

Platelet-rich plasma

En oversigt og præsentation af et behandlingstilfælde

Jytte Buhl

Platelet-rich plasma (PRP) er et autologt, ikke toksisk, ikke immunologisk plasmakoncentrat, hvor blodpladerne er koncentreret i et begrænset plasma-volumen. PRP fremstilles ved en speciel centrifugeringsproces af patientens eget blod.

Tidligere publicerede undersøgelser indikerer at blodplasma indeholdende større koncentrationer af blodplader, fx PRP, har en fremmende og accelererende effekt på knogle- og bløddelhelingen.

Blodplader indeholder en række specifikke vækstfaktorer, og disse frigøres ved aktivering med trombin.

Vækstfaktorerne er essentielle i sårhelingen og i koagulationsprocessen.

PRP er anvendt inden for kæbekirurgien til knoglegenopbygning, bl.a. i forbindelse med sinusløftprocedurer og større knoglerekonstruktioner efter cancerkirurgi. PRP er endvidere anvendt til implantatbehandling og parodontalbehandlinger. PRP kan enten anvendes alene eller i kombination med autolog knogle eller allogent materiale.

Processen ved heling af knogle og bløddel er kompleks og involverer mange cellyper og vækstfaktorer. I forbindelse med kirurgiske indgreb dannes et blodkoagel, og fra blodpladerne frigøres en række vækstfaktorer, som inducerer helingsprocessen og vævsdannelsen. Ved at fremstille *platelet-rich plasma* (PRP) opnås et koncentrat af blodplader, som når det tilføres trombin, frigør vækstfaktorer. PRP er en plasmafraktion og indeholder også store mængder fibrinogen, som omdannes til fibrin ved aktivering med trombin.

Idet man blander PRP og trombin, efterligner man de sidste trin i koagulationsprocessen, hvilket resulterer i en fibrin-klump/-klæber indeholdende vækstfaktorer. Vækstfaktorer derivet fra blodplader er bl.a. PDGF (*platelet-derived growth factor*), TGF- β (*transforming growth factor beta*), TGF- α (*transforming growth factor alfa*), og IGF-I (*insulin-like growth factor*) (1-5). Disse inducerer og regulerer mitogenese og angiogenese samt opregulerer andre vækstfaktorer og celler med betydning for sårheling (1, 6-8).

For at opnå den største effekt af vækstfaktorerne skal de kobles til receptorer på cellernes overflade. På baggrund af studier med monoklonale antistoffer har det vist sig at celler høstet fra knoglemarv har et øget antal receptorer i forhold til celler høstet fra kortikal knogle (6, 9). Dvs. at når man har fremstillet PRP, synes det at være hensigtsmæssigt at blande det med knogle med stort indhold af knoglemarvsceller (fx knogle fra crista iliaca).

PRP-relaterede studier

De første kliniske studier inden for kæbekirurgien blev rapporteret af Marx og medarbejdere (1, 6). PRP blev anvendt sammen med partikuleret knogletransplantat fra posterior hofteknogle i forbindelse med rekonstruktion af mandiblen efter fjernelse af benigne eller maligne tumorer. Patienterne blev delt i to grupper, hvoraf den ene gruppe fik knogletransplantation uden PRP, mens den anden gruppe fik knogletransplantation med PRP. Disse studier viste røntgenologisk at anvendelsen af PRP accelererede hastigheden af knoglenydannelse.

Efterfølgende studier af knogleopbygning forud for implantatindsættelse samt i forbindelse med parodontalkirurgi har tillige vist at PRP faciliterer blødtvævs opheling, hjælper til en initial stabilisering af det transplanterede knoglevæv pga. PRP's adhæsive effekt, igangsætter hurtig vaskularisering af vævet, idet vækstfaktorer frigives, og i tilfælde med knogletransplantation induceres regenerationen (1-3, 10). Flere dyreeksperimentelle studier understøtter disse fund (4, 5, 10, 11).

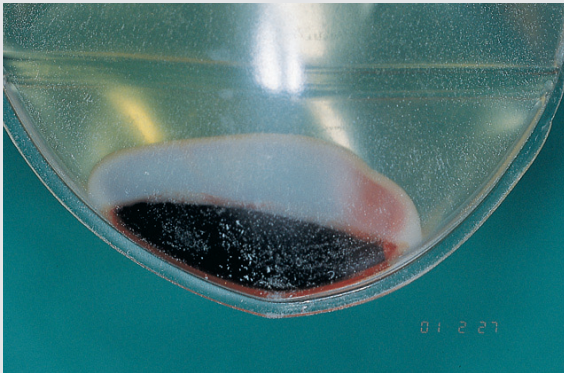


Fig. 1. Blodet i kammeropdelt pose efter centrifugering. PPP (platelet-poor plasma) ses som den strågulige komponent øverst, PRP (platelet-rich plasma) i midten og RBC (red blood cells) i bunden.

Fig. 1. The blood in the collection chamber after centrifugation. PPP (platelet-poor plasma) is seen as the straw-yellow component, PRP (platelet-rich plasma) in the middle and RBC (red blood cells) at the bottom.

Fremstilling af PRP

Nedennævnte procedure er baseret på anvendelse af PCCS systemet fra 3i (Palm Beach, FL, USA) som det anvendes på Kæbekirurgisk Afdeling, Århus Sygehus.

Fremstillingen af PRP foregår vha. en centrifuge. Man tager 54 ml fuldblod fra patienten umiddelbart præoperativt. Blodet blandes med 6 ml antikoagulan (citrathosphatdextrose), hvorefter det appliceres i en specielt fremstillet kam-



Fig. 2. PRP som geléagtig masse efter aktivering med CaCl og fuldblod.

Fig. 2. PRP as a fibrin glue after activation with CaCl and blood.

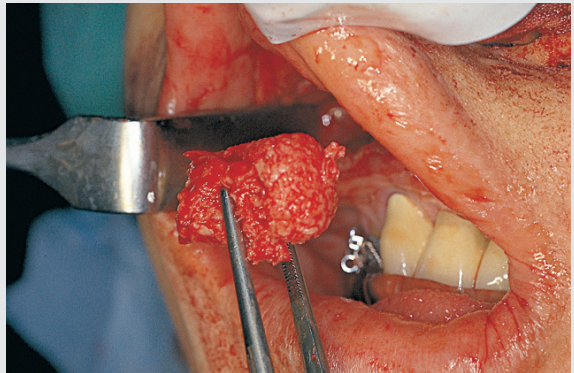


Fig. 3. PRP blandet med partikuleret knogle pakkes direkte i defekten.

Fig. 3. PRP mixed with particulated bone is packed directly into the defect.

meropdelt pose. Ved centrifugering separeres blodet (ved plasmaforese) i tre komponenter efter densitet: PPP (platelet-poor plasma), PRP (platelet-rich plasma) og RBC (red blood cells) (Fig. 1). Hele processen tager 25-30 min.

Applicering: 6 ml PRP aspireres fra posen og tilsættes ca. 0,2 ml calciumchlorid 10% samt ca. 2 ml fuldblod fra patienten. (Calcium er en co-faktor i koagulationsprocessen, og fuldblod indeholder koagulationsfaktorer, der aktiveres).

Herved fremkommer en geléagtig masse som blandes med partikuleret knogle (Fig. 2). Herefter appliceres massen i en 10 ml-sprøjte, og efter afskæring af selve sprøjtespidsen kan massen presses frem og appliceres på recipientstedet i ønskede mængder. Massen kan også, takket være den geléagtige konsistens, placeres direkte og uden risiko for migration af knoglepartikler (Fig. 3).

Egne erfaringer

På Kæbekirurgisk Afdeling, Århus Sygehus, er PRP anvendt siden år 2000. Det har således været i forbindelse med større rekonstruktioner og bilaterale sinusløft med knogletransplantation fra hofte eller mandibel. Desuden er PRP anvendt ved lukning af større ganespalter og ved ortodontisk-kirurgiske indgreb med større flytninger af maksillen.

Hos 30% af patienterne var der tale om reoperationer efter insuffisient lukning af ganespalter på voksne. Patienterne var blevet opereret mellem to og fem gange pga. persistente fistel. Behandlingen med knogletransplantation og PRP var succesfuld hos 50% af disse, mens de resterende patienter

ter i denne gruppe fik infektion og sekvestrering af transplantatet.

Alle de øvrige patienter blev behandlet med godt resultat.

I samarbejde med ortopædkirurgisk afdeling behandlede vi en patient med pseudartrose efter femur-fraktur. Patienten var blevet reopereret flere gange uden tilfredsstillende resultat. I forbindelse med anvendelse af PRP og partikuleret knogle fra posterior hoftekam opnåede man komplet heling af femur-frakturen.

Patienttilfælde

En 46-årig kvinde blev henvist fra andet sygehus under diagnosen *atrophia processus alveolaris edentati sup.* (Fig. 4) Patienten var meget generet af unitor i overkæben. Patientens resttandsæt var: 7+, 4, 3, 2, 1+2, 3 samt fra 6⁺ til +6. Tænderne i overkæben var ekstraheret pga. parodontose.

Behandlingsplan – Bilateralt sinusløft med knogletransplantation fra hofte samt PRP. Fire mdr. senere implantatrekonstruktion i området.

Behandling – Umiddelbart præoperativt fik patienten tappet 54 ml blod, hvorefter der blev fremstillet PRP efter den beskrevne procedure. Herefter blev der i generel anæstesi udtaget anterior ileum-knogle, og via bilateral sinusløftprocedure (*trap door*) blev knoglen placeret i sinus og fastskruet med osteosynteseskruer. Transplantatet blev pakket med partikuleret knogle iblandet PRP.

Det postoperative forløb var komplikationsfrit, og panoramaradiografi fire mdr. postoperativt viste vellykket resultat med god konsolidation. Patienten blev herefter behandlet med implantater hos egen tandlæge (Fig. 6).

Diskussion

PRP er en suspension med højt indhold af vækstfaktorer, som pga. effekten på knoglenydannelse tillader fx tidligere funktion og indsættelse af implantater i knogletransplanteret væv. Dette er specielt indiceret ved patienter som udviser nedsat evne til knogleregneration, eksempelvis ældre patienter med osteoporose eller diabetespatienter (1).

Fordelen frem for fx allogene knogletransplantater er at der ikke kan forekomme immunologisk reaktion, der er ingen smitterisiko og ingen toksicitet.

Komplikationer under anvendelsen af PRP kan opstå i forbindelse med infektion, idet patientens blod bearbejdes af flere gange, og der er hermed potentiel risiko for kontaminering af blodet. Ved infektion spredes denne hurtigt i koaglet og transplantatet. Desuden er det en ulempe at fremstillingsprocessen er dyr og tidskrævende.

PRP har fundet anvendelse inden for kæbekirurgien i forbindelse med lukning af oroantrale fistler (12), ved knogletransplantationer med sinusløft (13,14), ved knogletransplantationer ved cancerrekonstruktioner og ganespaltelukning (1,6), ved parodontalkirurgi (3,15), i forbindelse med implantatbehandling (16,17), og efter operative indgreb på patienter i AK-behandling (18). Desuden anvendes det i forbindelse med plastikkirurgi (19) samt ved åben hjertekirurgi (10).

Det vil være hensigtsmæssigt at udføre flere eksperimentelle studier mhp. at klarlægge PRP's effekt, idet enkelte studier har sat spørgsmålstegn ved PRP's effekt på knogleregneration (20-22). I fremtiden bliver det interessant at følge yderligere forskning inden for generapi, med speciel interesse for rekombinant DNA-produceret BMP (*bone morphogenetic protein*) som har vist sig at kunne producere normal knogle.



Fig. 4. Præoperativt panoramaradiogram. Der ses atrofi af processus alveolaris sup. bilateralt.

Fig. 4. Panoramic radiograph preoperatively. Atrophic superior alveolar proces is seen bilaterally.



Fig. 5. Sinusløft med knogletransplantat og PRP. Panoramaradiogram fire mdr. postoperativt.

Fig. 5. Bone graft with PRP placed in lifted maxillary sinus. Panoramic radiograph four months postoperatively.



Fig. 6. Røntgenkontrol efter indsættelse af implantater.

Fig. 6. Radiographic control after implant placement.

English summary

Platelet-rich plasma. A survey and report of a case

A recent innovation in dentistry is the preparation and use of platelet-rich plasma (PRP), a concentrated suspension of growth factors found in platelets. These growth factors are involved in wound healing and postulated as promoters for tissue regeneration. This article describes the step-by-step preparation of PRP and its clinical use in our hospital. The theoretical background is described.

Litteratur

1. Lynch S, Genco SE, Marx ER. Tissue engineering. New Malden: Quintessence; 1999.
2. 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: 529-35.
3. Camargo PM, Lekovic V, Weinlander M, Vasilic N, Madzarevic M, Kenney EB. Platelet-rich plasma and bovine porous bone mineral combined with guided tissue regeneration in the treatment of intrabony defects in humans. *J Periodontol Res* 2002; 37: 300-6.
4. Ruskin JD, Hardwick R, Buser D, Dahlin C, Schenk RK. Alveolar ridge repair in a canine model using rhTGF-beta1 with barrier membranes. *Clin Oral Implants Res* 2000; 11: 107-15.
5. Wong WCF, Yu Y, Wallace AL, Gianoutsos MP, Sonnabend DH, Walsh WR. Use of a polymeric device to deliver growth factors to a healing fracture. *ANZ J Surgery* 2003; 73: 1022-7.
6. Marx ER, Carlson ER, Eichstaedt RM, Schimmele SR, Strauss JE, Georgeff KR. Platelet rich plasma. Growth factor enhancement for bone graft. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1998; 85: 638-46.
7. Schliephake H. Bone growth factors in axillofacial skeletal reconstruction. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2002; 31: 469-84.
8. Domagala TB, Undas A, Sydor WJ, Szczeklik A. Trombin formation in platelet-rich plasma after oral methionine loading. *Trombosis Res* 2002; 105: 503-6.
9. Marx ER, Garg AK. Bone structure, metabolism, and physiology: Its impact on dental implantology. *Implant Dent* 1998; 7: 267-76.
10. Tözüm TF, Demiralph B. Platelet-rich plasma: A promising innovation in dentistry. *J Can Dent Assoc* 2003; 69: 664-664 h.
11. Fennis JPM, Stoelinga PJW, Jansen JA. Mandibular reconstruction: A clinical and radiographic animal study on the use of autogenous scaffolds and platelet-rich plasma. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2002; 31: 281-6.
12. Whitman DH, Berry RL, Green DM. Platelet gel: An autologous alternative to fibrin glue with applications in oral and maxillofacial surgery. *J Oral Maxillofac Surg* 1997; 55: 194-9.
13. Petrungraru PS. The use of platelet rich plasma with growth factors to enhance hard and soft tissue healing and maturation in the reconstruction of the maxillary pneumatized sinus. *Contemp Periodontics Implantol* 2001; 1-7.
14. Pacifici L, Casella F, Ripari M. Lifting of the maxillary sinus: complementary use of platelet-rich plasma, autologous bone deproteinised bovine bone. *Minerva Stomatol* 2003; 52: 471-8.
15. Petrungraru PS. Using platelet rich plasma to accelerate soft tissue

maturation in cosmetic periodontal surgery. *Contemp Periodontics Implantol* 2001; 1: 1-9.

16. Garg AK. The use of platelet-rich plasma to enhance the success of bone grafts around dental implants. *Dent Implantol Update* 2000; 11: 17-21.
17. Garg AK, Gargene D, Peace I. Using platelet-rich plasma to develop an autologous membrane for growth factor delivery in dental implant therapy. *Dent Implantol Update* 2000; 11: 41-4.
18. Della Valle A, Sammatino G, Marenzi G, Tia M, Espedito di Lauro A, Ferrari F, et al. Prevention of postoperative bleeding in anticoagulated patients undergoing oral surgery: use of platelet-rich plasma gel. *J Oral Maxillofac Surg* 2003; 61: 1275-8.
19. Man D, Plosker H, Winland-Brown, Jill E. The use of autologous platelet-rich plasma and autologous platelet-poor plasma in cosmetic surgery. *Plast Reconstr Surg* 2001; 107: 229-37.
20. Jakse N, Stefan T, Gilli R, Berghold A, Lorenzoni M, Eskici A, et al. Influence of PRP on autologous sinus grafts. *Clinical Oral Implants Res* 2003; 14: 578-85.
21. Choi BH, Im CJ, Huh JY, Suh JJ, Lee SH. Effect of platelet-rich plasma on bone regeneration in autogenous bone graft. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2004; 33: 56-9.
22. Soffer E, Ouhayoun JP, Anagnostou F. Fibrin sealants and platelet preparations in bone and periodontal healing. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2003; 95: 521-8.

Forfatter

Jytte Buhl, tandlæge under specialtandlægeuddannelse
Kæbekirurgisk Afdeling, Århus Sygehus