

# Fibrinklæbere og cyanoacrylater til brug i kirurgiske specialer

Andreas Qwist Fenger, Hans-Christian Pommergaard, Jakob Burcharth & Jacob Rosenberg

## STATUSARTIKEL

Gastroenheden,  
Kirurgisk Sektion,  
Herlev Hospital

Ugeskr Læger  
2015;177:V09140484

Fibrinklæbere og cyanoacrylater har vundet indpas i kirurgiske specialer pga. evnen til fiksering væv til væv og de hæmostatiske og forseglende effekter. Vævsklæbere er et mindre invasivt alternativ end andre fikseringsmetoder og kan kombineres med bl.a. suturer eller kirurgiske mekaniske fikseringsenheder (*tacks*). Fordelene ved fibrinklæbere og cyanoacrylater er, at de fordeler strækket over en sårflade mere jævnt, og at de, modsat suturer og *tacks*, ikke danner yderligere vævsskade. Derudover er bindingerne stærke og fleksible, samtidig med at nogle produkter tilmed fremmer sårhelingsprocessen og kan have en bakteriestatisk effekt [1-4].

Formålet med denne artikel er at give et overblik over kliniske resultater ved brug af fibrinklæbere og cyanoacrylater sammenlignet med konventionel fiksering af væv og dermed undersøge fibrinklæberes og cyanoacrylateres plads i kirurgiske specialer. I denne artikel vil vi fokusere på væv-væv-adhæsion og de dertil tilgængelige produkter i Danmark.

## PRODUKTER

Vævsklæbere er en fællesbetegnelse for gruppen af kirurgiske produkter, der har til formål at danne adhærens mellem væv og holde væv lukket. Der findes mange produkter på markedet, hvor de mest almindelige er fibrin- og trombinholdige produkter og cyanoacrylater [5, 6].

Fibrinholdige vævsklæbere udnytter det sidste trin i blodets koagulationskaskade til at danne en hæmostatisk masse af fibrin [5]. Disse produkter danner en masse af fibrinmonomere, der samles til en stærkere krydsbinding i form af polymerer. Modsat nogle af de syntetiske produkter har fibrinklæbere den fordel, at de er biologisk nedbrydelige. Den dannede

masse resorberes efter dage til uger som et led i den normale sårhelingsproces og kan i visse tilfælde hæmme det inflammatoriske respons [4-6]. I Danmark er produkterne Tisseel, Artiss og Evicel tilgængelige. De består af to komponenter, hvoraf komponent et indeholder en fibrinogenopløsning, mens komponent to består af trombin og calciumklorid [7].

Cyanoacrylater er en syntetisk fremstillet vævsklæber, som består af flydende monomere, der ved kontakt med anione væsker såsom vand eller blod polymeriserer til lange kæder og danner en stærk og fleksibel adhærens til vævet [2]. Nogle produkter er opblandet med et lipofilt opløsningsmiddel for at nedsætte størkningshastigheden, der ellers kan komplicere påføringen [6]. Produkterne er nemme at bruge, og der er beskrevet gode kosmetiske resultater. Dog er cyanoacrylater ikke biologisk nedbrydelige, og nogle af dem kan inducere et øget inflammatorisk respons og eventuelt vævstoksicitet [2, 5]. Da bindingen af vævsklæberen sker ved polymerisering, udvikles der varme, når vævsklæberen størkner. Denne egenskab er med til at skabe risiko for skader på nærliggende kar og nerver [8, 9].

## ANVENDELSESOMRÅDER

### Hernier

I den almene kirurgi bruges fibrinklæbere undertiden ved operation af hernier, hvor man indsætter et kunststofnet. Der er stor fokus på fikseringsmetoden af nettet med henblik på at nedsætte recidivraten og mindske smerter efter indgrebet. Ved at undgå penetrerende fikseringsmetoder som brug af *tacks* eller sutur vil man muligvis kunne mindske risikoen for nerve- og karskader.

Ved laparoskopiske lyskebrokoperationer er det påvist, at brugen af fibrinklæber kan give lavere reoperationsrater end brug af *tacks* til fiksering af nettet (ca. 1% vs. 3%;  $p = 0,031$ ) [10]. Fibrinklæber er også påvist at kunne nedsætte prævalensen af smerter på kort og lang sigt bedre end mekanisk fiksering [11, 12]. Et randomiseret prospektivt studie med 197 patienter med lyskebrok viste en lavere incidens af smerte (visuel analog skala (VAS)-score) i fibrinklæbergruppen end i kontrolgruppen en måned postoperativt (19 mm vs. 26 mm;  $p < 0,05$ ) og seks



Et eksempel på en vævsklæber.

måneder (11 mm vs. 20 mm;  $p < 0,001$ ) [13]. Et andet studie viste, at fiksering af nettet med fibrinklæber var at foretrække frem for *tacks*, når det gjaldt om at mindske de tidlige postoperative smerter, ubehag, træthed og følelsen af et fremmedlegeme hos patienter, som var blevet opereret laparoskopisk for lyskebrok [12].

Fibrinklæber har også været anvendt til åbne lyskebrokoperationer, hvor man har kunnet reducere incidensen af smerter. Et randomiseret kontrolleret studie med 319 patienter med lyskebrok viste, at patienterne havde færre smerter en måned ( $p = 0,013$ ) og seks måneder ( $p = 0,005$ ) postoperativt ved brug af fibrinklæber end ved brug af sutur [14].

For laparoskopisk operation af ventralhernier har man i et studie påvist, at brugen af fibrinklæber sammenlignet med *tacks* nedsatte graden af akutte postoperative smerter. Studiet viste en lavere VAS-score 0-2 dage postoperativt i fibrinklæbergruppen ved hvile (median 19 mm vs. 47 mm;  $p = 0,025$ ) og under aktivitet (median 38 mm vs. 60 mm;  $p = 0,014$ ) [15]. Der var dog en højere recidivrate ved brug af fibrinklæber, hvorfor metoden endnu ikke kan anbefales som standardbehandling [16]. Det er muligt, at man kan kombinere forskellige fikseringsmetoder i fremtiden og derved høste nogle af de positive effekter af fibrinklæber og samtidig opretholde en acceptabel recidivrate.

Et systematisk review om brugen af fibrinklæber til bl.a. åbne ventral- eller incisionalhernier viste ingen forskel i recidiv i de inkluderede studier hos patienterne i fibrinklæbergrupperne versus kontrolgrupperne [11]. Dette fund er gjort på baggrund af lave eller ingen tilfælde af recidiv i de inkluderede studier. Et enkelt af de inkluderede studier viste signifikant lavere forekomst af abscesser (3,3% vs. 20,0%;  $p < 0,01$ ) og hæmatomer (6,6% vs. 20,0%;  $p < 0,01$ ) ved brug af fibrinklæber [17].

### Brystkræft

Brystkræft er en af de hyppigste kræftformer blandt kvinder, og behandlingen er overvejende kirurgisk. Dannelse af seromer er den hyppigst forekommende postoperative komplikation efter kirurgi for brystkræft, og udviklingen af seromer kan prædisponere til bl.a. infektion og længere indlæggelse. Fibrinklæber kan muligvis stoppe sivning fra lymfekar og andre kar og herved i teorien reducere dannelsen af seromer [18].

I et randomiseret klinisk forsøg, hvor man testede effekten af fibrinklæber på dannelsen af seromer, blev der imidlertid ikke påvist nogen statistisk forskel i seromvolumen ved latissimus dorsi brystrekonstruktion [19]. I forsøget blev 101 kvinder rando-



### FAKTABOKS

Vævsklæbere kan være syntetisk fremstillet eller bestå af biologiske komponenter og anvendes til sammenføjning af væv og hæmostase.

I Danmark er de biologiske vævsklæbere Tisseel, Evicel og Artiss tilgængelige, foruden diverse cyanoacrylater.

Vævsklæbere kan bruges på skadestuen, til operationer af brok, ansigtsløft og brystrekonstruktion.

I fremtiden kan man muligvis inkorporere antibiotika, mesenkymale stamceller eller vækstfaktorer i vævsklæbere.

miseret til behandling enten med eller uden fibrinklæber under operationen, hvorefter sekretvolumen fra de første 7-10 dages dræn og aspirationsvolumen fra opståede seromer blev målt efter tre måneder som primært resultat (fibrinklæber (median): 2.325 ml (spændvidde: 1.090-6.386 ml) vs. uden fibrinklæber 2.973 ml (spændvidde 612-6.864 ml);  $p = 0,246$ ) [19]. Studiet viste heller ikke forskel i smerter (VAS-score) mellem grupperne over en periode på 15 dage postoperativt.

Forfatterne til et Cochranereview analyserede 18 randomiserede kliniske forsøg og kunne ikke påvise, at brugen af fibrinklæber under hudlapper kan nedsætte incidensen af seromer ved aksilær- eller brystkirurgi (relativ risiko = 1,02; 95% konfidens-interval 0,90-1,16;  $p = 0,73$ ) [18].

### Ansigtsløftning

I et plastikkirurgisk case-kontrol-studie med 200 patienter, der fik foretaget en ansigtsløftning, påviste man en positiv effekt på dannelse af større hæmatomer ved brug af fibrinklæber, der blev påført den surede flap inden lukning. Incidensen var 2% vs. 9% ( $p < 0,03$ ) i kontrolgruppen [20].

### Sutur af hud

På skadestuen anvendes cyanoacrylater som alternativ til sutur ved lukning af mindre sår i huden. Det er specielt velegnet til behandling af børn, til mindre snitsår samt til rifter, som også behandles med dybere støttende suturer [2]. De potentielle fordele er, at de er nemme at bruge, nedsætter smerter, nedsætter behandlingstiden og ikke efterfølgende kræver fjernelse. I et Cochranereview har man påvist, at smerter og behandlingstid mindskes. Dog viste det også, at brugen af cyanoacrylater sammenlignet med *staples*, sutur eller adhærerende strips ikke gav nogen kosmetisk forskel [21].

### DISKUSSION

Der er fundet positive effekter ved brugen af vævsklæber ved bl.a. laparoskopiske lyskebrokoperatio-

ner, hvor recidivraten var signifikant nedsat ved brug af fibrinklæber [10]. Desuden har man kunnet påvise, at brugen af fibrinklæber gav færre akutte og kroniske smerter efter laparoskopiske og åbne lyskebrokoperationer [11-14]. På skadestuen benyttes cyanoacrylater rutinemæssigt til lukning af mindre sår og rifter med gode resultater uden behov for lokalbedøvelse, med hurtigere behandlingstid og uden behov for fjernelse af sting [21].

Fordelene ved brug af vævsklæbere er, at de er et alternativ til brugen af suturer, *tacks* og *staples* uden at forårsage vævsskade, og at vævsklæbere kan bruges ved anatomisk svært tilgængelige områder [2]. Gældende for begge vævsklæbere er, at de er resorbable, og at der dermed ikke efterfølgende skal fjernes suturer eller *tacks* [2].

Ulemperne ved brug af fibrinvævsklæbere er, at de typisk er dyrere end suturer [2]. Der eksisterer desuden en potentiel risiko for overførsel af virale sygdomme, da de biologiske produkter består af humane blodkomponenter. Der er en teoretisk risiko for overførsel af hiv-virus, Parvovirus og hepatitisvirus, men denne risiko er forsvindende lille [2, 4]. I over en million tilfælde, hvor fibrinklæber er anvendt, er der ikke dokumenteret tilfælde af smitte med hiv eller hepatitisvirus [2, 4-6]. Ved brug af cyanoacrylat er der risiko for at inducere et inflammatorisk respons, fremmedlegemereaktion eller øget overfølsomhed over for visse af indholdsstofferne, såsom formaldehyd [2, 5]. Varmeudviklingen ved påføring gør disse mindre ideelle til interne procedurer såsom herniekirurgi, hvor nerveskader selvsagt skal undgås [2, 8, 9].

Ud over de ovennævnte anvendelsesmuligheder, kan andre typer af vævsklæbere, der bl.a. kan indeholde gelatine eller kollagen, også anvendes med en hæmostatisk og forseglende effekt. Det gælder bl.a. inden for thoraxkirurgi, hvor vævsklæbere er blevet brugt ved lungeresektion hos patienter med cancer med positiv effekt i form af mindsket luftlækage fra resektionsfladen [22]. Inden for ortopædkirurgien har vævsklæbere kunnet reducere blodtabet ved total knæalloplastik [23, 24]. Inden for gastrointestinal kirurgi er blødninger og anastomoselækager hyppige og alvorlige komplikationer. Vævsklæbere er forsøgt anvendt til mindskelse af sådanne komplikationer i kraft af en forseglende effekt, hvormed anastomose-lækageraten potentielt kan sænkes [1, 25]. Endnu er der ikke konklusive data fra større randomiserede kliniske forsøg.

En potentiel produktudvikling kan være, at vævsklæberne tilpasses det enkelte speciale, procedure, patient og anatomiske område [3]. Pilotstudier har vist, at man kan inkorporere antibiotika i vævsklæberne, der herefter kan beskytte mod infektion [26].

Et andet muligt scenarie er at forsøge at inkorporere mesenkymale stamceller i vævsklæbere til regeneration af bl.a. nerver [27]. Fibrinklæbere har vist sig anvendelige ved bl.a. herniekirurgi i form af nedsatte recidivrater og færre smerter ved laparoskopisk opererede lyskebrok [10-13] samt færre smerter ved åbne opererede lyskebrok [14]. På baggrund af dette må behandlingen i fremtiden involvere vævsklæber eller andre atraumatiske metoder. For ventral- og incisionalhernier er data endnu ikke konklusive, for hverken den laparoskopiske eller åbne procedure med hensyn til recidivrater og smerter.

## KONKLUSION

Kirurgiske fibrinklæbere bruges i forskellige specialer og har vist sig at være sikre ved bl.a. laparoskopiske og åbne lyskebrokoperationer [10-14] og for cyanoacrylater ved lukning af hud [2]. Fibrinklæbere og cyanoacrylater har en plads i kirurgien, og videre produktudvikling og forskning i produkternes anvendelsesmuligheder er klinisk relevant, bl.a. med mulighederne for at inkorporere antibiotika, vækstfaktorer eller mesenkymale stamceller [26, 27].

## SUMMARY

Andreas Qvist Fenger, Hans-Christian Pommergaard, Jakob Burcharth & Jacob Rosenberg:

Fibrin adhesives and cyanoacrylates in surgical specialties  
Ugeskr Læger 2015;177:V09140484

Fibrin adhesives and cyanoacrylates are used in surgical specialties due to their ability of fixating tissue. The fibrin-based adhesives mimic the blood's own coagulation cascade, while the cyanoacrylate-based products function like commercially available superglue. The use of adhesives varies from skin lacerations to highly complicated surgical procedures and adhesives provide an alternative or combined method of fixation to traditional fixation as suture. We present results from various clinical studies to investigate the use of fibrin-based and cyanoacrylate adhesives.

**KORRESPONDANCE:** *Andreas Qvist Fenger*, Center for Perioperativ Optimering, Gastroenheden, Herlev Hospital, Herlev Ringvej 75, 2730 Herlev.  
E-mail: andreas\_fenger@hotmail.com

**ANTAGET:** 10. december 2014

**PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK:** 2. marts 2015

**INTERESSEKONFLIKTER:** Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

## LITTERATUR

- Vakalopoulos KA, Daams F, Wu Z et al. Tissue adhesives in gastrointestinal anastomosis: a systematic review. *J Surg Res* 2013;180:290-300.
- Duarte AP, Coelho JF, Bordado JC et al. Surgical adhesives: systematic review of the main types and development forecast. *Prog Polym Sci* 2012;37:1031-50.
- Lodi D, Iannitti T, Palmieri B. Management of haemostasis in surgery: sealant and glue applications. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2012;23:465-72.
- Lee MGM, Jones D. Applications of fibrin sealant in surgery. *Surg Innov* 2005;12:203-13.
- Ryou M, Thompson CC. Tissue adhesives: a review. *Tech Gastrointest Endosc* 2006;8:33-7.
- ASGE Technology Committee, Bhat YM, Banerjee S et al. Tissue adhesives: cyanoacrylate glue and fibrin sealant. *Gastrointest Endosc* 2013;78:209-15.

7. Pro.Medicin.dk. <http://web.archive.org/web/20140724105932/http://pro.medicin.dk/Laegemiddelgrupper/Grupper/67030> (27. apr 2014).
8. Farouk R, Drew PJ, Qureshi A et al. Preliminary experience with butyl-2-cyanoacrylate adhesive in tension-free inguinal hernia repair. *Br J Surg* 1996;83:1100.
9. Horgan LF, O'Riordan DC. Preliminary experience with butyl-2-cyanoacrylate adhesive in tension-free inguinal hernia repair. *Br J Surg* 1997;84:137-8.
10. Helvind NM, Andresen K, Rosenberg J. Lower reoperation rates with the use of fibrin sealant versus tacks for mesh fixation. *Surg Endosc* 2013;27:4184-91.
11. Morales-Conde S, Barranco A, Socas M et al. Systematic review of the use of fibrin sealant in abdominal-wall repair surgery. *Hernia* 2011;15:361-9.
12. Tolver MA, Rosenberg J, Juul P et al. Randomized clinical trial of fibrin glue versus tacked fixation in laparoscopic groin hernia repair. *Surg Endosc* 2013;27:2727-33.
13. Lovisetto F, Zonta S, Rota E et al. Use of human fibrin glue (Tissucol) versus staples for mesh fixation in laparoscopic transabdominal preperitoneal hernioplasty. *Ann Surg* 2007;245:222-31.
14. Campanelli G, Pascual MH, Hoferlin A et al. Randomized, controlled, blinded trial of Tisseel/Tissucol for mesh fixation in patients undergoing Lichtenstein technique for primary inguinal hernia repair: results of the TIMEII trial. *Ann Surg* 2012;255:650-7.
15. Eriksen JR, Bisgaard T, Assaadzadeh S et al. Randomized clinical trial of fibrin sealant versus titanium tacks for mesh fixation in laparoscopic umbilical hernia repair. *Br J Surg* 2011;98:1537-45.
16. Eriksen JR, Bisgaard T, Assaadzadeh S et al. Fibrin sealant for mesh fixation in laparoscopic umbilical hernia repair: 1-year results of a randomized controlled double-blinded study. *Hernia* 2013;17:511-4.
17. Fernández LR, García SJ, Ortega DP et al. Tissucol application in dermolipectomy and incisional hernia repair. *Int Surg* 2001;86:240-5.
18. Sajid MS, Hutson KH, Rapisarda IF et al. Fibrin glue instillation under skin flaps to prevent seroma-related morbidity following breast and axillary surgery (review). *Cochrane Database Syst Rev* 2013;5:CD009557.
19. Llewellyn-Bennett R, Greenwood R, Benson JR et al. Randomized clinical trial on the effect of fibrin sealant on latissimus dorsi donor-site seroma formation after breast reconstruction. *Br J Surg* 2012;99:1381-8.
20. Marchac D, Sándor G. Face lifts and sprayed fibrin glue: an outcome analysis of 200 patients. *Br J Plast Surg* 1994;47:306-9.
21. Farion KJ, Russell KF, Osmond MH et al. Tissue adhesives for traumatic lacerations in children and adults (review). *Cochrane Database Syst Rev* 2002;3:CD003326.
22. Belda-Sanchis J, Serra-Mitjans M, Iglesias Sentis M et al. Surgical sealant for preventing air leaks after pulmonary resections in patients with lung cancer (review). *Cochrane Database Syst Rev* 2010;2:CD003051.
23. Akizuki S. A new method of hemostasis for cementless total knee arthroplasty. *Bull Hosp Jt Dis* 1997;56:222-4.
24. Levy O, Martinowitz U, Oran A et al. The use of fibrin tissue adhesive to reduce blood loss and the need for blood transfusion after total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 1999;81:1580-8.
25. Pommergaard HC, Achiam MP, Rosenberg J. External coating of colonic anastomoses: a systematic review. *Int J Colorectal Dis* 2012;27:1247-58.
26. Shireman PK, Greisler HP. Fibrin sealant in vascular surgery: a review. *J Long Term Eff Med Implants* 1998;8:117-32.
27. Wu X, Ren J, Li J. Fibrin glue as the cell-delivery vehicle for mesenchymal stromal cells in regenerative medicine. *Cytotherapy* 2012;14:555-62.