

NAŠA ISKUSTVA U PRIMJENI TACHOSILA® U HEPATOBILIJARNOJ KIRURGIJI

Tachosil® in hepatobiliary surgery - our experience

Skraćeni naslov: TachoSil® - naša iskustva

Mate Škegro¹, Ognjan Deban¹, Goran Pavlek¹

Sažetak

TachoSil® je proizvod koji se koristi u kirurškim granama medicine kao suportivna terapija. Naime, pripravak služi za poboljšanje hemostaze i pomaže boljem tkivnom prijanjanju tijekom operacijskog liječenja gdje se uobičajenim kirurškim tehnikama ne postiže zadovoljavajući rezultat. Promatrali smo vrijeme intraoperativne hemostaze te usporedivši ga s već dostupnim rezultatima o vremenu kod drugih načina hemostaze nedvojbeno dokazali prednosti TachoSila®. Na uzorku od deset bolesnika uz intraoperativnu uporabu TachoSila® srednje vrijeme hemostaze bilo je 4,2 min. (3,2 min.-7 min.). Pojava žučnog sadržaja na abdominalni dren uočena je kod samo jednog bolesnika nakon primjene TachoSila®.

Cost/benefit omjer je u slučaju ove metode nedvojbeno na strani njene upotrebe u hepatobilijarnoj kirurgiji. Naši rezultati dobro koreliraju s onima naših kolega u svijetu.

Ključne riječi

TachoSil®, hemostaza, vrijeme krvarenja, resekcija jetre

Abstract

TachoSil® is a product used in surgical branches of medicine as a supportive therapy. Specifically, this product is used for local support of haemostasis and tissue sealing during surgical treatment where satisfactory results have not been achieved by conventional techniques. We observed the duration of intraoperative hemostasis, compared it with already available results showing the duration of haemostasis in other cases and clearly demonstrated the benefits of TachoSil®. In a sample of ten patients with intraoperative use of TachoSil®, the mean value of haemostasis was 4.2

min (3.2 min-7 min). A leakage of bile into the abdominal drain was observed in only one patient after the administration of TachoSil®. In hepatobiliary surgery, cost/benefit ratio is undoubtedly in favour of TachoSil®. Our results correlate well with those of our colleagues from around the world.

Keywords

TachoSil®, haemostasis, bleeding time, liver resection

Uvod

TachoSil® je jedinstveni proizvod koji se koristi u kirurškim granama medicine kao suportivna terapija. Pripravak služi za poboljšanje hemostaze i pomaže boljem tkivnom prijanjanju tijekom operacijskog liječenja gdje se uobičajenim kirurškim tehnikama ne postiže zadovoljavajući rezultat.

TachoSil® je kvalificiran kao lokalni hemostatik. Dolazi u obliku bjeličastog spužvastog preparata sačinjenog od kolagena s ljudskim koagulacijskim faktorima I i IIa (fibrinogen i trombin) te konjske tetive. Ljudski koagulacijski faktori nanoseni su u tankom sloju na aktivnu stranu TachoSila®, a karakterističnu žutu boju daje mu riboflavin (Slika 1).

Bjeličasti spužvasti dio sačinjen je od konjske tetive, odnosno kolagena tipa I, i ima heksagonalnu strukturu nalik onoj kod pčelinjih saća.

Djelovanje TachoSila® kombinira mehaničku podršku i trombocitno-aktivirajuća svojstva kolagenske spužve s hemostatskim i adhezivnim djelovanjem koagulacijskih faktora.

Kao što je gore navedeno, TachoSil® je lokalni hemostatik sačinjen od kolagena s ljudskim koagulacijskim faktorima I i IIa (fibrinogen i trombin) te

¹ Klinika za kirurgiju, Zavod za hepatobilijarnu kirurgiju i transplantaciju abdominalnih organa, KBC Zagreb

Korespondencija: Goran Pavlek, dr. med., KBC Zagreb, Zavod za hepatobilijarnu kirurgiju i transplantaciju abdominalnih organa, Kišpatičeva 12, 10 000 Zagreb, Hrvatska, goranpavlek@gmail.com

konjske tetive.

Sama aktivacija nastupa nakon kontakta TachoSila® s krvarećom ili secernirajućom tkivnom plohom (krv, žuč, limfa ili neka druga tkivna tekućina). Posljedica je razgradnja tankoga žutog sloja iz kojeg se oslobađaju koagulacijski faktori inicirajući posljednje stepenice koagulacijske kaskade [3, 4]. Fibrinogen prelazi u fibrinske monomere koji se spontano polimeriziraju. Kao rezultat svega navedenog nastaje fibrinski plašt koji učinkovito kontrolira lokalno krvarenje i pruža dobra lokalna prijanjajuća svojstva za tkiva, odnosno učinkovito zatvaranje manjih žučnih vodova kod korištenja u hepatobilijarnoj kirurgiji [5].

TachoSil® je nastavak razvoja ranijih hemostatskih pripravaka poput TachoComba® i TachoComba® H [1].

Kao svi novi farmaceutski proizvodi, TachoSil® je također prošao pretklinička i klinička testiranja. U ovom ćemo radu spomenuti dvije središnje kliničke studije. Kod obje studije TachoSil® je pokazao znatno bržu hemostazu nego kod korištenja argon koagulatora. U obje studije radilo se o bolesnicima kojima je učinjena resekcija jetre [6-9].

Cilj

Cilj ovog rada je prikazati naša iskustva u korištenju TachoSila® kod operacija resekcije jetre, s napomenom da se na našem Zavodu TachoSil® koristi i kod drugih indikacija, npr. kod kirurških zahvata na gušterači (cefalična duodenopankreatektomija, centralna resekcija pankreasa, distalna splenopankreatektomija) [10-13] (Slika 2).

Materijali i metode

Tijekom operativnih zahvata resekcije jetre na resekcijsku plohu postavljen je TachoSil® koji je prethodno navlažen, prema uputstvima. Promatrano je i mjereno vrijeme potrebno za intraoperativnu hemostazu te su u postoperativnom periodu praćeni parametri (tlak, puls, KKS). Osim toga, kvalitativno i kvantitativno je praćeno izlučivanje sadržaja na postavljeni abdominalni dren. Dan otpusta notiran je u svakoj povijesti bolesti.

Rezultati

U ovom smo radu promatrali deset bolesnika kod kojih smo učinili određeni tip resekcije jetre te smo kod svakoga od njih postavili TachoSil® na resekcijsku plohu jetre (Slika 3).

U promatranoj skupini bilo je šest osoba muškog spola te četiri osobe ženskog spola. Prosječna dob bolesnika bila je 56 godina. Jedan je bolesnik bolovao od primarnog tumora jetre, odnosno hepatocelularnog karcinoma, kod osmero bolesnika radilo se o sekundarnoj malignoj bolesti jetre. Jedna od navedenih osoba bila je živi donor jetre, kod koje je eksplantiran

drugi i treći segment jetre. Kod jedne osobe učinjena je desnostrana resekcija jetre, dok su kod ostalih bolesnika učinjene resekcije jetre u vidu segmentektomija i metastazektomija. Vrijeme hospitalizacije bilo je od 8 do 25 dana, prosječno 16,5 dana.

Aplicirali smo TachoSil® prema tvorničkim uputama. Na resekcijsku plohu jetre postavili smo žutu stranu uz uporabu vlažnih gaza nježno pritiščući. Nakon što se hemostaza ostvarila, odmaknuli smo vlažnu gazu uz još jednu provjeru hemostaze.

Promatrali smo vrijeme intraoperativne hemostaze te usporedivši ga s već dostupnim rezultatima o vremenu kod dugih načina hemostaze nedvojbeno dokazali prednosti TachoSila®. Srednje vrijeme hemostaze bilo je 4,2 min. (3,2 min.-7 min.). Za usporedbu rezultata vremena hemostaze koristili smo rezultate studije provedene na našem Zavodu. U studiji smo kao metodu hemostaze koristili elektrokauterizaciju jetre, cusu ili ultracision uz korištenje pringla te pokrivanje vlažnim gazama, odnosno standardne metode koagulacije. Srednje vrijeme hemostaze bilo je 7,5 minuta [2].

Pojava žuči na abdominalni dren uočena je kod samo jednog bolesnika nakon primjene TachoSila®. Radilo se o 49-godišnjem muškarcu kojem je učinjena prednja resekcija rektuma i biopsija sumnjive metastatske promjene u jetri. PHD nalaz je bio adenokarcinom (Dukes C) te metastatski adenokarcinom jetre. Nakon toga je provedena kemoterapija (FOLFIRI+ Avastin). Poslije provedenih 36 ciklusa kemoterapije napravljena je reevaluacija bolesti uz široku dijagnostičku obradu (u sklopu koje se učini i MSCT abdomena na kojem se pokazuju meta promjene u desnom i lijevom režnju jetre) te je indiciran operacijski zahvat. Kod operacije se u desnom režnju jetre našu 4 metastaze u području 5., 6., 7. i 8. segmenta promjera do 2,5 cm te još 4 metastaze u 2. segmentu jetre promjera do 2,8 cm i jedna metastaza u 4b segmentu jetre. Učinjena je atipična desna hepatektomija, uz ostavljanje samo dijela 8. segmenta jetre, resekcija 2. segmenta jetre te metastazektomija u području 4b segmenta uz kolecistektomiju (Slika 4). TachoSil® je postavljen u područje resekcijske plohe preostalih segmenata jetre (Slika 5). Postoperativno su uočeni klinički i laboratorijski znakovi insuficijencije ostatnog dijela jetre uz razvoj hepatorenalnog sindroma, s pojavom žučnog sadržaja na abdominalni dren. Bilijarni „leak“ na abdominalni dren prvi je postoperacijski dan iznosio >100mL/24h te se postepeno smanjivao, da bi 14. dan pao na 0 mL/24h te se nakon toga abdominalni dren uklonio.

Na konzervativnu terapiju došlo je do poboljšanja općeg stanja bolesnika i do regresije laboratorijskih nalaza. Kasniji postoperacijski tijek protekao je uredno i pacijent je otpušten na kućnu njegu u dobrom općem stanju s urednim nalazom UZV-a abdomena nakon opsežne resekcije jetre.

Kod nijednog od promatranih bolesnika nije bilo

potrebe za reoperacijama, niti su uočena postoperativna krvarenja te nije bilo potrebe za transfuzijama. Osim toga, nije bilo verificiranih hematoma ili biloma.

Rasprava

Jetra je izrazito vaskularizirani organ, a hepatalne sinusodalne strukture nemaju glatkih mišića, stoga je svaka pomoć kod ostvarivanja učinkovite hemostaze dobrodošla. TachoSil® je trenutno jedina dostupna fiksna kombinacija kolagena i faktora koagulacije pogodna za lokalnu hemostazu i potporu zarastanju reznih rana. Istraživanja dokazuju da TachoSil® ima superiorne učinke na hemostazu neovisno o demografskim i fizičkim faktorima, prijašnjoj terapiji i anatomskom smještaju reseciranog dijela [6-8, 14]. Tijekom 20 godina postojanja TachoSila® i njegovih prethodnika TachoComba® i TachoComba® H raznim studijama praćeno je preko 3000 pacijenata te su potvrđene prednosti korištenja ovog sredstva [6-8, 14-16]. Naša iskustva, iako na malom uzorku, dobro koreliraju s iskustvima naših kolega u svijetu. Tako oni javljaju o srednjem vremenu hemostaze od 3,6 min. (3-8 min.) odnosno 3,9 min. (3-20 min.). Jedna od studija uspoređivala je brzinu hemostaze u usporedbi s argonskim laserom te je dokazala smanjenje potrebnog vremena za oko 61% [6, 7]. Drugi su, usporedivši potrebe za transfuzijom na sam dan i u postoperativnom razdoblju, dokazali značajno manje potrebe za krvlju kod bolesnika kod kojih je za hemostazu korišten TachoSil® [7, 14].

Jedna od studija na životinjskom modelu pokazala je i bolje rezultate TachoSila® od fibrinskog ljepila kod tkivnoga prijanjanja. Studija je pokazala da TachoSil® ima značajno bolju mogućnost sprečavanja bilijarnog „leaka“, odnosno da isti može zadržati više vrijednosti intrabilijarnog tlaka nego fibrinsko ljepilo (131.8 mm Hg vs 77.0 mm Hg; $p=0.0405$) [5].

Proteinske komponente u TachoSilu® impliciraju teoretski rizik od prijenosa bolesti, međutim do danas nije prijavljen niti jedan slučaj kod kojeg se infekcija mogla povezati s uporabom TachoSila® ili njegovih prethodnika [1]. Cost/benefit omjer je u slučaju ove metode nedvojbeno na strani njene upotrebe u hepatobilijarnoj kirurgiji.

Sama kolagenska spužva progresivno regredira i pretvara se u pseudokapsulu sačinjenu od vezivnog tkiva [17-21].

Velika prednost uviđena je kod mobilizacije organa, jer se materijal fiziološki rastezao zajedno s pomicanjem organa.

Zaključak

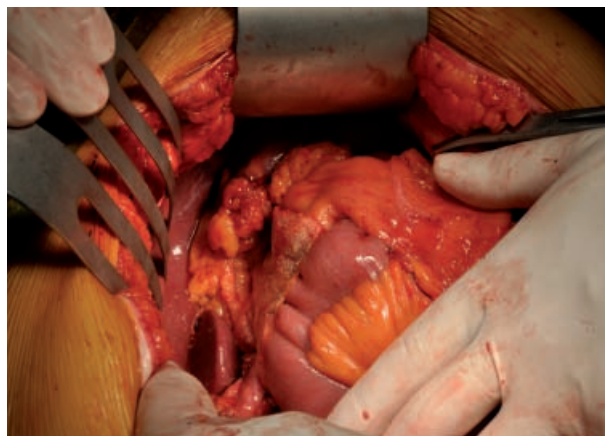
Klinički podaci o učinkovitosti i sigurnosti korištenja TachoSila® pokazuju da je njegova upotreba opravdana za hemostazu i potporu tkivima pri cijeljenju. Posebno

smo zadovoljni njegovim korištenjem u slučajevima kada standardne tehnike nisu davale zadovoljavajuće rezultate. Međutim, ovo ne treba shvatiti kao zamjenu za standardne hemostatske metode i manualnu spretnost kirurga, već kao dobrodošlu pomoć i podršku.

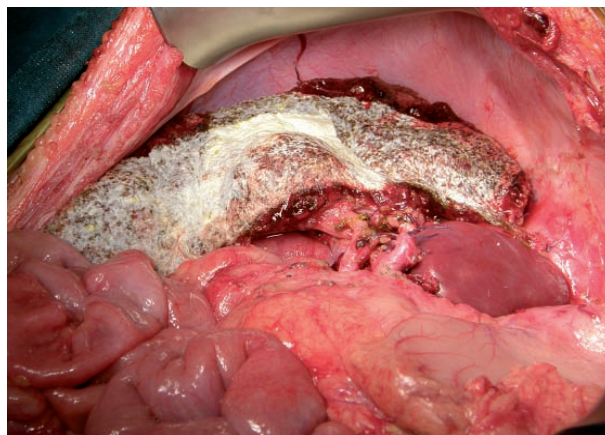
Slika 1.



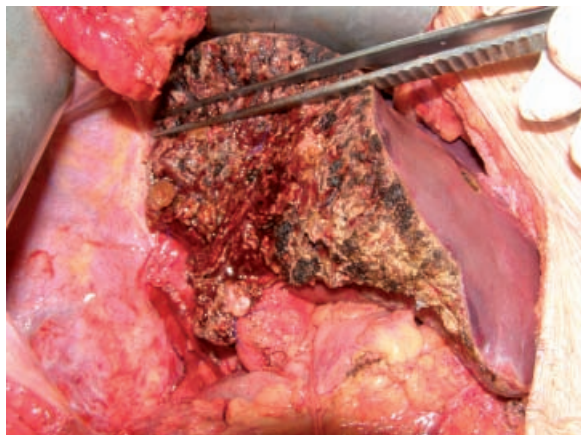
Slika 2.



Slika 3. TachoSil® postavljen na resekcijsku plohu jetre



Slika 4. Resekcijska ploha jetre kod atipične desne hepatektomije



Slika 5. TachoSil® postavljen na resekcijsku plohu jetre kod atipične desne hepatektomije



Literatura

1. TachoSil® product monograph, Denmark, September 2011.
2. Škegro M, Romić B, Gojević A, Baotić T, Deban O, Petrović I: Kirurško liječenje jetrenih metastaza; 7. kongres Hrvatskog društva za digestivnu kirurgiju - usmeno priopćenje.
3. Sierra DH. Fibrin sealant adhesive systems: a review of their chemistry, material properties and clinical applications. *J Biomater Appl* 1993;7:309-52.
4. Bloom AL. Physiology of blood coagulation. *Haemostasis* 1990;20:14-29.
5. Erdogan D, de Graaf W, van Gulik TM. Adhesive strength of fibrinogen-coated collagen patch or liquid fibrin sealant in an experimental liver resection model in pigs. *Eur Surg Res* 2008;41:298-302.
6. Nycomed Clinical Trial Report. Trial ID – TC-014-IN. An open, randomised, prospective, multicentre, parallel-group phase III trial to compare efficacy and safety of TachoComb® S and argon beamer in patients undergoing liver resection. 2002.
7. Nycomed Clinical Trial Report. Trial ID – TC-016-IN. An open, randomised, prospective, multicentre, parallel-group trial to compare efficacy and safety of TachoComb® S versus argon beam coagulator treatment in subjects undergoing liver resection (II). 2003.
8. Broelsch CE, Frühaus NR, de Hemptinne B, et al. TachoSil® as haemostatic treatment in hepatic surgery. *HPB* 2005;7:28.
9. Frilling A, Stavrou G, Mischinger HJ, et al. Effectiveness of a new carrierbound fibrin sealant versus argon beamer as hemostatic agent during liver resection: a randomized prospective trial. *Langenbeck's Arch Surg* 2005;390:114-20.
10. Briceño J, Naranjo A, Ciria R, et al. A prospective study of the efficacy of clinical application of a new carrier-bound fibrin sealant after liver resection *Arch Surg* 2010;145:482-8.
11. Toti L, Attia M, Manzia TM, et al. Reduction in bile leaks following adult split liver transplant using a fibrin-collagen sponge: A pilot study. *Dig Liver Dis.* 2010;42:205-9.
12. Pozzo G, Amerio G, Bona R, et al. A new method of jejunal reconstruction after pancreaticoduodenectomy. *Hepatogastroenterology* 2010;57:1305-8.
13. Chirletti P, Caronna R, Fanello G, et al. Pancreaticojejunostomy with application of fibrinogen/thrombin-coated collagen patch (TachoSil®) in Roux-en-Y reconstruction after pancreaticoduodenectomy. *J Gastrointest Surg* 2009;13:1396-8.
14. Fischer L, Seiler CM, Broelsch CE, et al. Hemostatic efficacy of TachoSil® in liver resection compared with argon beam coagulator treatment: an open, randomized, prospective, multicenter, parallel-group trial. *Surgery* 2011;149:48-55.
15. Lang G, Csekeo A, Stamatis G, et al. Efficacy and safety of topical application of human fibrinogen/thrombin-coated collagen patch (TachoComb®) for treatment of air leakage after standard lobectomy. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004;25:160-6.
16. Nycomed Clinical Trial Report. Trial ID – TC-013-IN. An open, randomised, prospective, multicentre, parallel-group phase III trial to compare efficacy and safety of TachoComb® S versus standard surgical treatment in patients undergoing lung lobectomy for lung cancer and requiring treatment for air leakage after primary stapling. 2004.
17. Eloy R. Comparative hemostatic wound sealing effect and resistance of absorbable TachoComb® H and TachoComb® S – Experimental study in the pig model of acute pancreatitis. Study No. 73E801. Nycomed Research Report No. 5127. 1998.
18. Rolle U, Schneider A, Weib J, et al. Histological findings of TachoComb® applied on serosal defects in a rabbit model. 5th World Congress on Trauma, Shock, Inflammation and Sepsis, 26 February - 4 March 2000, Munich, Germany.
19. Schelling G, Block T, Blanke E, et al. The effectiveness of a fibrinogen-thrombin-collagen-based hemostatic agent in an experimental arterial bleeding model. *Ann Surg* 1987;205:432-5.
20. Schelling G, Block T, Gokel M, et al. Application of a fibrinogen-thrombin-collagen-based hemostatic agent in experimental injuries of liver and spleen. *J Trauma* 1988;28:472-5.
21. Martis G, Miko I, Szendroi T, et al. Results with collagen fleece coated with fibrin glue (TachoComb®). A macroscopical and histological experimental study. *Acta Chir Hung* 1997;36:221-2.