

Clinical Topic

**Autologe Thrombozyten-
Konzentrate in der
regenerativen Zahnmedizin –
reif für die Praxis? Eine
zusammenfassende Literaturübersicht**

Teil I: Grundlagen und Theorie

Accepted: November 27, 2023

DOI: 10.61872/sdj-2024-05-02

2024, Vol. 134

CC BY-ND 4.0

Oliver P. Ernst^{1,2*}, Liza L. Ramenzoni¹, Patrick R. Schmidlin¹

¹ Klinik für Zahnerhaltung und Präventivzahnmedizin, Bereich für Parodontologie und Peri-implantäre Erkrankungen, Zentrum für Zahnmedizin, Universität Zürich, Zürich, Schweiz

² Privatpraxis, Zürich, Schweiz

*Correspondence: Dr. Oliver Ernst, Klinik für Zahnerhaltung und Präventivzahnmedizin, Plattenstrasse 11, 8032 Zürich. Telephone number: ++41 44 634 34 17, email: oglio@gmx.ch

Keywords

Autologe Plättchenkonzentrate, Autologe Thrombozytenkonzentrate, Plasma rich in growth factors, Platelet rich fibrin, Regeneration

Zusammenfassung

Die Anwendung von plättchenreichen autologen Blutprodukten (PRF bzw. PRGF®) gilt inzwischen als etablierte Therapiemodalität in der regenerativen Zahnmedizin. Sie ermöglicht unter anderem eine Freisetzung von zusätzlichen Wachstumsfaktoren über einen Zeitraum von mehreren Tagen, was im Kontext der Wundheilung interessant erscheint.

Die schnell wachsende Evidenz zum Thema setzt eine stetige Auseinandersetzung mit der Literatur voraus, will der Behandler seine Therapieempfehlungen evidenzbasiert abgeben und den (zusätzlichen) Vorteil der Technologie realistisch bewerten.

PR(G)F kann in fester oder flüssiger Form pur oder in Kombination mit anderen Biomaterialien appliziert werden. Biologisch erscheint beides je nach Indikation bzw. gewünschtem Resultat interessant. Da diverse Parameter die Herstellung und die Charakteristika der verschiedenen Produkte beeinflussen können, ist ein grundlegendes Verständnis wünschenswert, um das jeweils sinnvolle Protokoll auszuwählen bzw. dessen klinische Applikation zu optimieren. Diese Übersicht soll einen Überblick über die relevantesten theoretischen, rechtlichen und biologischen Aspekte von Plättchenkonzentraten für Privatpraktikerinnen und Privatpraktiker geben.

Abstract

*Autologous platelet concentrates in regenerative dentistry – A narrative literature review
Part I: Theoretical and legal aspects of the PR(G)F application*

The use of autologous platelet concentrates (APC) such as platelet-rich fibrin (PRF) and/or plasma rich in growth factors (PRGF®) is considered an established treatment modality in regenerative dentistry. The possibility of delivering growth factors over a clinically relevant time of several days seems particularly interesting in the context of wound healing.

The growing body of evidence in the field of APC requires a continuous and actual knowledge of the literature for being able to make evidence-based treatment recommendations with a realistic assessment of possible advantages of this technology.

PR(G)F can be applied in solid or liquid form, pure or in combination with other biomaterials. Both appear to be reasonable, depending on the clinical indication and/or desired treatment outcomes. Because of the many different factors that can affect the PR(G)F products final characteristics, a basic understanding of these parameters is desirable for choosing the most suitable product and/or optimizing its clinical application. This review aims to provide an overview of relevant theoretical, practical, legal and biologic aspects of APCs.

Einleitung

Bereits vor mehr als zwei Jahrzehnten hat die Anwendung von autologen Thrombozytenkonzentraten in der Zahnmedizin Einzug gehalten (ANITUA 1999). Die Vorteile im Vergleich zum vor der Jahrtausendwende etablierten plättchenreichen Plasma (PRP) sind zahlreich: So ist die Herstellung erheblich zeit- und kostensparender, zumal nur ein Zentrifugationsprozess durchzuführen ist, sowie beim plättchenreichen Fibrin (PRF)-Protokoll (CHOUKROUN ET AL. 2001) keine chemischen oder xenogenen Additiva zur Gerinnungshemmung bzw. -aktivierung nötig sind und die Kosten der Verbrauchsmaterialien pro Anwendung somit deutlich niedriger ausfallen (DOHAN EHRENFEST ET AL. 2018).

Während sich diese Modalität in den Vereinigten Staaten und einigen europäischen Ländern bereits seit längerem in der Praxis etabliert hat, ist parallel dazu die Forschung in diesem Bereich stark angestiegen. Es existiert mittlerweile solide Evidenz zum Thema, dies sowohl aus präklinischer Grundlagenforschung sowie aus klinischen Studien. Für diverse Gebiete der regenerativen Zahnmedizin sind Vorteile der Anwendung von Plättchenkonzentraten bereits in systematischen Übersichtsarbeiten bestätigt worden (siehe Teil II dieser Arbeit).

Inzwischen sind diverse Produkte bzw. Protokolle zur prä- oder intraoperativen Gewinnung von autologen Thrombozytenkonzentraten verfügbar. Die bekannteste Modalität ist vermutlich die PRF-Membran (bzw. -Matrix), welche durch mechanische Kompression des Fibrinkoagulum entsteht. Primär interessant ist dabei die Präsenz von Wachstumsfaktoren, welche selektiv appliziert werden können, aber auch deren Freisetzung über einen Zeitraum von mehreren Tagen (DOHAN EHRENFEST ET AL. 2012; KOBAYASHI ET AL. 2016).

Im ersten Teil dieses Artikels werden die theoretischen und biologischen Grundlagen der PR(G)F Applikation in der regenerativen Zahnmedizin zusammengefasst und die verschiedenen Produkte für die Praxis erklärt. Weiterhin wird auf deren Herstellung, sowie gemäss der aktuellen Evidenz auf diverse beeinflussende Parameter eingegangen.

Gewinnung und Herstellung

Zusammengefasst wird durch Punktion einer peripheren Vene Blut gewonnen (ca. 9ml), das durch Zentrifugieren in seine Bestandteile separiert wird. Die Fraktion der Erythrozyten setzt sich aufgrund ihres höheren spezifischen Gewichts im unteren Teil des Röhrchens ab, wobei das grösstenteils azelluläre Plasma mit der geringsten Dichte zuoberst verbleibt (Abb. 1).

Dabei lassen sich zwei grundlegend verschiedene Konzepte unterscheiden: Beim PRF verbleiben neben den Thrombozyten und den Proteinen auch die Leukozyten in der Mitte des Röhrchens bzw. oft direkt über dem Erythrozytenanteil. Diese Zone wird in der Literatur oftmals als „buffy coat layer“ bezeichnet (DOHAN EHRENFEST ET AL. 2010).

Beim Plasma Rich in Growth Factors (PRGF®) -Protokoll wird ausschliesslich in Röhrchen zentrifugiert, welche Natrium-Citrat als Gerinnungshemmer enthalten, was die Koagulation verhindert. Nach dem Zentrifugieren können durch Pipettieren selektiv das Plasma, welches reich an Thrombozyten und Proteinen ist, bzw. davon getrennt das eher azelluläre Plasma gewonnen werden. Beide Anteile können durch Zugabe von Gerinnungsaktivatoren auch in ihre feste Form transformiert werden (ANITUA ET AL. 2007). Die zugrundeliegende Idee besteht im Ausschluss der Leukozyten, welche gerade in einem entzündlichen Milieu diverse pro-inflammatorische Cytokine exprimieren und somit auch nachteilige Wirkungen auf die Wundheilung haben können (ANITUA ET AL. 2015 b).

Feste PR(G)F Produkte

Bei Anwendung von Glasröhrchen, silica- oder glasbeschichteten Plastikröhrchen (PRF-Protokoll) beginnt die Blutgerinnung trotz bzw. während des Zentrifugationsvorganges durch Aktivierung der Faktoren XII und XI an der negativ geladenen Oberfläche des Glases. Dabei werden die Leukozyten und die Thrombozyten in einer Fibrinmatrix eingebettet, welche anschliessend mit einer Pinzette extrahiert und mechanisch von den zuunterst im Röhrchen liegenden Erythrozyten getrennt werden kann (Abb. 2). Die anschliessende Applikation von geringem mechanischem Druck reicht aus, um diese Fibrinmatrix zu einer Membran zu transformieren (Abb. 3), welche am Stück oder in partikularisierter Form weiterverwendet werden kann. Alternativ kann die zellreiche Fibrinmatrix vertikal in einem Hohlzylinder kondensiert werden, um so einen sogenannten PRF-plug zu erhalten, welcher vor allem zur Füllung von Extraktionsalveolen oder knöchernen Defekten verwendet werden kann.

Ähnliche Abläufe sind mit dem PRGF® Protokoll möglich, wobei die flüssigen Phasen nach Separation mit Gerinnungsaktivatoren zum Koagulieren gebracht werden können.

Flüssiges PR(G)F

Weniger bekannt ist, dass PR(G)F auch in flüssiger Form mehrere Anwendungsmöglichkeiten bereithält: Zum einen ist das PR(G)F-Exsudat vom echten, flüssigen PR(G)F zu unterscheiden: Das Exsudat ist die Flüssigkeit, welche beim erwähnten Pressen des Fibrinkoagulum zur Membran als Nebenprodukt austritt (Abb. 4). Diese Flüssigkeit ist zwar arm an Leukozyten und Thrombozyten, da diese in der Membran verbleiben (bzw. bereits am Anfang ausgeschlossen werden), aber es wurde gezeigt, dass sie dennoch Wachstumsfaktoren in relevanten Konzentrationen enthält (CASTRO ET AL. 2019). Sie kann somit zum Ausspülen von Defekten oder zur Aktivierung von Biomaterialien wie z.B. einer kollagenbasierten Membran verwendet werden. Abhängig vom Protokoll kann die Zentrifugation des Patientenblutes alternativ in einem Polyethylen Terephthalat (PET) Röhrchen (PRF-Protokoll) bzw. mit Na-Citrat als Zusatz (PRGF®-Protokoll) erfolgen, was so die Gerinnung, d.h. das Ausbilden eines Fibrinkoagulum kurz- bzw. mittelfristig verhindert (Abb. 5). Die so gewonnene Flüssigkeit enthält dann zusätzlich eine hohe Konzentration an Thrombozyten (SERAFINI ET AL. 2020) – sowie Leukozyten beim PRF-Protokoll – und kann, neben den oben erwähnten Anwendungen, auch kontrolliert zum Koagulieren gebracht werden, alleine oder in Kombination mit anderen Biomaterialien.

Kombinierte Anwendung

Das flüssige PR(G)F enthält Fibrinogen (Faktor I), welches wiederum durch das aktive Thrombin (Faktor IIa) zu Fibrin gespalten und somit zur Vernetzung angeregt wird. Da in der PRF-Membran die Gerinnungskaskade bereits eingesetzt hat, ist auch das in ihr enthaltene Prothrombin (Faktor II) bereits gespalten, d.h. zu Thrombin umgewandelt worden, liegt also in seiner aktivierten Form vor (OCKERMAN ET AL. 2022).

Klinisch kann dieser Effekt zur Herstellung eines „PRF-Knochenblocks“ (auch bekannt als „sticky-bone“) genutzt werden: Knochenersatzmaterialien jeglicher Herkunft können mit flüssigem PR(G)F, und/oder mit partikularisierten Membranen gemischt und somit zu einem kurzfristig formstabilen Block gemacht werden (CASTRO ET AL. 2019).

Nomenklatur autologer Plättchenkonzentrate

Es gibt also wie oben dargestellt eine Vielzahl unterschiedlicher Herstellungsverfahren und daher möglicher Namensgebungen von autologen Thrombozytenkonzentraten. Im Folgenden wird die Nomenklatur näher beleuchtet:

- PRP „*platelet-rich plasma*“, gilt als Vorläufer der heutigen Protokolle, bereits in den 60er-Jahren entwickelt und nicht 100 % autolog, da xenogene Additiva (Thrombin) verwendet wurden
- PRGF® „*plasma rich in growth factors*“, ein Protokoll, welches durch den Ausschluss der Leukozyten andere Charakteristika der Plättchenkonzentrate mit sich bringt (Anitua et al. 2007)
- PRF „*platelet-rich fibrin*“, inzwischen ein Überbegriff für diverse feste und flüssige autologe Plättchenkonzentrate, welche i.d.R. die Leukozyten mitenthalten; oftmals auch als „*second generation platelet concentrate*“ bezeichnet (Dohan et al., 2006)
- L-PRF steht für *Leukocyte-PRF*; Leukozyten sind allerdings in nahezu jeder PRF-Matrix enthalten. Originales Protokoll: 2700 Umdrehungen*min⁻¹ (= rpm) für 12 min mit der „Intraspin“ Zentrifuge von „Intralock“.
- A-PRF(+) steht für „*Advanced-PRF (plus)*“ und ist definiert durch eine Zentrifugationsgeschwindigkeit von 1300 rpm für 14 bzw. 8 min. (A-PRF / A-PRF+) mit der „DUO Quattro“ Zentrifuge von „PRF Process“
- i-PRF steht für *injectable-PRF*, eine flüssige Form, welche intra- oder extraoral injiziert werden kann; meistens wird mit 700 rpm für 3 min mit der „DUO Quattro“ Zentrifuge zentrifugiert (Farshidfar et al. 2022)

Weitere PRF-Arten bzw. Bezeichnungen deuten meistens auf ein anderes Protokoll (Zeit und Geschwindigkeit des Zentrifugationsvorganges) und/oder auf eine speziell dafür entwickelte Zentrifuge hin. Dies verdeutlicht, dass dabei auch industrielle Interessen mitspielen. Dennoch konnten Vergleichsstudien signifikante Unterschiede zwischen den Protokollen bzw. Zentrifugen aufzeigen, einerseits, was die Grösse und Charakteristika der PRF-Membranen angeht (DOHAN EHRENFEST ET AL. 2018), andererseits, was die Quantität, die Vitalität und die Verteilung der Zellen oder Wachstumsfaktoren innerhalb der PRF-Matrix betrifft (FUJIOKA-KOBAYASHI ET AL. 2017).

Biologische Grundlagen von PR(G)F

Wie bereits erwähnt macht das Vorhandensein von vitalen Zellen und Proteinen (Wachstumsfaktoren), welche mit dem Abbau des Fibrinokagulums langsam freigesetzt werden, PR(G)F Produkte für Klinik und Forschung interessant.

Quantitative Analysen haben ergeben, dass ca. 50-70 % aller Leukozyten sowie 81-97% aller Thrombozyten des Bluts im zentrifugierten Röhrchen in der PRF-Membran zu finden sind (DOHAN EHRENFEST ET AL. 2010; CASTRO ET AL. 2019). Der Rest wird zum kleinsten Teil im PRF-Exsudat, zu einem grösseren Teil im nicht verwerteten Anteil der Erythrozyten-Fraktion oder des oberen Anteils (d.h. des Plasmas) verbleiben.

Die Rolle der Leukozyten für die Wundheilung ist in der Medizin gut erforscht und dokumentiert (GURTNER ET AL. 2008), aber andererseits gerade im Zusammenhang mit autologen Plättchenkonzentraten oft vernachlässigt bzw. weniger genau untersucht worden (BIELECKI ET AL. 2012). Bis heute bleiben die Effekte dieser Zellen im PRF umstritten: So wird einerseits auf deren erwünschten antibakteriellen Eigenschaften, ihre Rolle bei der Angiogenese oder die zusätzliche Produktion von Wachstumsfaktoren hingewiesen, was vor allem von den Befürwortern der PRF-Protokolle hervorgehoben wird (CHOUKROUN & GHANAATI 2018; DOHAN EHRENFEST ET AL. 2012). Andererseits werden auch diverse unerwünschte Wirkungen der Leukozyten beschrieben, wie beispielsweise die Sezernierung von pro-inflammatorischen Cytokinen am Beispiel von IL-1 β und IL-16 (ANITUA ET AL. 2015 a) oder IL-6/-8 und TNF- α (ANITUA ET AL. 2015 b), wobei letztere insbesondere unter entzündlichen Bedingungen signifikant verstärkt exprimiert wurden. Dabei wurde seitens der Fibroblasten eine verminderte Proliferationsrate, in Bezug auf die Osteoblasten eine verminderte Differenzierung wie auch ein hemmender Effekt auf die Produktion von Kollagen Typ I und Alkaline Phosphatase beobachtet (ANITUA ET AL. 2015 b; BACA-GONZALEZ ET AL. 2022).

Allerdings sind diese Resultate nicht automatisch auf alle PRF-Produkte übertragbar, zumal in einem der obengenannten Versuche ein leukozytenreiches PRP hergestellt wurde, welches andere Charakteristika aufweist als beispielsweise das L-PRF.

Was Wachstumsfaktoren betrifft, so können diese von den Thrombozyten nach Aktivierung sezerniert oder von den Leukozyten exprimiert werden. Diverse, für die Wundheilung interessante Faktoren werden im PR(G)F gefunden: PDGF (platelet-derived growth factor AA, -AB und -BB), IGF, (Insulin-like growth factor), VEGF (Vascular-endothelial growth factor), EGF (epidermal growth factor) oder TGF- β 1 (Transforming growth factor beta-1), um die am häufigsten untersuchten zu nennen. Dabei scheinen vor allem PDGF und TGF- β 1 mit der Konzentration der Thrombozyten zu korrelieren (SERAFINI ET AL. 2020)

Die meisten dieser Wachstumsfaktoren werden mit unterschiedlicher Kinetik über einen Zeitraum von 7 bis 10 Tagen aus dem Fibrinnetzwerk freigesetzt und/oder produziert, wonach sie ein Plateau erreichen (KOBAYASHI ET AL. 2016). Dies gilt vor allem für die klassische Applikationsform der Membran, welche in der Regel nach einem Zeitraum von <10 Tagen degradiert ist (KAWASE ET AL. 2015). Doch auch im flüssigen PRF konnte in vitro eine zunehmende Freisetzung von Wachstumsfaktoren bis hin zum 10. bzw. 14. Tag gezeigt werden (SERAFINI ET AL. 2020; FUJIOKA-KOBAYASHI ET AL. 2020).

Abschliessend ist zu erwähnen, dass diverse Studien existieren, welche die kumulative Freisetzung verschiedener dieser Faktoren in Abhängigkeit der verwendeten Protokolle verglichen haben. Die Interpretation nach dem Motto „je mehr, desto besser“ wird der Komplexität der Wechselwirkungen nicht ansatzweise gerecht. So kann ein und derselbe Faktor, je nach Konzentration, synergistische oder negative Effekte auf die Wundheilung haben (FUJIOKA-KOBAYASHI ET AL. 2017). Zudem wurde die alleinige quantitative Analyse von Zellen oder Proteinen als unzureichende Darstellung erklärt: Einerseits fallen bei genauerer Durchsicht der Literatur diverse Unterschiede bzgl. den Messmethoden auf; andererseits wurde postuliert, dass vielmehr die Verknüpfung inkl. Wechselwirkungen von Zellen und Wachstumsfaktoren im Fibrinnetzwerk den Schlüssel zum Verständnis von PR(G)F darstellt (DOHAN EHRENFEST ET AL. 2012).

Herstellungsprotokolle und -parameter

Diverse Faktoren beeinflussen schlussendlich die Eigenschaften der Fibrinmatrix und der darin enthaltenen Zellen: Neben der Zeit sind es vor allem die Rotationsgeschwindigkeit der Zentrifuge, angegeben in „revolutions-per-minute“ (rpm), sowie die Geometrie der Maschine, d.h. ihr Radius (Abstand der Röhren zur Rotationsachse) und deren Angulation. Ausser der Zeit definieren die genannten Faktoren die sogenannte relative Zentrifugationskraft (RCF), welche als Faktor der Erdbeschleunigung (g) angegeben und als wichtigster Parameter angesehen wird, was den Einfluss auf die strukturelle Qualität sowie den Gehalt an Zellen des PRF angeht (GHANAATI ET AL. 2019).

Behandler-spezifische Faktoren

Die meisten Zentrifugen bieten variable Einstellungen bezüglich der Zeit und der Rotationsgeschwindigkeit. Eben diesbezüglich herrscht noch kein Konsens in der Literatur: Das low-speed centrifugation concept (LSCC) wird von gewissen Gruppen propagiert und als den anderen Protokollen überlegene Modalität angepriesen. (CHOUKROUN & GHANAATI 2018; FUJIOKA-KOBAYASHI ET AL. 2017) Andere Studien wiederum weisen auf die Vorteile des bereits länger etablierten L-PRF Protokolls mit 2700 rpm (DOHAN EHRENFEST ET AL. 2018) bzw. weiteren Modifikationen hin.

Ein kritischer Aspekt bzw. Faktor ist die Zeit während der Verarbeitung: insbesondere beim PRF-Protokoll, wo ohne Gerinnungshemmer zentrifugiert wird, ist ein immediater Start des Zentrifugierens nach der Blutentnahme unabdingbar für eine gute Qualität des Fibrinkoagulums.

Weniger relevant, aber dennoch erwähnenswert, wirkt sich der Füllungsgrad der Röhren durch Verschiebung des Zentrums der maximalen RCF aus.

Patienten-spezifische Faktoren

Was die Einnahme von gerinnungshemmenden Medikamenten angeht, konnten zwei Studien zeigen, dass sowohl Thrombozytenaggregationshemmer (wie z.B. Acetylsalicylsäure) als auch tiefere Dosen von oralen Antikoagulantien wie z.B. Enoxaparin keinen Unterschied auf die mechanischen, strukturellen und zellbezogenen Eigenschaften der PRF-Membran ausmachen (OCKERMAN ET AL. 2020 UND 2022). Gängige Dosen von oralen Nicht-Vitamin-K-Antikoagulantien (NOAKs bzw. DOAKs) konnten dennoch in Verbindung mit einem leicht reduzierten Anteil von Leukozyten (v.a. Neutrophile Granulozyten und Lymphozyten) in der PRF-Membran gebracht werden (OCKERMAN ET AL. 2022).

Quantitativ kann sich das Geschlecht indirekt über den unterschiedlichen Hämatokrit auf die Grösse der Fibrin(ogen) Fraktion auswirken. Im Hinblick auf die Qualität der PRF-Membranen wurde gezeigt, dass das Alter statistisch einen Einfluss auf das Muster der Fibrinvernetzung hat (YAJAMANYA ET AL. 2016).

Zentrifuge

Unerwünschte Vibrationen während des Zentrifugationsvorganges, welche in Abhängigkeit der Zentrifuge um einen Faktor 4.5 bis 6 vermehrt gefunden wurden, tragen signifikant zu einer zellärmeren und qualitativ minderwertigen Membran bei (DOHAN EHRENFEST ET AL.

2018). Optisch ist bezüglich dieser Parameter kein Unterschied festzustellen; von Auge kann einzig die Grösse des Fibrinkoagulums beurteilt werden.

Weiterer Gegenstand von jüngeren Untersuchungen ist die Frage, ob und inwieweit die dreidimensionale Lage (Angulation) der Röhrchen in der Zentrifuge die Verteilung der Zellen innerhalb des PRF beeinflusst. So postulieren gewisse Autoren bzw. Protokolle, die horizontale Lage während des Zentrifugierens, welche nur mit sogenannten swing-out Zentrifugen erreicht wird, würde sich in Form einer gleichmässigeren Verteilung und/oder höheren Konzentration der Zellen vorteilhaft auswirken (MIRON ET AL. 2019; FUJIOKA-KOBAYASHI ET AL. 2021), während eine andere Studie zum Schluss kommt, dass dies weitgehend irrelevant ist (AL-MAAWI ET AL. 2022).

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass mit steigender RCF die Zellen und vermutlich auch die Proteine innerhalb der Fibrin-Matrix bzw. in der flüssigen Phase unregelmässiger verteilt werden: Je höher die Zentrifugationskräfte, desto eher sind die Zellen in der buffy-coat Region, d.h. direkt über der Fraktion der Erythrozyten zu finden (FUJIOKA-KOBAYASHI ET AL. 2020). Dies wiederum erklärt, warum vor allem in bzw. zwischen Untersuchungen zu flüssigen PR(G)F Produkten diverse Widersprüche bestehen: So können beispielsweise kleine Unterschiede beim Aspirieren bzw. Pipettieren erhebliche Veränderungen bezüglich der Konzentrationen bewirken (THANASRISUEBWONG ET AL. 2019; MIRON ET AL. 2020).

In Anbetracht der widersprüchlichen Resultate bzw. Interpretationen und des Fehlens eines Goldstandards scheint es besonders wichtig, nicht einfach einem Protokoll zu vertrauen, sondern die Auswirkungen der einzelnen Faktoren soweit wie möglich einschätzen oder beurteilen zu können und somit die optimalen Einstellungen oder Massnahmen in Abhängigkeit der gewünschten PRF Produkte treffen bzw. auswählen zu können.

Rechtliche Grundlagen in der Schweiz

Swissmedic hat festgestellt, dass die Anwendung von autologen Blutpräparaten unter gewissen Umständen ausserhalb der vorgesehenen Zulassungspflicht erfolgen kann. Seit Ende 2019 ist die Herstellung in der zahnärztlichen Praxis offiziell erlaubt, sofern gewisse (QSS-) Richtlinien eingehalten werden. Weiterhin müssen das Vorgehen und dessen Dokumentation im QSS festgehalten sein. Für weiterführende Informationen siehe:

https://www.swissmedic.ch/dam/swissmedic/de/dokumente/bewilligungen/transplantate/mb_nichtstandardisierbare_am_und_liste.pdf.download.pdf/Merkblatt_lun_jd_scg_DE.pdf

Schlussfolgerungen

Vom biologischen Standpunkt gesehen sind PR(G)F Produkte äusserst attraktiv, da sie lokal eine langsame Freisetzung von Wachstumsfaktoren und erwünschten Zellen über mehrere Tage ermöglichen. Die Möglichkeiten der Applikation und/oder der Kombination mit anderen Biomaterialien scheinen vielseitig und oft sinnvoll.

Die Komplexität aller die Herstellung beeinflussenden Faktoren kann erschwerend wirken, was den Überblick oder die Einführung in der Praxis angehen. Es existieren, was die Herstellung von PR(G)F betrifft, kaum sogenannte Goldstandards bezüglich der Protokolle. Ein Verständnis der zugrundeliegenden Parameter scheint wichtig, um einerseits sinnvolle Protokolle für den klinischen Alltag zu etablieren, andererseits auch, um realistische Vorstellungen der

zu erwartenden Effekte zu generieren. Denn PR(G)F ist nicht im Sinne eines standardisierbaren Arzneimittels zu verstehen, sondern vielmehr als ein dynamisches, interindividuell variables Produkt mit komplexen Wechselwirkungen.

Referenzen

- AL-MAAWI S, DOHLE E, KRETSCHMER W, RUTKOWSKI J, SADER R, GHANAATI S. A standardized g-force allows the preparation of similar platelet-rich fibrin qualities regardless of rotor angle. *Tissue Eng Part A*. 2022 Apr;28(7-8):353-365
- ANITUA E. Plasma rich in growth factors: preliminary results of use in the preparation of future sites for implants. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1999;14:529–535
- ANITUA E, SÁNCHEZ M, ORIVE G, ANDÍA I. The potential impact of the preparation rich in growth factors (PRGF) in different medical fields. *Biomaterials*. 2007 Nov;28(31):4551-60
- ANITUA E, ZALDUENDO MM, PRADO R, ALKHRAISAT MH, ORIVE G. Morphogen and proinflammatory cytokine release kinetics from PRGF-Endoret fibrin scaffolds: evaluation of the effect of leukocyte inclusion. *J Biomed Mater Res A*. 2015 Mar;103(3):1011-20
- ANITUA E, ZALDUENDO M, TROYA M, PADILLA S, ORIVE G. Leukocyte inclusion within a platelet rich plasma-derived fibrin scaffold stimulates a more pro-inflammatory environment and alters fibrin properties. *PLoS One*. 2015 Mar 30;10(3):e0121713
- BACA-GONZALEZ L, SERRANO ZAMORA R, RANCAN L, GONZÁLEZ FERNÁNDEZ-TRESGUERRES F, FERNÁNDEZ-TRESGUERRES I, LÓPEZ-PINTOR RM, LÓPEZ-QUILES J, LECO I, TORRES J. Plasma rich in growth factors (PRGF) and leukocyte-platelet rich fibrin (L-PRF): comparative release of growth factors and biological effect on osteoblasts. *Int J Implant Dent*. 2022 Oct 3;8(1):39.
- BIELECKI T, DOHAN EHRENFEST DM, EVERTS PA, WICZKOWSKI A. The role of leukocytes from L-PRP/L-PRF in wound healing and immune defense: new perspectives. *Curr Pharm Biotechnol*. 2012 Jun;13(7):1153-62
- CASTRO AB, CORTELLINI S, TEMMERMAN A, LI X, PINTO N, TEUGHELIS W, QUIRYNEN M. Characterization of the leukocyte- and platelet-rich fibrin block: Release of growth factors, cellular content, and structure. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2019 July/August;34(4):855–864.
- CHOUKROUN, J.; ADDA, F.; SCHOEFFLER, C.; VERVELLE, A. Une opportunité en paro-implantologie : le PRF. *Implantodontie*, 2001, 42, 55-62
- CHOUKROUN J, GHANAATI S. Reduction of relative centrifugation force within injectable platelet-rich-fibrin (PRF) concentrates advances patients' own inflammatory cells, platelets and growth factors: the first introduction to the low speed centrifugation concept. *Eur J Trauma Emerg Surg*. 2018 Feb;44(1):87-95
- DOHAN EHRENFEST DM, PINTO NR, PEREDA A, JIMÉNEZ P, CORSO MD, KANG BS, NALLY M, LANATA N, WANG HL, QUIRYNEN M. The impact of the centrifuge characteristics and centrifugation protocols on the cells, growth factors, and fibrin architecture of a leukocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF) clot and membrane. *Platelets*. 2018 Mar;29(2):171-184
- DOHAN DM, CHOUKROUN J, DISS A, DOHAN SL, DOHAN AJ, MOUHYI J, GOGLY B. Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part I: technological concepts and evolution. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2006 Mar;101(3):e37-44
- DOHAN EHRENFEST DM, DEL CORSO M, DISS A, MOUHYI J, CHARRIER JB. Three-dimensional architecture and cell composition of a Choukroun's platelet-rich fibrin clot and membrane. *J Periodontol*. 2010 Apr;81(4):546-55
- DOHAN EHRENFEST DM, BIELECKI T, JIMBO R, BARBÉ G, DEL CORSO M, INCHINGOLO F, SAMMARTINO G. Do the fibrin architecture and leukocyte content influence the growth factor release of platelet concentrates? An evidence-based answer comparing a pure platelet-rich plasma (P-PRP) gel and a leukocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF). *Curr Pharm Biotechnol*. 2012 Jun;13(7):1145-52
- FARSHIDFAR N, JAFARPOUR D, FIROOZI P, SAHMEDDINI S, HAMEDANI S, DE SOUZA RF, TAYEBI L. The application of injectable platelet-rich fibrin in regenerative dentistry: A systematic scoping review of In vitro and In vivo studies. *Jpn Dent Sci Rev*. 2022 Nov;58:89-123

- FUJIOKA-KOBAYASHI M, MIRON RJ, HERNANDEZ M, KANDALAM U, ZHANG Y, CHOUKROUN J. Optimized platelet-rich fibrin with the low-speed concept: Growth factor release, biocompatibility, and cellular response. *J Periodontol.* 2017 Jan;88(1):112-121
- FUJIOKA-KOBAYASHI M, KATAGIRI H, KONO M, SCHALLER B, ZHANG Y, SCULEAN A, MIRON RJ. Improved growth factor delivery and cellular activity using concentrated platelet-rich fibrin (C-PRF) when compared with traditional injectable (i-PRF) protocols. *Clin Oral Investig.* 2020 Dec;24(12):4373-4383
- FUJIOKA-KOBAYASHI M, KONO M, KATAGIRI H, SCHALLER B, ZHANG Y, SCULEAN A, MIRON RJ. Histological comparison of platelet rich fibrin clots prepared by fixed-angle versus horizontal centrifugation. *Platelets.* 2021 Apr 3;32(3):413-419
- GHANAATI S, MOURÃO CF, ADAM EH, SADER R, ZADEH HH, AL MAAWI S. The role of centrifugation process in the preparation of therapeutic blood concentrates: Standardization of the protocols to improve reproducibility. *Int J Growth Factors Stem Cells Dent* 2019;2:41 4
- GURTNER GC, WERNER S, BARRANDON Y, LONGAKER MT. Wound repair and regeneration. *Nature.* 2008 May 15;453(7193):314-21
- KAWASE T, KAMIYA M, KOBAYASHI M, TANAKA T, OKUDA K, WOLFF LF, YOSHIE H. The heat-compression technique for the conversion of platelet-rich fibrin preparation to a barrier membrane with a reduced rate of biodegradation. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* 2015 May;103(4):825-31
- KOBAYASHI E, FLÜCKIGER L, FUJIOKA-KOBAYASHI M, SAWADA K, SCULEAN A, SCHALLER B, MIRON RJ. Comparative release of growth factors from PRP, PRF, and advanced-PRF. *Clin Oral Investig.* 2016 Dec;20(9):2353-2360
- MIRON RJ, CHAI J, ZHENG S, FENG M, SCULEAN A, ZHANG Y. A novel method for evaluating and quantifying cell types in platelet rich fibrin and an introduction to horizontal centrifugation. *J Biomed Mater Res A.* 2019 Oct;107(10):2257-2271
- MIRON RJ, CHAI J, ZHANG P, LI Y, WANG Y, MOURÃO CFAB, SCULEAN A, FUJIOKA KOBAYASHI M, ZHANG Y. A novel method for harvesting concentrated platelet-rich fibrin (C-PRF) with a 10-fold increase in platelet and leukocyte yields. *Clin Oral Investig.* 2020 Aug;24(8):2819-2828
- OCKERMAN A, BRAEM A, EZELDEEN M, CASTRO A, COUCKE B, POLITIS C, VERHAMME P, JACOBS R, QUIRYNEN M. Mechanical and structural properties of leukocyte- and platelet-rich fibrin membranes: An in vitro study on the impact of anticoagulant therapy. *J Periodontal Res.* 2020 Oct;55(5):686-693
- OCKERMAN A, HENDRICKX A, WILLEKENS W, FEHERVARY H, VASTMANS J, COUCKE W, VERHAMME P, POLITIS C, VANASSCHE T, BRAEM A, QUIRYNEN M, JACOBS R. Mechanical properties and cellular content of leukocyte- and platelet-rich fibrin membranes of patients on antithrombotic drugs. *J Periodontal Res.* 2022 Jun;57(3):623-631
- SERAFINI G, LOPREIATO M, LOLLOBRIGIDA M, LAMAZZA L, MAZZUCCHI G, FORTUNATO L, MARIANO A, SCOTTO D'ABUSCO A, FONTANA M, DE BIASE A. Platelet rich fibrin (PRF) and its related products: Biomolecular characterization of the liquid fibrinogen. *J Clin Med.* 2020 Apr 12;9(4):1099
- THANASRISUEBWONG P, SURARIT R, BENCHARIT S, RUANGSAWASDI N. Influence of fractionation methods on physical and biological properties of injectable platelet-rich fibrin: An exploratory study. *Int J Mol Sci.* 2019 Apr 3;20(7):1657
- YAJAMANYA SR, CHATTERJEE A, BABU CN, KARUNANITHI D. Fibrin network pattern changes of platelet-rich fibrin in young versus old age group of individuals: A cell block cytology study. *J Indian Soc Periodontol.* 2016 Mar-Apr;20(2):151-6

Abbildungen:



Titelbild: Eine PRGF® Membran nach erfolgter Kompression.

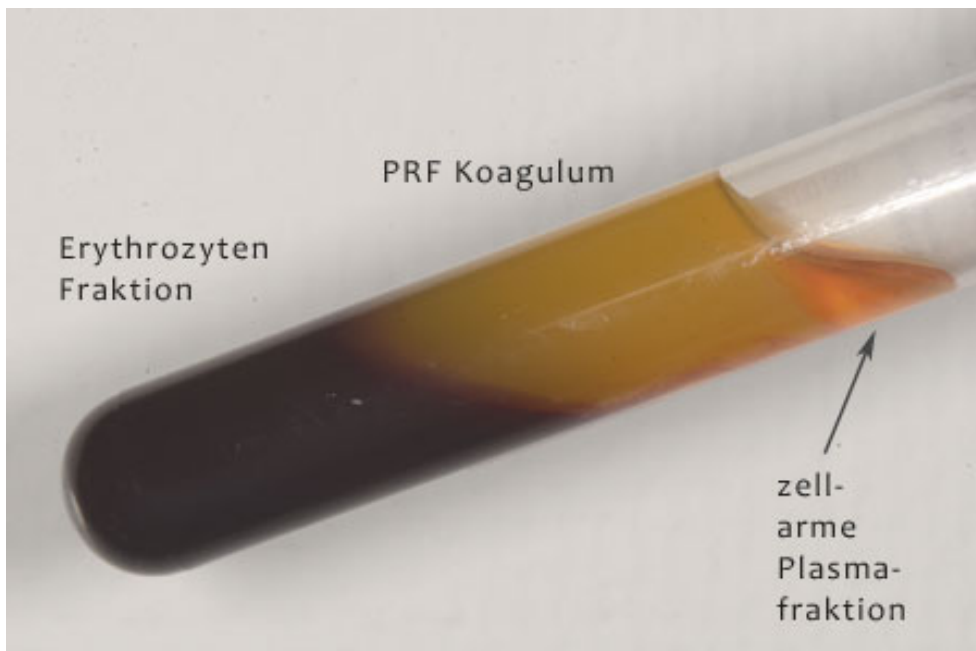


Abbildung 1. Die drei Fraktionen nach dem Zentrifugieren mit erfolgter Koagulation.



Abbildung 2. PRF-Koagulum, mit einer anatomischen Pinzette gefasst.

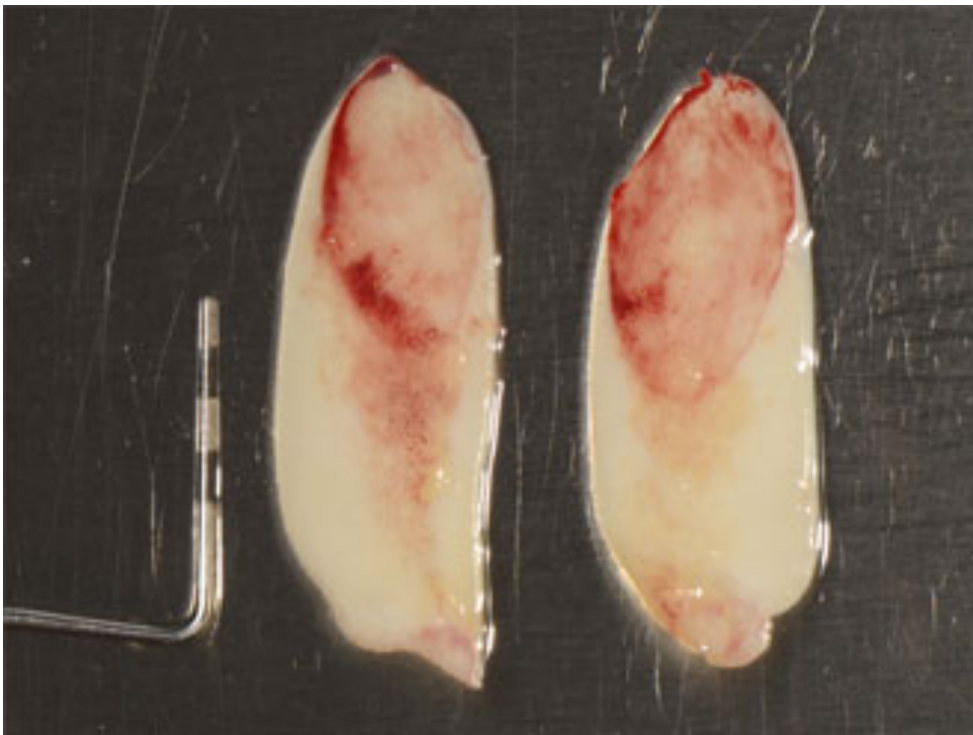


Abbildung 3. Zwei PRF-Membranen nach Kompression, buffy-coat gegen oben liegend.



Abbildung 4. Aspiration von PRF-Exsudat im „X-pressure Kit“ mittels einer Spritze.



Abbildung 5. Konzentriertes, flüssiges PRF im Wasserbad