



Erika Wilkman

LT, erikoislääkäri, EDIC
HYKS, ATeK, Tehoklinikka
ja leikkaussalit
erika.wilkman@hus.fi

Kevään kolloidikohu – ei vain myrsky HES-pussissa

HES-valmisteiden mahdollinen pois veto markkinoilta on herättänyt keskustelua.

Tänä keväänä Euroopassa on kohistu oikein kunnolla hydroksietyylitärkkelysvalmisteiden (HES) ympärillä. Kohun taustalla on Euroopan lääkeviraston EMAn lääketurvallisuuden riskienarvointikomitean PRACin arvio hydroksietyylitärkkelystä sisältävien infuusionesteiden käyttöturvallisuudesta ja päätös suosittaa näiden valmisteiden myyntilupien keskeyttämistä EU:ssa, Islannissa, Lichtensteinissa ja Norjassa.

HES-valmisteiden käyttöturvallisuutta arvioitiin viimeksi viitisen vuotta sitten. Tuolloin päädyttiin asettamaan HES-valmisteiden käytölle rajoituksia, koska lisääntyneen tutkimusnäytön perusteella tietyillä potilasryhmillä, etenkin septisillä ja yleensä kriittisesti sairailta potilailla, HES-valmisteiden oli todettu aiheuttavan kohonnutta munuaisten vajaatoiminnan ja kuolemanriskiä.

Asettaessaan rajoitukset HES-valmisteiden käytölle vuonna 2013 EMA edellytti, että aiheesta tehdään lisätutkimuksia. Myös myyntiluvan haltijoilta edellytettiin selvityksiä sekä HES-valmisteiden käytöstä rajoitusten jälkeen että uusien käytön rajoitusten vaikuttavuudesta (drug utilisation studies, DUS).

Vuonna 2017 EMA aloitti arvion laatimisen näiden lisätutkimusten perusteella. EMA huomioi arviossaan uusimmat kliinisiin ja seurantatutkimuksiin perustuvat tutkimustulokset HES-valmisteiden hyödyistä ja käyttöön liittyvistä riskeistä sekä asiantuntijoilta saamansa palautteen. Arvio

valmistui tämän vuoden alussa. Päätelmänä oli, että aikaisemmin asetetut käytön rajoitukset eivät olleet tuottaneet riittävän tehokkaita tuloksia HES-valmisteiden käytön rajoittamiseksi, vaan HES-valmisteiden käyttöä on kaikesta huolimatta jatkettu myös riskiryhmäpotilailla. EMA arvioi myös, että mitkään yksittäiset lisätoimet eivät tässä vaiheessa enää olisi riittäviä ja päättyi suoraan suosittamaan myyntilupien keskeyttämistä. Päätökseen vaikutti myös se, että EMA katsoo HES-valmisteiden olevan korvattavissa muilla infuusionesteillä ja tarvittaessa myös muilla kolloideilla, kuten albumiini-, gelatiini- tai dekstraaniliuoksilla.

HES-valmisteiden pois veto markkinoilta koski nimenomaan rutiinikäyttöä, mikä tarkoittaa, että valmisteita ei voisi käyttää enää riskiryhmäpotilailla, kuten on tähän asti edelleen käytetty suosituksista huolimatta. Se ei kuitenkaan koskisi kliinisiä tutkimuksia, joissa tutkimuspotilaat on tarkoin valittu. Käynnissä oleviin HES-tutkimuksiin rajoitukset eivät vaikuttaisi. Käynnissä olevista tutkimuksista kaksi perustuvat PRACin aloitteeseen ja käsittelevät HES-valmisteiden käyttöä traumapotilailla ja elektiivisillä kirurgisilla potilailla.

HES-valmisteiden myyntilupien uudelleenmyöntämisen ehtona on, että myyntilupien haltijat pystyvät osoittamaan luotettavaa ja vakuuttavaa näyttöä positiivisesta hyöty-haittasuhteesta määritellyssä balansoidussa potilasjoukossa ja että riskipotilaiden haittoja voitaisiin luotettavasti estää. Myyntilupa-asiaa käsittelee seuraavaksi Tunustamismenettelyn ja hajautetun menettelyn

Käyttöturvallisuutta arvioitiin viimeksi viitisen vuotta sitten.

koordinointiryhmä (CMDh) sekä tarvittaessa vielä Euroopan komissio, jotka sitten antavat lopullisen päätöksen asiasta (1).

EMAn ja PRACin päätös on herättänyt keskustelua ESAssa ja johtanut eri anestesiologiyhdistysten aika kärkeviinkin kannanottoihin myyntilupa-asiassa. Saksan anestesiologiyhdistyksen (DGAI) puhenjohtaja Professori Bernhard Zwißler kirjoitti avoimen kirjeen Euroopan komission terveys- ja elintarviketurvallisuuskomissaarille maaliskuussa. Kirjeen allekirjoittivat DGAI:n lisäksi kuusitoista eurooppalaista valtakunnallista anestesiologiyhdistystä. Kirjeessään Zwißler kritisoi EMAn päätöstä varsin kovin sanoin. Kritiikin kohteena oli muun muassa vuoden 2013 lääkkeen käyttötutkimusten toteutus, HES-valmisteiden haittavaikutuksia raportoineet tutkimukset ja näiden väitetyt puutteet ja jopa tulosten manipulointi. Kirjeessä tuotiin esiin myös se, että vain kuusi eurooppalaista kansallista anestesiologiyhdistystä on antanut tukensa EMAn päätökselle, kun taas enemmistö maista on EMAn ehdotusta vastaan. Vastaavanlainen nimekkäiden tehohoitotutkijoiden laatima kannanotto julkaistiin myös Lancetissa helmikuussa (2). Siinä kirjoittajat ilmaisivat huolensa haitasta, jonka heidän mielestään HES-kielto aiheuttaisi potilaille. Kirjeelle tuli nopeasti niin ikään Lancetissa julkaistu vastine, jossa, mikäli mahdollista, vielä nimekkäämpien kirjoittajien ryhmä toi esiin vakavan huolensa HESin todistetusta käytöstä väärissä riskipotilasryhmissä. Kirjoittajat tukivat myyntikieltoa vahvasti (3). Vastineessa tuotiin myös esiin se mahdollisuus, että HES-valmisteiden myynti ja markkinointi jatkossa voisivat siirtyä eurooppalaisen rajoituksen myötä vähätuloisiin maihin, minkä vuoksi kirjoittajat toivoivatkin WHO:lta tukea HES-valmisteiden maailmanlaajuiselle kiellolle.

Pohjoismaisten anestesiologiyhdistysten muodostama SSAI on päättänyt yksimielisesti tukea EMAn päätöstä myyntikiellosta. SSAI:n kannanotto on julkaistu yhdistyksen kotisivulla. Lisäksi pohjoismaainen anestesiologian ja tehohoidon erikoislääkäreiden ja tutkijoiden ryhmä on

julkaissut SSAI:n hallituksen puolesta kirjeen Acta Anaesthesiologica Scandinaviassa, jossa he tukevat EMAn päätöstä myyntikiellosta (4). Tukea perustellaan laajalla tuoreella meta-analyysillä, jossa yli 11 000 potilaan aineistolla todettiin HES-valmisteiden assosioituvan 59 %:n lisäykseen munuaisten akuutissa vajaatoiminnassa ja 32 %:n lisäykseen munuaiskorvaushoidon tarpeessa. Kielteiset vaikutukset ilmenivät kaikissa potilasryhmissä riippumatta annetusta HES-liuoksen määrästä ja laadusta. Lisäksi vuonna 2013 tehdyssä Cochrane-katsauksessa HES-liuosten käytöstä ei voitu todeta kirurgisilla potilailla (mukaan luettuna traumat ja palovammat) mitään hyötyä vertailuliukoisiin nähden. Sen sijaan HES-liukoisia saaneiden potilaiden kuolleisuus oli muita korkeampi. Kirjoittajat toteavat, että hyvälaatuista näyttöä on riittävästi sen toteamiseen, että kriittisesti sairaiden potilaiden, kuten myös kirurgisten potilaiden, riski verenvuodolle, munuaisten vajaatoiminnalle ja kuolemalle on HES-valmisteiden käytön yhteydessä kohonnut. Näin ollen kirjoittajat toteavat, että jos ohjenuoranamme on ”primum non nocere”, HES-liukoisia ei pidä käyttää ja maailmanlaajuiselle kiellolle on hyvät perustelut.

Kolloidimyrsky ei ole vielä laantunut. Jäämme odottamaan Euroopan komission päätöstä asiasta ja sen aiheuttamia jälkimaininkeja. ■

Kirjoittajat tukivat myyntikieltoa.

Viitteet

1. www.ssaai.info : SSAI statement supports the suspension of HES solutions by the EMA
2. Annane D, Fuchs-Buder T, Zoellner C, Kaukonen M, Scheeren TWL. EMA recommendation to suspend HES is hazardous. *Lancet*. 2018;391(10122):736-8.
3. Roberts I, Shakur H, Bellomo R, Bion J, Finfer S, Hunt B, et al. Hydroxyethyl starch solutions and patient harm. *Lancet*. 2018;391(10122):736.
4. Laake JH, Tonnessen TI, Chew MS, Lipcsey M, Hjelmqvist H, Wilkman E, et al. The SSAI fully supports the suspension of hydroxyethyl-starch solutions commissioned by the European Medicines Agency. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2018.