualité pour soutenir son utilisation dans d’autres populations.<sup>7</sup> Ceux qui soutiennent la poursuite de l’utilisation de HEA font valoir que les produits modernes à base de HEA, avec des posologies réduites et dans des contextes périopératoires n’ont pas été formellement associés à un effet délétère.<sup>8-10</sup> Les auteurs avançant ces arguments reconnaissent des conflits d’intérêts majeurs avec les fabricants de produits à base de HEA.<sup>8-10</sup>

Le HEA a été retiré de nombreux services de soins critiques au Canada, mais ces produits restent disponibles dans la majorité des salles d'opération. En dépit de données indiquant que les colloïdes n'étaient pas supérieurs aux cristalloïdes,<sup>11</sup> des anesthésiologistes et chirurgiens ont estimé que le HEA restait le fluide de choix pour certaines populations de patients ou dans certains contextes chirurgicaux. Certains se sont en outre inquiétés que le retrait du produit pourrait être associé à des effets indésirables. Deux études publiées dans ce numéro du *Journal* montrent que l'utilisation du HEA a changé après la mise en garde de Santé Canada et quel a été l'impact clinique du désinvestissement dans le HEA en chirurgie cardiaque.<sup>12,13</sup>

En utilisant des données sur les achats et l'approvisionnement d'un hôpital universitaire (l'hôpital d'Ottawa, Ontario, Canada), Pysyk et coll. ont montré de façon convaincante que dans les six mois suivant la mise en garde de Santé Canada sur le HEA, ses commandes pour les salles d'opération ont diminué de 81 %.<sup>12</sup> Le retrait du HEA des chariots d'anesthésie a encore réduit l'utilisation de ces produits à moins de 1 % des niveaux antérieurs à la mise en garde. Tandis qu'une période relativement courte précédant la mise en garde empêche les lecteurs de savoir si l'utilisation du HEA était déjà à la baisse après la publication des grandes études randomisées (mais avant les mises en garde de la FDA et de Santé Canada), la variation par rapport aux niveaux antérieurs et les économies ont été significatives. L'impossibilité pour ces auteurs de relier l'exposition au HEA à des issues cliniques postopératoires à cause de limites dans le système de collecte de données électroniques de l'anesthésie constitue un point faible de l'étude. Un suivi précis permettant de comprendre l'utilisation des médicaments et de suivre les issues cliniques est une norme de pratique attendue dans de nombreux autres contextes; ceci est particulièrement pertinent pour comprendre les complications d'un médicament qui coûte approximativement 60 \$ par dose (500 mL de HEA à 6 %, 130/0,4) et qui est connu pour augmenter la mortalité et l'altération de la fonction rénale.

S'appuyant sur une étude antérieure, Hong et coll. ont mené dans un autre centre universitaire (Centre des sciences de la santé de London, Canada, Ontario) une étude de cohorte rétrospective appariée par propension afin d'évaluer les répercussions du retrait du HEA chez les patients subissant un pontage aortocoronarien avec circulation extracorporelle (CEC).<sup>13</sup> Les méthodes utilisées pour mener cette étude étaient excellentes; les auteurs ont pris grand soin de contrôler les facteurs confondants connus et de prendre en compte les tendances à long terme et l'exposition à l'albumine. Chez 2 170 patients appariés, le retrait du HEA a été associé à une durée de séjour à l'hôpital plus courte et à une

diminution des transfusions de globules rouges, plasma et plaquettes, mais n'a pas abaissé de façon significative la mortalité hospitalière ou le recours à la dialyse. Bien qu'il ne s'agisse pas d'un essai clinique randomisé (ECR), cette importante étude a montré de façon convaincante que « le ciel ne nous était pas tombé sur la tête », en clair que le retrait du HEA n'était pas associé à des effets nocifs et qu'il semblait en revanche, bénéfique. Le HEA est connu pour provoquer une coagulopathie dose-dépendante; par conséquent, une plus grande utilisation de cristalloïdes à la place du HEA pour amorcer le circuit de CEC peut avoir limité les hémorragies post dérivation cardio-pulmonaire et le besoin de transfusions.<sup>14</sup>

L'utilisation du HEA a diminué avec la reconnaissance de son association à des effets nocifs. La question de savoir si le HEA doit être complètement retiré du marché continue de déchaîner les passions. Les futures décisions réglementaires concernant le HEA reposeront en partie sur deux ECR commandités par l'industrie pharmaceutique dans un contexte de traumatismes et de chirurgie abdominale, ainsi que par une évaluation d'utilisation du médicament demandée par l'EMA.<sup>15-17</sup> Cette évaluation vise à pour vérifier l'efficacité des mises en garde, et du programme d'accès contrôlé visant à réduire encore plus l'utilisation du HEA chez des patients en état critique, en sepsis ou présentant une insuffisance rénale.

Quel que soit le côté vers lequel penchent les lecteurs de ce débat (ou les agences réglementaires), les arguments pour ou contre l'utilisation du HEA doivent être recadrés. En soulignant une faiblesse perçue dans des essais cliniques qui remettent en cause les convictions de chacun, une stratégie souvent employée par ceux qui argumentent contre les conclusions d'un essai clinique, ce n'est pas une façon responsable de remplacer la réalisation d'une étude clinique de qualité testant une hypothèse spécifique. Utiliser le HEA de façon différente à celle qui a été étudiée dans les essais cliniques ne nous permet pas de balayer de la main les données de sécurité provenant de ces études. En outre, l'absence présumée d'effets nocifs documentés dans les populations de patients chez lesquelles le HEA continue d'être administré ne justifie pas son utilisation. C'est sans doute là que Santé Canada commet une erreur en concluant qu'« on ne disposait pas d'assez d'informations pour établir un lien entre l'utilisation de produits d'hydroxyéthylamidon chez des patients dans des états non critiques et le risque de lésion rénale aiguë ». <sup>18</sup> Cela passe à côté du fait que ce produit coûteux est connu pour nuire aux patients pour lesquels il a été initialement autorisé.<sup>4</sup> Oui, nous savons que le HEA améliore la pression artérielle chez les patients hypovolémiques, mais son utilisation ne peut être justifiée que lorsque des bénéfices cliniques et pertinents et son innocuité sont démontrés dans des essais cliniques

conçus pour évaluer ces deux critères et disposent d'une puissance suffisante. L'absence de préjugés est insuffisante.

**Conflicts of interest** None declared.

**Editorial responsibility** This submission was handled by Dr. Hilary P. Grocott, Editor-in-Chief, *Canadian Journal of Anesthesia*.

**Conflits d'intérêts** Aucun déclaré.

**Responsabilité éditoriale** Cet article a été traité par le Dr Hilary P. Grocott, Rédacteur en chef, *Journal canadien d'anesthésie*.

## References

1. 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.
2. 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.
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. 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.
5. Health Canada. Hydroxyethyl starch solutions should not be used in some critically ill patients - 2013. Available from URL: <http://www.healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2013/34299a-eng.php> (accessed October 2018).
6. Wiedermann CJ, Eisendle K. Comparison of hydroxyethyl starch regulatory summaries from the Food and Drug Administration and the European Medicines Agency. *J Pharm Policy Pract* 2017; 10: 12.
7. Roberts I, Shakur H, Bellomo R, et al. Hydroxyethyl starch solutions and patient harm. *Lancet* 2018; 391: 736.
8. Chappell D, Jacob M. Should hydroxyethyl starch be banned? *Lancet* 2018; 392: 118.
9. James MF, Richards GA, Gopalan PD, Levin AI, Lundgren AC. Should hydroxyethyl starch be banned? *Lancet* 2018; 392: 119.
10. Priebe HJ. Should hydroxyethyl starch be banned? *Lancet* 2018; 392: 117-8.
11. Lewis SR, Pritchard MW, Evans DJ, et al. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill people. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 8: CD000567.
12. Pysyk CL, Boet S, Lalu M, Forster A, Bryson GL. Hydroxyethyl starch (HES) utilization before and after a regulatory safety warning. *Can J Anesth* 2018; 65: DOI: <https://doi.org/10.1007/s12630-018-1244-6>.
13. Hong M, Jones PM, Martin J, et al. Clinical impact of disinvestment in hydroxyethyl starch for patients undergoing coronary artery bypass surgery: a retrospective observational study. *Can J Anesth* 2018; 65: DOI: <https://doi.org/10.1007/s12630-018-1245-5>.
14. Sevcikova S, Vymazal T, Durila M. Effect of balanced crystalloid, gelatin and hydroxyethyl starch on coagulation detected by rotational thromboelastometry in vitro. *Clin Lab* 2017; 63: 1691-700.
15. ClinicalTrials.gov. Safety and Efficacy of a 6% Hydroxyethyl Starch (HES) Solution Versus an Electrolyte Solution in Trauma Patients (TETHYS) - 2017. Available from URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03338218?term=NCT03338218>(accessed October 2018)
16. ClinicalTrials.gov. Safety and Efficacy of 6% Hydroxyethyl Starch (HES) Solution Versus an Electrolyte Solution in Patients Undergoing Elective Abdominal Surgery (PHOENICS) - 2017. Available from URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03278548>(accessed October 2018)
17. European Medicines Agency. Annex II: Scientific conclusions and CMDh's detailed explanation on the scientific grounds for differences with the PRAC recommendation - 2018. Available from URL: [https://www.ema.europa.eu/documents/referral/hydroxyethyl-starch-article-107i-referral-annex-ii\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/referral/hydroxyethyl-starch-article-107i-referral-annex-ii_en.pdf) (accessed October 2018).
18. Health Canada. Summary Safety Review - Hydroxyethyl starch (VOLUVEN and VOLULYTE) - Assessing the Potential Risk of Acute Kidney Injury in Non-Critically Ill Patients - 2017. Available from URL: <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/medeffect-canada/safety-reviews/hydroxyethyl-starch-assessing-potential-risk-acute-kidney-injury-non-critically-ill-patients.html> (accessed October 2018).