

Lokale hæmostasemidler til anvendelse inden for hjerne- og rygkirurgi

Jon Foss-Skiftesvik¹ & Rachid Bech-Azeddine²

STATUSARTIKEL

1) Neurokirurgisk Klinik, Neurocentret, Rigshospitalet
2) Videncenter for Reumatologi og Rygsygdomme, HovedOrtoCentret, Rigshospitalet – Glostrup

Ugeskr Læger
2017;179:V07160497

Hæmostase er af fundamental betydning i hjerne- og rygkirurgien. Insufficient blødningskontrol er, pga. det neuronale vævs sårbarhed for tryk og iskæmi, associeret med betydelig morbiditet og mortalitet. Parallelt hermed medfører vævets vulnerabilitet begrænsninger i brug af klassiske kirurgiske hæmostaseteknikker som kompression, karligering og diatermi.

Lokale hæmostasemidler er produkter til topisk anvendelse, og hensigten med anvendelsen er at fremme blodets størkningsevne. Produkterne kan benyttes som supplement eller alternativ til kirurgiske hæmostaseteknikker. I løbet af de seneste år er der sket en markant udvikling på området med introduktion af nye produkter med forskellig indikation, effekt og pris.

Yngre kirurger tilegner sig viden og erfaring bl.a. ved observation af seniore kollegaer, hvis praksis og rationale for anvendelse af hæmostasemidler ikke nødvendigvis harmonerer med eller begrundes i indgående viden om aktivt indhold, virkemekanisme, indikationer eller kontraindikationer.

Det er essentielt, både som erfaren og ung kirurg, at have solidt kendskab til de præparater, man anvender, og som i mange tilfælde intentionelt efterlades i patienterne. Vi finder det derfor særdeles relevant, også for andre kirurgiske specialer, at give et overblik over muligt anvendelige topikale hæmostasemidler.

Formålet er at sikre en udbredt og opdateret viden om hensigtsmæssig benyttelse af præparaterne, herunder hvilke produkter man kan benytte hvornår og ikke mindst hvorfor.

HÆMOSTASE OG LOKALE HÆMOSTASEMIDLER

Blodets størkningsproces kan overordnet inddeles i primær/cellulær hæmostase (**Figur 1**), som involverer

dannelsen af en trombocytbaseret trombe, og sekundær/humoral hæmostase, som dækker over den resterende del af koagulationskaskaden, herunder den efterfølgende trombo- og fibrinolyse.

Kirurgiske hæmostasemidler til topisk anvendelse kan opdeles i mekaniske og biologisk aktive produkter (**Tabel 1**), som kan udøve deres virkning på både den primære og den sekundære hæmostase.

Mekaniske produkter

Bomuldstrimler/»sutter«

»Sutter« er strimler af bomuld eller bomuldslignende materiale og en røntgenfast tråd og findes i varierende størrelser. De benyttes til kontrol af venøs sivning og mindre arterieblødninger og bidrager til hæmostase via kompression og til dels ved at promovere primær hæmostase.

Fordele: »Sutter« kan også anvendes til beskyttelse af og manipulering med væv eller som hjælperedskab ved håndtering af sug eller andre lokale hæmostasemidler.

Ulemper: »Sutter« bør fugtes inden brug for at minimere mulig vævsskade, når de skal fjernes fra neuronalt væv [1].

Vand

Isotonisk natriumchlorid anvendes hæmostatisk via tyngdekraftmedieret kompression, når en operationskavitet med diffus venøs sivning fyldes og står urørt i flere minutter.

Fordele: Vand er billigt og enkelt at anvende. Irrigation med vand kan også benyttes til både at identificere blødningskilden og til hæmostasekontrol under endoskopiske operationer i ventrikelsystemet. Afkøling og dertilhørende vasokonstriktion spiller muligvis en rolle, når ikkeforvarmede væsker anvendes.

Ulemper: Anvendelse af isotonisk natriumchlorid som hæmostasemiddel kræver tålmodighed og kan give fornemmelse af stilstand i operationsflowet.

Knoglevoks

Knoglevoks består af bivoks, paraffin og et blødgørende stof og benyttes primært ved blødninger fra knogleflader/kanter, samt emissarievener. Hæmostase opnås gennem okklusion og tamponadeeffekt.

HOVEDBUDSKABER

- ▶ Over de seneste få år er der på det danske marked kommet en række nye hæmostasemidler til brug inden for neurokirurgi.
- ▶ Produkterne kan overordnet inddeles i mekaniske og biologisk aktive.
- ▶ Der er fordele – men også specifikke risici ved de enkelte produkter.
- ▶ Kendskab til virkemekanisme, indikationer, kontraindikationer og pris er af stor betydning for en hensigtsmæssig og effektiv anvendelse.

Fordele: Knoglevoks er effektivt til at stoppe knogleblødning og er relativt billig.

Ulemper: Knoglevoks absorberes ikke. Det kan hæmme osteogenese og knogleheling [2], medføre knoglegranulomdannelse [3] og virke som infektionsnidus [4]. Alt overskydende knoglevoks bør derfor fjernes.

Ostene, der er en vandopløselig og absorberbar polymer uden samme grad af ovenstående bivirkninger kan alternativt benyttes, men produktet er dyrere og i øjeblikket ikke i udbredt brug ved de danske neurokirurgiske afdelinger.

Oxiderede celluloseprodukter

Oxiderede celluloseprodukter består af absorberbare net af cellulosefibre og promoverer den primære hæmostase via initiering og vedligeholdelse af trombocytaktivering og -aggregering.

Disse produkter benyttes til mindre, venøse sårninger og påføres vævet tørt for optimal håndtering. De absorberes i løbet af to til seks uger afhængigt af den benyttede mængde.

Fordele: Produkternes negative pH-værdi menes at bidrage til hæmostaseprocessen ved cellelysering og har en baktericid effekt.

Ulemper: Større mængder må ikke efterlades, idet produkterne kan tiltage i størrelse og udøve tryk på nervevævet [5].

Den lave pH-værdi mistænkes for at medføre inflammation og forsinke sårheling og kan inaktivere biologisk aktive lokale hæmostasemidler, f.eks. trombinprodukter, hvis disse anvendes samtidigt.

Gelatineskum/-svampe

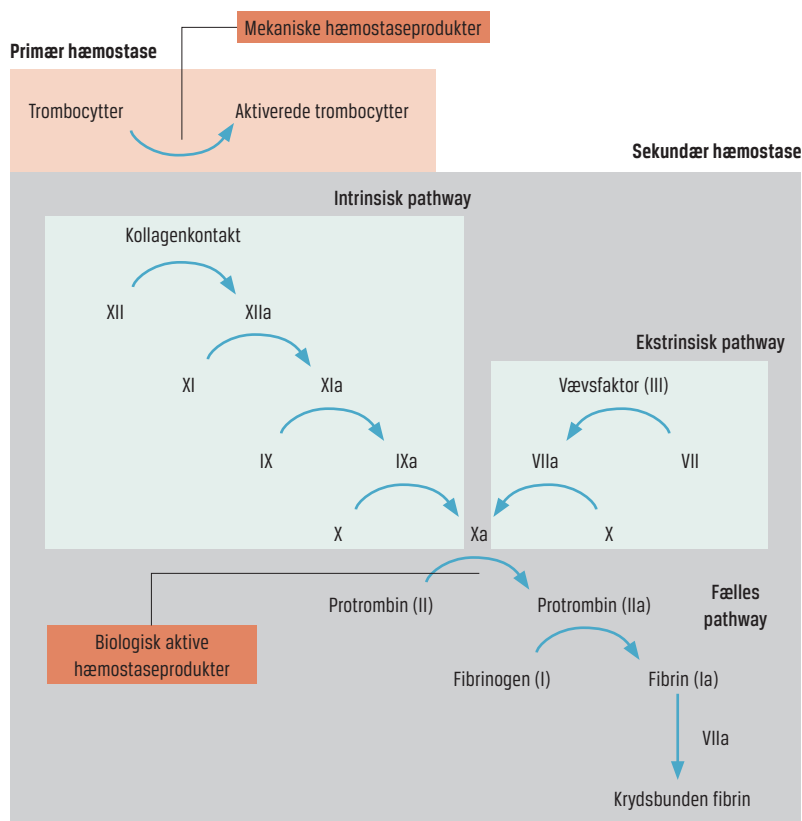
Gelatineskum/-svampe indeholder skum- eller svampelignende materiale, som består af gelatine, der er udvundet fra svinehud. Gelatinen promoverer primær hæmostase og kan benyttes ved diffus venøs svinning, mindre kapillærblødning og blødning fra knogle.

Fordele: Gelatinprodukterne kan også medføre hæmostase via direkte kompression, idet hovedparten af produkterne kan absorbere væske flere gange deres egen vægt. pH-værdien er neutral, hvorfor biologisk aktive hæmostasemidler kan benyttes samtidigt. Enkelte produkter findes endvidere i kombinationskit med trombin, hvorved de også virker hæmostasefremmende via sekundær hæmostase.

Ulemper: Pga. gelatinens vægt-/volumenforøgelse bør man udvise forsigtighed ved placering op ad nervevæv i anatomisk afgrænsede rum, f.eks. neuroforaminae, da der kan være risiko for nervekompression. Der er risiko for embolisering, hvis produktet fejlagtigt placeres intravaskulært [6]. Produktet frarådes hos patienter, som er allergiske over for svinekollagen, men det er dog ikke påvist at kunne virke antigen [7].

FIGUR 1

Simplificeret oversigt over koagulationskaskaden og lokale hæmostasemidlers virkeområde.



Bemærk at enkelte produkter både har effekt på primær og sekundær hæmostase

Mikrofibrillært kollagen

Mikrofibrillært kollagen består af kollagen fra kvæg i kombination med et salt. Produkterne findes både i pudder- og pladeform og virker via primær hæmostase, hvor det fungerer som et skelet for trombocytaktivering og -aggregering. Mikrofibrillært kollagen absorberes i løbet af to måneder.

Fordele: Mikrofibrillært kollagen virker mere effektivt end oxigeneret cellulose ifølge et producentsponseret studie [8].

Ulemper: Produkterne kan klistre til både handsker og neuronalt væv.

Biologisk aktive produkter

Trombin med eller uden gelatineskum/-granulat

Trombin promoverer den sekundære hæmostase, blandt andet ved at spalte fibrinogen til fibrin. Produkterne er absorberbare og sælges ofte i kombination med en selvekspanderende gelatinekomponent, som er udvundet fra kvæg eller svin, og som både virker på den primære hæmostase og komprimerende.

Fordele: Kombinationsprodukterne kan benyttes

TABEL 1

Oversigt over hyppigt anvendte lokale hæmostasemidler ved de danske neurokirurgiske afdelinger.

| Produkttype | Indikation | Produkteksempel (pris) | Kommentarer |
|---|--|---|--|
| <i>Mekaniske</i> | | | |
| Isoton NaCl-opløsning: 9 g/l | Diffus sivblødning fra operationskaviteten | Isoton NaCl-opløsning: 9 g/l (8,7 kr./l) | Lav pris Kræver tålmodighed |
| Knoglevoks | Knogleblødning, emissarieveblødning | Bone wax (17,8 kr./stk.: 2,5 g) | Hæmmer knoglevækst Kan virke som infektionsnidus Det anbefales at fjerne overskydende materiale |
| Bomuldsstrimler, »sutter« | Venøs sivblødning, mindre kapillærblødning | Ray-cot (4,4 kr./stk.: 76 × 152 mm) | Skal fugtes for at mindske adhæsion til og skade på neuronalt væv |
| Oxiderede celluloseprodukter | Venøs sivblødning, mindre kapillærblødning | Surgicel (88,9 kr./stk.: 5 × 7,5 cm 133,4 kr./stk.: 10 × 20 cm) | Påføres tørt Kan tiltage i størrelse og udøve tryk i lukkede <i>compartments</i> Medfører lav pH som evt. kan inaktivere biologiske hæmostasemidler |
| <i>Gelatine:</i> | | | |
| Svamp | Venøs sivblødning, mindre kapillærblødning, blødning fra knogle | Spongostan (Standard: 29,5 kr./stk.: 70 × 50 × 10 mm Special: 31,0 kr./stk.: 70 × 50 × 1 mm) | Påføres fugtet Kan tiltage i størrelse og udøve tryk i lukkede <i>compartments</i> Neutral pH Findes også i puddeform |
| Skum/granulat | Diffus venøs sivblødning | Surgiflo (954,3 kr./stk.: 8 ml) | Kombinationskit med trombin kan tilkøbes |
| <i>Biologisk aktive</i> | | | |
| Trombin med eller uden gelatineskum/-granulat | Diffus venøs sivblødning samt mere moderate blødninger | Floseal (1.641,6 kr./stk.: 5 ml) | Skal blandes inden brug: 1-3 min Komprimering med fugtet serviet anbefales efter påføring Overskydende produkt anbefales fjernet ved irrigation Risiko for embolisering ved intravaskulær administration |
| <i>Fibrinklæber:</i> | | | |
| I svampeform | Venøs og mindre arteriel blødning herunder sinusblødning Duradefekter | Tachosil (454,9 kr./stk.: 3 × 2,5 cm) | Påføres tør med aktiv/gul side mod blødning Opmærksomhed ved evt. allergiske reaktioner særligt ved gentagen brug/reoperationer Rutinemæssig benyttelse som supplement til durasutur til elektive kraniotomier er ikke vist statistisk signifikant at nedsætte risikoen for liquorsivning [13] |
| I flydende form | Diffus venøs og mindre arteriel blødning Duradefekter Filtfiksering ved mikrovaskulær dekompresion | Evicel (797,2 kr./stk.: 1 ml) Tisseel (845,7 kr./stk.: 2 ml) | Skal optøes inden brug: 5-15 min i vandbad Risiko for embolisering ved intravaskulær administration |
| Peroxid: apotekets 3% H ₂ O ₂ | Diffus venøs sivning hvor andre midler har vist sig ineffektive | Apotekets brintoverilte (43,2 kr./l) | Kan evt. anvendes via fugtede vatugler/»sutter« for at begrænse applikationsarealet Opmærksomhed på risiko for (tryk-) pneumocephalus tilrådes Kommunikation med anæstesi inden anvendelse anbefales pga. risiko for kardiale arytmier |

Priserne er oplyst fra Region Hovedstadens Apotek og fra operationsgangene på HovedØrtoCentret og Neurocentret.

ved diffus venøs sivning, men også ved mere moderate blødninger pga. den kombinerede hæmostatiske effekt. Resultaterne af enkelte producentsponsorerede studier indikerer, at kombinationsprodukterne er mere effektive end oxigenerede celluloseprodukter [9].

Ulemper: Kombinationsprodukterne skal blandes inden applikation, hvilket typisk tager et par minutter. Fjernelse af overskydende materiale ved irrigation anbefales, da volumen kan tiltage ca. 20% over 10 minutter efter applikation. Produkterne er endvidere relativt omkostningstunge.

Produktet aktiveres først ved kontakt til blod, idet trombin aktiveres ved spaltning fra protrombin medi-

eret af faktor Xa. Humant trombin medfører en teoretisk risiko for overførsel af virale sygdomme.

Topiske trombinprodukter har traditionelt indeholdt trombin, som var udvundet fra kvæg og medførte antistofudvikling hos mindst 30% af patienterne. De fleste nyudviklede produkter indeholder derfor humant trombin, hvor der kun ses serokonvertering hos < 2% [10].

Serokonvertering kan resultere i koagulopati tilstande, da der ses krydsreaktivitet mod humane plasmaproteiner [11]. Der er rapporteret om enkelte tilfælde af anafylaktiske reaktioner efter benyttelse af topiske trombinprodukter.

Fibrinklæbere

Fibrinklæbere er absorberbare tokomponentprodukter, som består af trombin og fibrinogen og findes i flydende opløsninger samt i svampeform.

De flydende produkter består af humanderiveret trombin og faktor XII samt humant fibrinogen og calcium. Applikatorerne udformes ofte som en sprøjte med to beholdere – en for hver opløsning. Enkelte produkter indeholder desuden en fibrinolysehæmmer (aprotinin).

De flydende fibrinklæbere, der ofte refereres til som »lim« i klinikken, promoverer sekundær hæmostase gennem trombins spaltning af fibrinogen til fibrin og fremstår hurtigt som en størknet hinde efter applikation. De benyttes primært ved diffus venøs sivning og kapillærblødning, der ikke responderer på øvrige hæmostaseteknikker, og er effektive hos hepariniserede patienter.

Fordele: Flydende fibrinklæbere kan appliceres på et stort areal. Produkterne kan også anvendes som tætningsmiddel, f.eks. ved duradefekter, og i øvrigt som adhæsionsmateriale, f.eks. ved fastgørelse af teflon-svampe ved mikrovaskulære dekompressionsoperationer for trigeminusneuralgi. Studier indikerer, at peroperativ liquorsivning kan stoppes mere effektivt ved at supplere den vanlige durasuturering med fibrinklæbere, men der foreligger ikke overbevisende dokumentation for vedvarende postoperativ effekt på duralækage [12, 13]. Tilstedeværelse af fibrinogen i produktet medfører, at klæbeeffekten ikke er afhængig af blodkontakt, men også opnås ved kontakt til den ikkefibrinoholdige cerebrospinalvæske.

Ulemper: De to virkestoffer opbevares nedfrosset inden anvendelse, og optøning tager 5-15 minutter i vandbad med en temperatur på 30-37 °C (i praksis optøes produkterne dog tit i hånden af operationssygeplejersker). Ovenstående betyder, at flydende fibrinklæbere ikke er umiddelbart tilgængelige ved pludselig opstået behov, f.eks. i form af en ikkeintenderet durælæsion.

Fibrinklæbere i svampeform består ligeledes af trombin og fibrinogen, begge typisk af human oprindelse, og indeholder herudover kollagen fra heste.

Fordele: Fibrinklæbere er effektive også ved kraftigere blødningstyper, herunder mindre arteriole-/arterieblødninger og ved blødning fra læsioner i de venøse sinii. Svampene er absorberbare og kan tilpasses i størrelse peroperativt. Også fibrinklæbere i svampeform benyttes til duradefekter.

Ulemper: De aktive virkestoffer findes kun på den ene side af svampeproduktet, det er derfor denne side, som skal appliceres mod det blødende område.

Fibrinklæbere må ikke placeres intravaskulært, da dette kan resultere i embolisering. Komplikationer ved benyttelse af produkter med trombin fra kvæg er beskrevet under trombinprodukter. Der er en teoretisk

risiko for viral smitte, men donorscreening og virusreducerende processer minimerer risikoen, og der er ikke rapporteret om tilfælde med overførsel af f.eks. hiv eller hepatitis.

Brintoverilte

Hydrogenperoxid (H₂O₂) er en kraftig oxidant i væskeform, og i neurokirurgisk regi er den tidligere blevet benyttet til facilitering af hæmostase og drab af tumorceller i resektionsranden ved tumorkirurgi. Den hæmostatiske effekt stammer fra en eksotermisk reaktion med frigivelse af reaktive iltradikaler, der påvirker cellemembranens lipider, og muligvis gennem påvirkning af blod-hjerne-barrieren med trombocyttaggregering og sekundær hæmostase. H₂O₂ omdannes til ilt og vand ved kontakt til katalase i blod.

Fordele: Hydrogenperoxid giver hurtigt indsættende hæmostatisk effekt og medfører ønskelig tumoredød [14].

Ulemper: Anvendelse af 1 ml 3% H₂O₂ resulterer i 10 ml O₂, og produktet må derfor ikke benyttes i aflukkede anatomiske rum. Anvendelsen medfører skade på det normale neuronale væv op til 1 mm uden for resektionsranden ved tumorkirurgi [14]. Ved intrakranial anvendelse er der rapporteret om iltembolier [15], postoperativ fatal trykneumocefalus [16] og kardiale arytmier [17].

KONKLUSION

De seneste års udvikling af lokale hæmostasemidler medfører nye muligheder inden for neurokirurgi og andre kirurgiske specialer, men også udfordringer. Det mest hensigtsmæssige valg af hæmostaseprodukt afhænger af blødningstype og -lokalisering og er betinget af kirurgens kendskab til produkternes virkningsmekanismer samt indikationer og kontraindikationer og ikke nødvendigvis personlige præferencer og erfaring alene. Derudover spiller faktorer som tilgængelighed og økonomi en ikke ubetydelig rolle. Overordnet set er biologisk aktive topiske hæmostasemidler mere effektive end mekaniske, når det gælder mere moderate blødningstyper, men de kræver oftest forberedelsestid, i modsætning til de mekaniske, og er betragteligt dyrere.

SUMMARY

Jon Foss-Skiftesvik & Rachid Bech-Azeddine:
Topical haemostatic agents in neurosurgery
Ugeskr Læger 2017;179:V07160497

Haemostasis is of fundamental significance in neurosurgery, and insufficient control of bleeding is associated with morbidity and mortality. Topical haemostatic agents play an important role, as the characteristics of neuronal tissue limit the use of classical surgical haemostasis techniques. Appropriate choice of agent depends on the location and

type of bleeding, but also on knowledge of the products' mechanisms of action, indications, price and accessibility. Biological products are superior to the mechanical in efficacy but require more preparation and are significantly more cost-intensive.

KORRESPONDANCE: Jon Foss-Skiftesvik.

E-mail: jon.foss-skiftesvik@regionh.dk

ANTAGET: 23. november 2016

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 30. januar 2017

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

LITTERATUR

1. Stratton-Powell AA, Anderson IA, Timothy J et al. Neurosurgical patties: adhesion and damage mitigation. *J Neurosurg* 2015;123:153-60.
2. Vestergaard RF, Nielsen PH, Terp KA et al. Effect of hemostatic material on sternal healing after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2014;97:153-60.
3. Ates O, Cayli SR, Gurses I. Bone wax can cause foreign body granuloma in the medulla oblongata. *Br J Neurosurg* 2004;18:538-40.
4. Gibbs L, Ascp MT, Kakis A et al. Bone wax as a risk factor for surgical - site infection following neurospinal surgery. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2016;25:346-8.
5. Boeris D, Ewins AI, Lanotte MM et al. Pontine compression caused by "surgiceloma" after trigeminal decompression: case report and literature review. *Acta Neurol Belg* 2014;114:229-31.
6. Ferrosan medical devices/Ethicon Inc. Spongostan - instructions for use. [www.valuemed.ca/v/vspfiles/Manuals/Spongostan IFU.pdf](http://www.valuemed.ca/v/vspfiles/Manuals/Spongostan%20IFU.pdf) (1. jun 2016).
7. Achneck, HE, Sileshi B, Jamiolkowski R et al. A comprehensive review of topical hemostatic agents. *Ann Surg* 2010;251:217-28.
8. Qerimi B, Baumann P, Hüsing J et al. Collagen hemostat significantly reduces time to hemostasis compared with cellulose: COBBANA, a single-center, randomized trial. *Am J Surg* 2013;205:636-41.
9. Echave M, Oyagüez I, Casado M. Use of Floseal®, a human gelatine-thrombin matrix sealant, in surgery: a systematic review. *BMC Surg* 2014;14:111.
10. Chapman WC, Singla N, Genyk Y et al. A phase 3, randomized, double-blind comparative study of the efficacy and safety of topical recombinant human thrombin and bovine thrombin in surgical hemostasis. *J Am Coll Surg* 2007;205:256-65.
11. Diesen DL, Lawson JH. Bovine thrombin: history, use, and risk in the surgical patient. *Vascular* 2008;16(suppl 1):S29-S36.
12. Esposito F, Angileri FF, Kruse P et al. Fibrin sealants in dura sealing: a systematic literature review. *PLoS One* 2016;11:e0151533.
13. Hutter G, von Felten S, Sailer MH et al. Risk factors for postoperative CSF leakage after elective craniotomy and the efficacy of fleece-bound tissue sealing against dural suturing alone: a randomized controlled trial. *J Neurosurg* 2014;121:735-44.
14. Mesiwala AH, Farrell L, Santiago P et al. The effects of hydrogen peroxide on brain and brain tumors. *Surg Neurol* 2003;59:398-407.
15. Zimmerman GA, Lipow KI. Pneumocephalus with neurological deficit from hydrogen peroxide irrigation. *J Neurosurg* 2004;100:1122-1122.
16. Chhabra, A, Pathak, P, Ray R. Fatal posterior fossa pneumocephalus due to hydrogen peroxide irrigation of lumbar wound. *Br J Neurosurg* 2000;14:549-51.
17. Spiriev T, Prabhakar H, Sandu N et al. Use of hydrogen peroxide in neurosurgery: case series of cardiovascular complications. *JRSM Short Rep* 2012;3:6.