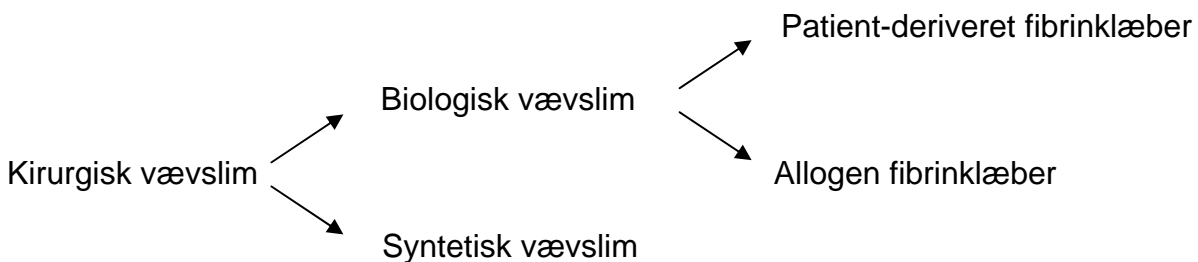


## **Patient-deriveret fibrinklæber og anden kirurgisk vævslim.**

Henrik Kåre Kjærgård

Der er i dag stor interesse for kirurgisk vævslim ikke kun til hæmostase, men også til at binde væv sammen og for de biologiske vævslimes vedkommende som et middel til at fremme sårhelingen (1-3).



**Syntetisk vævslim** (Bio-Glue®: [www.cryolife.com](http://www.cryolife.com)) består af bovint serum albumin, der bliver krydsbundet af glutaraldehyd. Indholdsstofferne er således ikke er naturligt forekommende i organismen, og vævslimen er derfor ikke nedbrydelig. Glutaraldehyd er toksisk, og Bio-Glue anvendes næsten udelukkende ved højrisiko operationer som aortadissektion og aortaaneurysmer. Bio-Glue sprøjtes ind imellem lagene af aorta, der limes sammen. Bio-Glue er stærkere end fibrinklæber og forandrer ydermere vævet, så det bliver læderagtigt og holder bedre og derfor er lettere at sy i. Det er tillige indiceret at anvende Bio-Glue omkring anastomosen mellem karprotesen og aorta, men her kan fibrinklæber også anvendes.

**Fibrinklæber** (Tisseel®: [www.tissue sealing.com](http://www.tissue sealing.com)) findes i Danmark i en frossen form (Tisseel Duo®) bestående af en dobbeltløbet sprøjte indeholdende 2 eller 5 ml fibrinogenkoncentrat og en sprøjte indeholdende et tilsvarende volumen humant thrombin i

en steril pakning. Den frosne fibrinklæber tages ud af fryseren og tøs op i operationsstuen på ca. 15 min. Når luftboblen bevæges frit i fibrinogenopløsningen (den mest viskøse del) er fibrinklæberen klar til brug. Tisseel appliceres med en nål eller et trykluft spray system, hvorved en større overflade f.eks. en lungeresektionsflade kan dækkes. Fibrinklæberen kan ikke stoppe arteriel blødning og anvendes bedst profylaktisk på en tør overflade, f.eks. til forsegling af en anastomoselinje eller luftutætheder i lungene.

***Patient-deriveret fibrinklæber*** (Vivostat®: [www.vivolution.dk](http://www.vivolution.dk)). Fremstillingen er baseret på enzymet batroxobin. Der udtages 120 ml af patientens blod til fremstilling af fibrinklæberen, som foregår ved en fuldautomatisk, mikroprocessorkontrolleret proces på ca. 30 min. Batroxobin virker på patientens fibrinogen, hvorved fibrinopeptid A fraspaltes. Batroxobinet er bundet til biotin, og batroxobin-biotin kompleks bindes til avidin-agarose, som filtreres bort, så batroxobinet ikke går ind i patienten. Når fibrinklæberen skal anvendes tilsættes en pH10 buffer, og koagulationskaskaden fortsætter ved neutralt pH. Endogent prothrombin omdannes til thrombin. Fibrinopeptid B fraspaltes og faktor XIII aktiveres, hvorved der dannes en fibrin II opløsning, som polymeriserer og er en klinisk anvendelig fibrinklæber. Vivostat kan kun appliceres med en spray. Indholdsstofferne i Vivostat er patientens egne. Der tilsættes ikke thrombin eller aprotinin, og der er ikke beskrevet bivirkninger til anvendelsen af Vivostat (1).

## **Diskussion**

De kirurgiske vævslime, der findes på markedet i Danmark, er alle særdeles velegnede og har forskellige specifikke indikationsområder, således at de supplerer hinanden og alle indgår i et komplet kirurgisk armatur. På grund af prisen, der for ingen af vævslimenes

vedkommende er under 1500 kr., har de ikke fundet rutinemæssig anvendelse i Danmark. Der er i dag evidens for effekt af vævslim ved en lang række operationer, når konventionelle metoder ikke virker; profylaktisk mod blødning og mod udsiven af liquor, lymfe eller luft (1). Det kræver en vis indlæring at anvende vævslim ligesom for andre typer af kirurgiske hjælpemidler.

En klinisk anvendelig fibrinklæber har et fibrinindhold på 20-40 mg/ml. Ved lavere koncentrationer, f.eks. ved tilsætning af thrombin til plasma, dannes en gelé, der ikke har karakter af et koagel. Ved meget høje koncentrationer af fibrin bliver koaglet hårdt og ueftergiveligt. Tisseel indeholder næsten dobbelt så meget fibrin (ca. 35 mg/ml i den færdige lim) som Vivostat (ca. 20 mg/ml), og Tisseel er derfor stærkere, mens Vivostat er mere elastisk, og en vis elasticitet er ønskelig, specielt når fibrinklæberen anvendes på bevægelige organer som hjerte og lunger. Dannelsen af Vivostat initieres af en pH-ændring (neutralisering), og adhæsionen til vævet er instantan, i modsætning til Tisseel, hvor fibrinogenet skal omdannes til fibrin af thrombin, og den enzymatiske proces er lidt langsommere. For begge fibrinklæberes vedkommende opnås størst styrke, når fibrinet har polymeriseret i et par minutter (1).

Patientens fibrinogenindhold kan variere (2-6 mg/ml), som følge af fysiologiske eller patologiske forhold, men slutresultatet af Vivostat fremstillingprocessen er en fibrinklæber med en konstant koncentration på ca. 20 mg/ml, så kirurgen kan regne med at få en vævslim med samme styrke og egenskaber hver gang (4). Til gengæld varierer volumen af fibrinklæber (gennemsnit 4,5 ml) fra under 4 ml, hvis patienten har et lavt fibrinogenindhold til over 5 ml ved et højt fibrinogenindhold.

For at undgå uønskede virkninger af thrombin, bør thrombinkoncentrationen i konventionelle fibrinklæbere være så lav som mulig, og det er formentlig aldrig indiceret med en koncentration over 500 IU/ml. Der findes en "langsomt virkende" fibrinklæber med en lav thrombinkoncentration (4 IU/ml), således, at man kan nå at massere fibrinklæberen ind i en karprotese for at tætnes den eller tilsætte antibiotika, vækstfaktor eller andet til fibrinklæberen, inden den størkner. Risikoen ved anvendelse af Tisseel (fremstillet af poollet donorplasma) anses i dag for minimal, fordi virusinaktiveringsmetoderne er forbedrede, og man er gået over til at bruge humant thrombin.

Tisseel er tilsat en fibrinolysehæmmer, aprotinin (bovint), der stabiliserer koaglet og forsinket nedbrydningen i organismen, men alle former for fibrinklæber er nedbrydelige og resorberes efter nogle uger afhængig af den fibrinolytiske aktivitet i vævet. Fibrinklæber stimulerer væksten af fibroblaster og er ikke forbundet med en øget risiko for sårinfektion eller adhærencedannelse. Den eneste gode grund til ikke at anvende fibrinklæber er prisen. Men der er i dag evidens for, at forsegling af lungeresektionsfladen efter en lungeoperation medfører afkortet dræn- og indlæggelsestid, således at der er en besparelse af penge ved disse operationer (5). I øvrigt er der kun få cost-benefit studier, og fibrinklæber bør derfor indtil videre kun anvendes, når konventionelle metoder ikke er tilstrækkelige, men så er det til gengæld også indiceret, for at minimere mængden af blodtransfusioner (1,2). Den relativt lange præparationstid gør logistikken for anvendelsen kompleks. Når der er et blødningsproblem, og der peroperativt træffes beslutning om at anvende et lokalt virkende hæmostatikum, kan kirurgen ikke altid vente i 15-30 min på at fibrinklæberen bliver klar til brug. Fibrinklæberen præpareres derfor ofte før

højrisikoperationer, f.eks. reoperationer, aneurysmer m.m., hvor der forventes betydende blødning. Fibrinklæber anses at have et stort potentiale til fremme af sårhelingen, og fibrinklæberen kan tillige fungere som en matrix for stoffer der frigøres lokalt f.eks. værksthormon eller antibiotika (3, 6).

## Referencer

1. Kjærgård H K. Patient-derived fibrin sealant: clinical, preclinical and biophysical aspects. Lægeforeningens Forlag. København 2003.
2. Carless PA, Anthony DM, Henry DA. Systematic review of the use of fibrin sealant to minimize perioperative allogeneic blood transfusion. *Br J Surg* 2002; 89: 695-703.
3. Currie LJ, Sharpe JR, Martin R. The use of fibrin glue in skin grafts and tissue-engineered skin replacements: a review. *Plast Reconstr Surg* 2001;108:1713-1726.
4. Velada J L, Hollingsbee D A. Physical characteristics of Vivostat patient-derived sealant. Implications for clinical use. *Eur Surg Res* 2001; 33: 399-404.
5. Fabian T, Federico J A, Ponn R A. Fibrin glue in pulmonary resection: a prospective, randomized, blinded study. *Ann Thorac Surg* 2003; 75: 1587-1592.

6. Wong C, Inman E, Spaethe R, Helgerson S. Fibrin-based biomaterials to deliver human growth factors. *Thromb Haemost* 2003; 89: 573-582.