



Raccomandazioni dell'Associazione Tecnico Scientifica – S.I.T.La.B
Gruppo di lavoro Coagulazione

N.053/23

**Tecniche di contenimento del sanguinamento in un'ottica PBM:
le colle di fibrina, la preparazione e l'utilizzo
della colla di fibrina autologa**

E. Di Padova (Ferrara), E. Esposito (Caserta), F. Massarelli (Roma)

Rev. 1.0
SITLaB news
Publicato: 20 Ottobre 2023
Copyright: © SITLaB

Abstract

Introduzione: La cultura del "Patient Blood Management" ha introdotto in medicina un approccio di tipo paziente-centrico: per la prima volta aumentava la considerazione nei riguardi del paziente e del suo patrimonio ematico. Il Patient Blood Management è un programma multidisciplinare per la gestione ottimale della risorsa sangue, per la salvaguardia della salute e della sicurezza del paziente sia nel periodo peri-operatorio che nell'affrontare le anemie.

Obiettivo: Nel corso di un intervento chirurgico l'obiettivo massimo diventa quello di assicurare una "emostasi meticolosa" assieme all'adozione di tecniche chirurgiche mirate alla riduzione del sanguinamento. Il presente lavoro mostra quanto le preparazioni di colla di fibrina possano rappresentare un valido supporto in un'ottica di contenimento delle perdite ematiche intraoperatorie.

Materiale e metodi: Il paziente effettua un predeposito di sangue poco prima dell'intervento chirurgico: dal sangue del paziente è possibile ricavare colla di fibrina autologa. Professionisti sanitari adeguatamente formati gestiscono la procedura tecnica di ottenimento "in loco" della colla di fibrina autologa mediante strumento Vivostat®.

Discussioni e conclusioni: Prevenire una trasfusione evitabile scongiura i rischi trasfusionali, può accorciare i tempi di degenza e ridurre sensibilmente i costi sanitari. In ambito chirurgico le colle di fibrina garantiscono una rapida ed efficace sigillatura dei tessuti accelerando i tempi di guarigione della ferita. La colla di fibrina autologa presenta vantaggi in termini di biocompatibilità rispetto alla colla di fibrina omologa.

Parole chiavi: PBM, emostasi, trasfusione, colla di fibrina

Introduzione

Il Patient Blood Management (PBM) fornisce un approccio di tipo olistico alla gestione della risorsa sangue: mediante l'adozione di specifiche tecniche e strategie multiprofessionali e multidisciplinari si focalizza l'attenzione dall'emocomponente al paziente stesso, il quale guadagna un interesse prioritario. Codificato da alcune linee guida, raccomandazioni e trials randomizzati, il PBM risulta ormai imprescindibile per un percorso assistenziale basato sulle evidenze scientifiche ed ottimizzato sulle caratteristiche cliniche, farmacologiche e laboratoristiche del singolo paziente. Si tratta di una modalità operativa di cruciale importanza al fine di migliorare il successo terapeutico nel paziente, conciliando in modo ottimale l'impiego delle trasfusioni di sangue con le altre misure terapeutiche a disposizione. I "3 pilastri del PBM" ci forniscono precise indicazioni su come intervenire per ridurre le perdite ematiche nel contesto peri-operatorio, salvaguardando la salute e la sicurezza del paziente attraverso la prevenzione della trasfusione evitabile e dei fattori di rischio trasfusionali. Quanto più è elevata la perdita di sangue prevista, tanto più è raccomandato l'uso combinato di tecniche di riduzione del sanguinamento: l'utilizzo di combinazioni di tecniche appropriate alle circostanze cliniche svolge infatti un effetto sinergico sulla riduzione della perdita ematica.

Il pilastro 2 del PBM contempla il contenimento delle perdite ematiche, e relativamente alla fase intraoperatoria, raccomanda l'adozione di procedure operatorie meno invasive e la garanzia di una «emostasi meticolosa». Le tecniche anestesologiche devono pertanto promuovere il risparmio del sangue, l'approccio chirurgico deve avere il minimo impatto traumatico sul paziente, la durata dell'intervento deve essere ridotta al minimo e, nelle casistiche più complesse, si deve optare per una chirurgia frazionata per stadi. Il chirurgo ha in genere a disposizione per lavorare un'apposita strumentazione emostatica che comprende il bisturi mono o bipolare, il bisturi a ultrasuoni e il coagulatore ad argon. Nel corso dell'intervento chirurgico va incoraggiata l'accelerazione dei processi emostatici a livello dei tessuti lesi: questa manovra abbatte la percentuale di morbilità indotta dall'accumulo di sangue o altri fluidi nei tessuti limitrofi alla ferita chirurgica (ritardata guarigione, infezioni, etc.) e riduce la necessità di supporto trasfusionale. A questo scopo sono stati messi a punto negli anni agenti emostatici ad uso topico, tra cui la colla di fibrina. Consiste in un prodotto biocompatibile, privo di tossicità nei confronti dei tessuti su cui viene applicata; consente di riprodurre in situ la fase terminale della cascata coagulativa e promuove la formazione in pochi secondi di un coagulo ben adeso ai tessuti. È naturalmente biodegradabile, per cui è completamente riassorbita nel giro di qualche giorno.

La colla di fibrina: applicazioni e modalità d'uso

Le preparazioni di colla di fibrina sono considerate da molti chirurghi il "collante" topico ideale per la sigillatura dei tessuti e il supporto alla sutura. In principio sono state utilizzate con successo per controllare il sanguinamento dopo estrazioni dentali e nel corso di piccoli interventi chirurgici odontoiatrici in pazienti ad elevato rischio di sanguinamento per difetti congeniti della coagulazione o terapia con anticoagulanti orali (Fig.1). Oggi hanno trovato largo impiego in vari campi della pratica chirurgica, quali chirurgia toracica e addominale, cardiocirurgia e neurochirurgia, chirurgia vascolare e ortopedica; sono ampiamente utilizzate con ottimi risultati anche in chirurgia plastica, soprattutto per facilitare l'attecchimento di trapianti cutanei in pazienti ustionati, e chirurgia maxillofacciale (Fig.2). I sigillanti a base di fibrina possono essere applicati sul tessuto leso servendosi in genere di siringhe o nebulizzando la soluzione tramite spray.



(Fig.1)



(Fig.2)

La colla di fibrina: meccanismo d'azione

La colla di fibrina si compone di un concentrato di fibrinogeno arricchito e soluzioni di trombina: al momento dell'utilizzo i due componenti vengono miscelati in presenza di ioni calcio. La trombina è un enzima appartenente alla famiglia delle idrolasi e catalizza specificatamente il taglio dei legami Arg-Gly nella regione centrale del fibrinogeno determinando il rilascio di fibrinopeptidi A e B e monomeri di fibrina. Questi rapidamente polimerizzano mediante deboli legami a idrogeno per formare un primo coagulo gelatinoso ed instabile. Successivamente all'intervento del fattore XIII si catalizza la conversione dei deboli legami ad idrogeno tra i monomeri di fibrina in forti legami covalenti e si induce la formazione di un coagulo stabile ed insolubile. Il fattore XIII interagisce infine con la fibronectina ed altre glicoproteine plasmatiche al fine di aumentare l'adesione del coagulo alla sede della lesione.

Colle di fibrina omologhe ed autologhe

Attualmente si hanno a disposizione colle di fibrina omologhe e colle di fibrina autologhe. Esse differiscono per la metodologia di preparazione del concentrato di fibrinogeno: le colle omologhe consistono in prodotti commerciali in cui il fibrinogeno viene industrialmente estratto a partire da pool di unità di plasma di origine umana e/o animale (bovino, suino); le colle autologhe si ottengono a partire dal sangue prelevato al paziente prima dell'intervento chirurgico. Per questa ragione, sono conosciute anche come colle di fibrina "home-made".

Scopo del lavoro

Il presente lavoro illustra le principali colle di fibrina omologhe presenti in commercio, il loro meccanismo d'azione e campo di applicazione e descrive le procedure tecniche di ottenimento della colla di fibrina autologa in loco mediante strumento Vivostat®. La colla di fibrina viene inquadrata come emocomponente ad uso non trasfusionale, va perciò sottolineato che l'utilizzo di tale apparecchiatura è limitato ai TSLB con un'adeguata formazione sul campo.

Materiali e metodi

Le colle di fibrina omologhe

Sono sigillanti disponibili in kit pre-confezionati pronti all'uso. I prodotti più comuni sono:

- TISSUCOL-TISSEEL (Baxter)

Il meccanismo d'azione del Tisseel si esplica mediante adesione rapida e permanente ai tessuti di vari organi, a sostegno o in sostituzione di suture convenzionali. Si tratta di un adesivo tissutale di origine umana e di comprovata sicurezza ed efficacia, adoperato dai chirurghi per la sua spiccata azione emostatica e biostimolante la rigenerazione dei tessuti. Il Tisseel permette comodamente di tamponare il sanguinamento anche in siti inaccessibili chirurgicamente e può essere utilizzato su pazienti sottoposti a trattamento con eparina (Fig.3).



(Fig.3)

- FLOSEAL (Baxter)

Consiste in una matrice emostatica di origine umana - animale capace di azione rapida su un'ampia gamma di scenari di sanguinamento. In alcune procedure chirurgiche, l'utilizzo del FLOSEAL è associato ad una minore durata dell'intervento, una minore permanenza in terapia intensiva, rischi significativamente abbassati di complicazioni, trasfusioni di sangue, revisioni chirurgiche e una riduzione dei costi di ospedalizzazione. Il kit si compone di una matrice di gelatina di origine bovina, trombina di derivazione umana, punte applicatrici e vari accessori per la miscelazione. Gli accessori per la miscelazione comprendono una siringa, una fiala pre-riempita di soluzione di cloruro di sodio e un adattatore per flaconcino per la ricostituzione privo di ago (Fig.4). Agisce come coadiuvante dell'emostasi e permette il controllo dell'emorragia intraoperatoria anche quando legatura e altri metodi convenzionali risultano inadeguati o poco pratici. È in genere efficace nell'arrestare il

sanguinamento nel 96% delle volte entro 10 minuti, funziona su tessuti ossei e molli ed è capace di conformarsi alla superficie irregolare delle ferite. Non utilizzare FLOSEAL in pazienti con allergie note a materiali di origine bovina, nelle procedure oftalmiche, nei bambini, nelle donne in gravidanza e in concomitanza di infezioni.



(Fig.4)

▪ SURGIFLO® (Ethicon)

Il kit si compone di una matrice di gelatina di origine suina miscelata con soluzione di trombina umana: è pertanto una colla di fibrina di origine umana - animale. L'applicatore consente un posizionamento preciso del prodotto e lo rende idoneo alla gestione del sanguinamento in ambienti stretti e siti di difficile accesso. I tempi di ricostituzione del prodotto sono molto rapidi e l'emostasi viene in genere raggiunta entro circa 60 secondi dall'applicazione. Il meccanismo d'azione consiste nel fornire alla superficie sanguinante un supporto per l'aderenza piastrinica, accelerando la formazione del tappo piastrinico e supportando la formazione dei coaguli di fibrina: SURGIFLO è indicato per tutte le procedure chirurgiche, ad eccezione degli interventi oftalmici, quando il controllo dell'emorragia mediante legatura e altri metodi convenzionali risulta inefficace o impraticabile. Non iniettare SURGIFLO nei compartimenti intravascolari poiché vi è rischio di tromboembolia e CID, nei pazienti con allergie note a materiali di origine bovina, nei bambini, nelle donne in gravidanza e in concomitanza di infezioni. Utilizzare solo la quantità minima di matrice necessaria per raggiungere l'emostasi, dopodiché rimuovere con cautela l'eccesso di prodotto: SURGIFLO tende ad espandersi aumentando il proprio volume causando la compressione delle strutture anatomiche adiacenti (Fig.5).



(Fig.5)

Le colle di fibrina autologhe

Il sistema VIVOSTAT® è l'unico sistema al mondo brevettato per la preparazione e applicazione “in loco” di fibrina autologa sigillante: si tratta di un sistema che permette di ottenere in maniera affidabile e riproducibile, 6 ml di colla di fibrina autologa pronta per l'uso a partire da 120 ml di sangue del paziente chirurgico e senza la necessità di un componente di trombina separato. Il sistema, completamente automatizzato, si compone di 3 parti.

▪ Unità processore

Questa unità viene utilizzata per trattare il sangue del paziente e preparare la soluzione di fibrina. Consiste in un dispositivo non sterile che controlla il processo biochimico. L'unità processore può essere posizionata in qualsiasi stanza o corridoio del reparto: nella maggior parte dei casi è posizionato centralmente tra le sale operatorie così che una singola unità processore possa alimentare più sale operatorie. Viene azionata tramite un unico pulsante e presenta un display che mantiene l'operatore sempre informato sullo stato del processo e il tempo rimanente.

▪ Unità applicatrice

Questa unità controlla l'erogazione del sigillante di fibrina al sito di trattamento chirurgico attraverso una Spraypen®: l'ampio display e il microprocessore integrato preparano automaticamente la Spraypen® e informano in tempo reale il chirurgo del volume di sigillante residuo durante l'intero processo. È possibile optare per diverse modalità di erogazione del sigillante a seconda della sede di intervento e spostare facilmente il dispositivo se necessario.

▪ Set monouso

Consiste nell'insieme delle componenti “usa e getta” necessarie per la preparazione e applicazione del sigillante di fibrina. Il kit di preparazione contiene una campana sterile per la raccolta del sangue

del paziente, l'esecuzione del processo e la preparazione del sigillante di fibrina; il kit di applicazione contiene la Spraypen® ed ogni altro dispositivo sterile necessario per assistere l'erogazione del sigillante di fibrina.

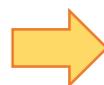
Al momento dell'intervento chirurgico il Na Citrato fornito con il kit viene introdotto nella campana di raccolta del sangue, dopodiché si aggiungono all'unità di preparazione 120 ml di sangue direttamente prelevato dal paziente (Fig.6). L'unità di preparazione viene quindi posizionata nell'unità processore (Fig.7). Con il tocco di un pulsante si avvia un processo di centrifugazione, della durata di circa 25 minuti, al termine del quale sarà pronta la soluzione di fibrina (Fig.8).



(Fig.6)



(Fig.7)

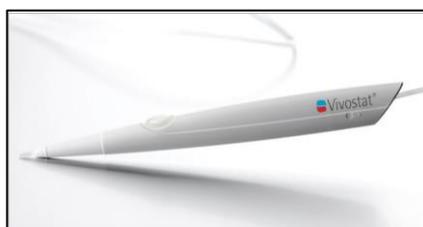


(Fig.8)

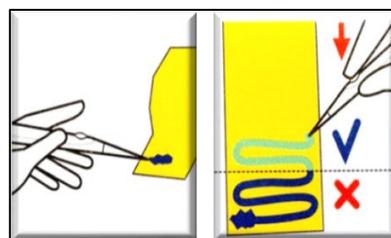
A questo punto, la soluzione di fibrina viene inserita all'interno dell'unità applicatrice (Fig.9) e combinata con trombina e CaCl_2 al fine di ottenere la colla di fibrina sigillante. Si procede con l'avvio del sistema miscelatore-distributore e il riempimento del circuito Spraypen® per l'erogazione del prodotto nella sede di trattamento (Fig.10). Al fine di verificare l'applicabilità e la funzionalità terapeutica coagulante del prodotto ottenuto, immediatamente prima del suo impiego, è necessaria la distribuzione della colla autologa su apposita cartina al tornasole per la misura del pH. Il pH deve risultare di 4 e la linea di prodotto di colore verde (Fig 11).



(Fig.9)



(Fig.10)



(Fig.11)

Discussioni e conclusioni

Una consistente perdita ematica in sede di intervento chirurgico può richiedere un supporto trasfusionale determinando un rallentamento nel processo di guarigione ed esponendo il paziente al rischio di complicanze infettive e immunologiche. La colla di fibrina è un emostatico sigillante che applicato direttamente in sede operatoria permette di controllare il sanguinamento. Spruzzata come uno spray su tutto il campo chirurgico d'interesse o applicata con apposite siringhe, la colla di fibrina forma un film adesivo che favorisce il processo coagulativo con il risultato di un conseguente risparmio nell'utilizzo degli emocomponenti e una riduzione dei rischi trasfusionali. Si possono constatare anche degenze ospedaliere più brevi e costi sanitari contenuti. Le colle di fibrina omologhe disponibili alla vendita in kit preconfezionati pronti all'uso subiscono trattamenti in via precauzionale, cioè vengono sottoposte ad uno o più processi di sterilizzazione ed inattivazione virale (trattamento solvente-detergente, pastorizzazione, autoclave, etc.) al fine di garantire una pressoché assenza di rischio di trasmissione di agenti virali, in particolare per quanto concerne i virus epatici e l'HIV. Se i rischi di trasmissione di agenti virali attraverso questi prodotti sono da ritenersi oggi superati, persistono invece numerosi timori per quanto riguarda la trasmissione di prioni o il rischio di immunizzazione nei confronti di uno o più componenti delle colle di fibrina omologhe di origine bovina. L'uso della trombina bovina, benché efficace ed economico, è stato infatti ormai abbandonato in quasi tutti i Paesi non solo per il rischio di trasmissione di prioni ma anche per il documentato e grave rischio di indurre la produzione di anticorpi nei confronti dei fattori della coagulazione bovini (in particolare del fattore V) in grado di "cross-reagire" con quelli umani e di causare gravi coagulopatie. Il costo delle colle omologhe è tutt'altro che contenuto mentre le colle di fibrina autologhe apportano un considerevole vantaggio in termini di economicità e biocompatibilità: diversamente dai prodotti convenzionali ottenuti da pool di donatori o da sangue animale, Vivostat® consente di abbattere il rischio di trasmissione di malattie virali e reazioni inattese e assicura una maggiore protezione al paziente utilizzando sangue autologo. Le colle di fibrina autologhe richiedono procedure di preparazione lunghe e l'impiego di personale di laboratorio adeguatamente formato, il che rende di fatto impossibile l'utilizzo delle stesse in interventi d'emergenza. Esse non vengono sottoposte a processi di sterilizzazione ma la loro preparazione avviene all'interno di un circuito

chiuso e il prelievo di sangue al paziente è effettuato dopo un'accurata disinfezione della cute per arginare il rischio di contaminazione preliminare; l'unico momento di contatto con l'ambiente esterno e di potenziale contaminazione si ha nella fase di applicazione del prodotto. Tuttavia essa si verifica all'interno di sale operatorie in un ambiente a contaminazione controllata.



Bibliografia e sitografia

1. Centro Nazionale Sangue, Raccomandazioni per l'implementazione del programma di Patient Blood Management - Applicazione in chirurgia ortopedica maggiore elettiva dell'adulto, 1° edizione.
Stefania Vaglio, Domenico Prisco, Gianni Biancofiore, Daniela Rafanelli, Paola Antonioli, Michele Lisanti, Lorenzo Andreani, Leonardo Basso, Claudio Velati, Giuliano Grazzini, Giancarlo Maria Liumbruno
2. Patient Blood Management.
Trasfusione CRS Svizzera, 2023
3. TISSEEL [Adesivo Tissutale - Colla di Fibrina Umana] per l'assistenza chirurgica. <https://www.baxteritalia.it/it/healthcare-professionals/surgical-care/tisseel-fibrin-sealant-surgical-care>
4. Matrice emostatica FLOSEAL per l'assistenza chirurgica.
<https://www.baxteritalia.it/it/healthcare-professionals/surgical-care/floseal-hemostatic-matrix-surgical-care>
5. SURGIFLO® Matrice Emostatica con Trombina, ETHICON, Johnson&Johnson Surgical Technologies.
<https://www.jnjmedtech.com/it-IT/product/surgiflo-gelatin-thrombin-matrix>
6. The Vivostat® system.
<https://www.vivostat.com/products/the-vivostat-system>
7. Colla di fibrina: una revisione della sua preparazione, efficacia ed effetti avversi come emostatico topico.
DF Thompson, NA Letassy, GD Thompson, Drug Intell Clin Pharm, 1988, volume 22
8. Le caratteristiche e l'attività della colla di fibrina
Gustavo Petti

"Gli autori del presente articolo dichiarano che NON SONO in alcun modo portatori di interessi commerciali propri o di terzi e che non hanno avuto e non avranno vantaggio alcuno dalla sua stesura e presentazione."