



Prof. Dr. Reinhard Gruber:

Plättchenreiches Fibrin (PRF): Biologische Prinzipien und deren Anwendung

3. PEERS-Kongress (11. Jahrestreffen):

Innovationen für die Praxis – was ist umsetzbar?

Wachtberg, 2. Oktober 2021



Prof. Dr. Reinhard Gruber, Wien

Plättchenreiches Fibrin (PRF): Biologische Prinzipien und deren Anwendung

Dr. Reinhard Gruber, Professor für Orale Biologie an der Medizinischen Universität Wien, forscht mit seinem Team an molekularen und zellulären Mechanismen der oralen Wundheilung und Knochenregeneration. Mit seinem Referat Plättchenreiches Fibrin (PRF): Biologische Prinzipien und deren Anwendung gab er anhand der aktuellen Literatur und neuesten Ergebnissen aus dem eigenen Forschungsbereich einen fundierten Überblick und praxisrelevante Hinweise zum Thema PRF und seinen verfahrensabhängigen, indikationsspezifischen Varianten – Solid oder Liquid PRF – und deren Indikationsbereiche.

Solid PRF, aus dem die PRF-Membranen durch Auspressen von Serum hergestellt werden, dient als Reservoir bioaktiver Moleküle und als Matrix zur Unterstützung der Wundheilung und Knochenregeneration. Die roten Zentrifugenröhrchen enthalten Aktivatoren der Blutgerinnung. Aufgrund der raschen Gerinnung ist in der Praxis die Zentrifugation des Blutes innerhalb von 60 bis 90 Sekunden entscheidend, um PRF-Membranen in Standardgröße herzustellen, da eine längere Wartezeit bereits zu einer signifikanten Größenreduktion führen kann. Da manche Röhrchen lösliche Aktivatoren wie Silikate und Silikone enthielten, die sich dann auch im Solid PRF wiederfänden, empfahl der Referent, die Röhrchen vor Erstgebrauch zu testen: einfach die Röhrchen mit Wasser füllen und schütteln. Färbt sich das Wasser weiß und schäumt es auf, ist das ein untrüglicher Hinweis auf unliebsame Substanzen. Insgesamt haben die Röhrchen im Vergleich zu den Zentrifugen einen größeren Einfluss auf die endgültige Größe der PRF-Membranen.

Die Verteilung und Menge der Leukozyten im PRF hängen mit der Dauer und der Umdrehungszahl bzw. der relativen Beschleunigung (g) der Zentrifugation ebenso zusammen wie mit der Bauweise der Rotoren. Wir unterscheiden Zentrifugen mit geneigten von jenen mit frei ausschwingendem Rotor, wobei letzterer zu einer schärferen Separation der Komponenten führt. Bei den Zentrifugen mit geneigtem Rotor unterscheiden wir A-PRF das bei 1.300 rpm (etwa 200 g) in 8 Minuten hergestellt wird von L-PRF das bei 2.700 rpm (etwa 700 g) und 12-minütigem Zentrifugieren gewonnen wird. Bei Zentrifugen mit frei ausschwingendem Rotor wird das H-PRF bei 700 g und 8 Minuten hergestellt. Trotz der teilweise unterschiedlichen Verteilungen der Zellen im Solid PRF ist die klinische Relevanz der unterschiedlichen Präparationen größtenteils unbekannt.

Liquid PRF gewinnt man in weißen, blauen und grünen Röhrchen; grundsätzlich sind das Röhrchen, die keine Aktivatoren enthalten. Großvolumiges Liquid PRF wird zur Herstellung von „sticky bone“ verwendet, dem Solid PRF beigemischt wird. Beim kleinvolumigen Liquid PRF unterscheiden wir das i-PRF das bei etwa 300 g für 5 Minuten hergestellt wird vom C-PRF das bei 2.000 bis 3.000 g und 8 Minuten Zentrifugation hergestellt wird. Das C-PRF entspricht dem „buffy coat“, also der Anreicherungszone von Thrombozyten und Leukozyten oberhalb des roten Blutklotts. Großvolumiges Liquid PRF erhält man durch gemeinsames Verwenden des zellarmen Plasmas („platelet-poor plasma“; PPP) und des zellreichen C-PRF. Die Präparation von Liquid PRF ist nicht streng geregelt. So lassen sich Liquid A-PRF und Liquid L-PRF ebenfalls durch den Einsatz unbeschichteter Röhrchen in verschiedenen Zentrifugen herstellen. Abschließend erwähnt Prof. Gruber das durch Erhitzen von PPP ein Albumin-Gel entsteht, das mit C-PRF angereichert wird und verzögerte Resorptionseigenschaften aufweist. Ob das Albumin-PRF sich künftig als biologische Barrieremembran für GBR-Verfahren anbietet, muss noch geklärt werden.

Das Einsatzspektrum von PRF mit seinen Varianten L-PRF, A-PRF, H-PRF, i-PRF, C-PRF und PPP ist breit gefächert und die Effizienz als Matrix, flüssig oder in Kombination mit Knochenersatzmaterial in der Literatur von Autoren wie Richard Miron, Shahram Ghanaati und Marc Quirynen gut dokumentiert: Socket Preservation, verbesserte und induzierte Angiogenese, Stabilisierung der Extraktionsalveole, Regeneration der Weichgewebe im Bereich von Implantaten, Keratinisierung der Mukosa, Rezessionsdeckung, Heilung bei Osteonekrose, Schmerzreduktion sowie eine Minderung der Nebenwirkungen antiresorptiver Therapie, verbunden mit verbesserter Ausheilung.

Eigene Forschungsdaten von Prof. Gruber zeigen, dass – unabhängig von der Präparation – PRF eine stark entzündungshemmende Wirkung auf Makrophagen und Zellen der mesenchymalen Linie hat. Zudem hemmt PRF die Entstehung knochenresorbierender Osteoklasten in vitro, wodurch der Erhalt des Alveolarkamms zumindest theoretisch gefördert ist. Weitere Studien legen nahe, dass die von PRF freigesetzte TGF- β -Aktivität an Titanoberflächen und Kollagenmembranen adsorbiert und somit den Heilungsprozess lokal fördert. PRF kann auch den oxidativen Stress durch die Freisetzung von Katalase reduzieren. Bekannt ist zudem das angiogene Potenzial von PRF, worüber die Bildung von Blutgefäßen in vivo gefördert werden konnte. Fazit: Die Erforschung von PRF in Bezug auf die molekularen und zellulären Mechanismen und die klinische Anwendung bleibt spannend.

Literatur

- Castro AB, van Dessel J, Temmermann A, Jacobs R, Quirynen M:** Effect of different platelet-rich fibrin matrices for ridge preservation in multiple teeth extractions: A split-mouth randomized controlled clinical trial. *J Clin Periodontol.* 2021 Jul;48(7):984-995.
- Di Summa F, Kargarpour Z, Nasirzade J, Stähli A, Mitulovic G, Panic-Jankovic T, Koller V, Kaltenbach C, Müller H, Panahipour L, Gruber R, Strauss FJ:** TGF β activity released from platelet-rich fibrin adsorbs to titanium surface and collagen membranes. *Sci Rep.* 2020 Jun 23;10(1):10203.
- Fujioka-Kobayashi M, Schaller B, Mourão CFAB, Zhang Y, Sculean A, Miron JR:** Biological characterization of an injectable platelet-rich fibrin mixture consisting of autologous albumin gel and liquid platelet-rich fibrin (Alb-PRF). *Platelets.* 2021 Jan 2;32(1):74-81.
- Gheno E, Mourão CFAB, Mello-Machado RC, Stellet Lourenço E, Miron JR, Catarino KFF, Alves AT, Gutemberg Alves GG, Calasans-Maia MD:** In vivo evaluation of the biocompatibility and biodegradation of a new denatured plasma membrane combined with liquid PRF (Alb-PRF). *Platelets.* 2021 May 19;32(4):542-554.
- Kargarpour Z, Nasirzade J, Panahipour L, Miron RJ, Gruber R:** Liquid PRF Reduces the Inflammatory Response and Osteoclastogenesis in Murine Macrophages. *Front Immunol* 2021;12:636427.
- Kargarpour Z, Nazirsade J, di Summa F, Panahipour L, Miron RJ, Gruber R:** Platelet-Rich Fibrin Can Neutralize Hydrogen Peroxide-Induced Cell Death in Gingival Fibroblasts. *Antioxidants (Basel).* 2020 Jun 26;9(6):560.
- Feng M, Wang Y, Zhang P, Zhao Q, Yu S, Shen K, Miron RJ, Zhang Y:** Antibacterial effects of platelet-rich fibrin produced by horizontal centrifugation. *Int J Oral Sci.* 2020 Dec;12(1):32.
- Kargarpour Z, Nazirsade J, Strauss FJ, di Summa F, Hasannia S, Müller HD, Gruber R:** Platelet-rich fibrin suppresses in vitro osteoclastogenesis. *J. Periodontol.* 2020 Feb;91(2):244-252.
- Miron JR, Chai J, Zhang P, Li Y, Wang Y, Mourão CFAB, Sculean A, Kobayashi MF, 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 Investigat.* 2020 Aug;24(8):2819-2828.
- Miron RJ, Chai J, Fujioka-Kobayashi M, Sculean A, Zhang Y:** Evaluation of 24 protocols for the production of platelet-rich fibrin. *BMC Oral Health.* 2020 Nov 7;20(1):310.
- 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, Dham A, Dham U, Zhang Y, Pikos M, Sculean A:** The effect of age, gender, and time between blood draw and start of centrifugation on the size outcomes of platelet-rich fibrin (PRF) membranes. *Clin Oral Investig.* 2019 May;23(5):2179-2185.
- Miron RJ, Moraschini V, Del Fabbro M, Piatelli A, Fujioka-Kobayashi M, Zhang Y, Saulacic N, Schaller B, Kawase T, Cosgarea L, Jepsen S, Tuttle D, Bishara M, Canullo L, Eliezer M, Stavropoulos A, Shirakata Y, Stähli A, Gruber R, Lucaciu O, Aroca S, Deppe H, Wang HL, Sculean A:** Use of platelet-rich fibrin for the treatment of gingival recessions: a systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Investig.* 2020 Aug;24(8):2543-2557.
- Miron RJ, Moraschini V, Fujioka-Kobayashi M, Zhang Y, Kawase T, Cosgarea L, Jepsen S, Bishara M, Canullo L, Shirakata Y, Gruber R, Ferenc D, Calasans-Maia MD, Wan HL, Sculean A:** Use of platelet-rich fibrin for the treatment of periodontal intrabony defects: a systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Investig.* 2021 May;25(5):2461-2478.
- Miron RJ, Pinto NR, Quirynen M, Ghanaati S:** Standardization of relative centrifugal forces in studies related to platelet-rich fibrin. *J Periodontol.* 2019 Aug;90(8):817-820.
- Miron RJ, Xu H, Chai J, Wang J, Zheng S, Feng M, Zhang X, Wei Y, Chen Y, Mourão CFAB, Sculean A, Zhang Y:** Comparison of platelet-rich fibrin (PRF) produced using 3 commercially available centrifuges at both high (~ 700 g) and low (~ 200 g) relative centrifugation forces. *Clin Oral Investig.* 2020 Mar;24(3):1171-1182.
- Pinto NR, Ubilla M, Zamora Y, Del Rio V, Ehrenfest DMD, Quirynen M:** Leucocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF) as a regenerative medicine strategy for the treatment of refractory leg ulcers: a prospective cohort study. *Platelets* 2018 Jul;29(5):468-475.
- Nazirsade J, Kargarpour Z, Hasannia S, Strauss FJ, Gruber R:** Platelet-rich fibrin elicits an anti-inflammatory response in macrophages in vitro. *J. Periodontol.* 2020 Feb;91(2):244-252.
- Ratajczak J, Vanganswinkel T, Gervois P, Merckx G, Hilkens P, Quirynen M, Lambrichts I, Bronckaers A:** Angiogenic Properties of 'Leukocyte- and Platelet-Rich Fibrin'. *Sci Rep.* 2018 Oct. 2;8(1)14632.
- Sato A, Kawabata H, Aizawa H, Tsujino T, Isobe K, Watanabe T, Kitamura Y, Miron RJ, Kawase T:** Distribution and quantification of activated platelet-rich fibrin matrices. *Platelets.* 2020 Dec 7;1-6.
- Temmerman A, Cleeren GJ, Castro AB, Teughels W, Quirynen M:** L-PRF for increasing the width of keratinized mucosa around implants: A split-mouth, randomized, controlled pilot clinical trial. *J. Periodontal Res.* 2018;53:793-800.
- Temmerman A, Cleeren GJ, Castro AB, Teughels W, Quirynen M:** L-PRF for increasing the width of keratinized mucosa around implants: A split-mouth, randomized, controlled pilot clinical trial. *J Periodontal Res.* 2018 Oct;53(5):793-800.
- Temmerman A, Vandessel J, Castro A, Jacobs R, Teughels W, Pinto N, Quirynen M:** The use of leucocyte and platelet-rich fibrin in socket management and ridge preservation: a split-mouth, randomized, controlled clinical trial. *J Clin Periodontol.* 2016 Nov;43(11):990-999.
- Valente NA, Chatelain S, Alfonsi F, Mortellaro C, Barone A:** Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: The Use of Leukocyte-Platelet-Rich Fibrin as an Adjunct in the Treatment. *J Craniofac. Surg.* 2019;30(4):1095-1101.