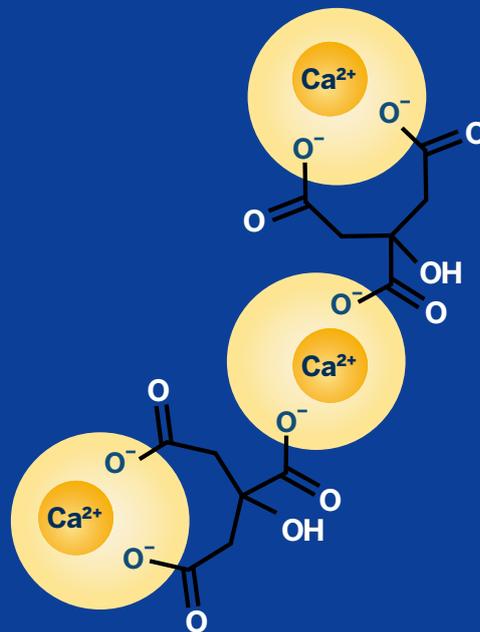


Ein Artikel aus dem Fachmagazin:

> **Spitzenforschung in der Dermatologie & Ästhetik 2023** <

PRP-Anwendungen im Periorbitalbereich – Fakten zur Unbedenklichkeit einer natriumcitrat-basierten Antikoagulation

Dr. med. Elisângela Wenzel, Dr. Norbert Laube, M. Sc. Christoph Wille



PRP-Anwendungen im Periorbitalbereich – Fakten zur Unbedenklichkeit einer natriumcitrat- basierten Antikoagulation

DR. MED. ELISÄNGELA WENZEL¹, DR. NORBERT LAUBE²,
M.SC. CHRISTOPH WILLE²

1 Privatpraxis Dr. Elisângela Wenzel,
Ästhetische
Dermatologie,
Dorfstraße 32a,
40667 Meerbusch

2 RegenLab SA,
Schweiz

EINFÜHRUNG

In einigen Diskussionsplattformen hält sich das Gerücht, dass plättchenreiches Plasma (PRP) aus mit Natriumcitrat antikoaguliertem Vollblut am Ort der Anwendung »häufig zu einem Jucken und Brennen«, also zu unerwünschten Nebenwirkungen, führen würde.

Was ist wahr an dieser gelegentlich erwähnten Behauptung? Warum wird diese besonders im Marktsegment der Ästhetischen Medizin geäußert? Weil dieser heißumworben ist ...? Oder, weil die natriumcitratbasierte Antikoagulation mit der z.B. über eine ACD-Stabilisatorlösung aus Citronensäure, Natriumcitrat und D-Glukose (»Acid-Citrate-Dextrose«) vermittelten verwechselt wird?

Im Folgenden wird versucht, die obigen Fragen etwas detaillierter zu beleuchten und zu beantworten.

WAS IST EIGENTLICH »JUCKEN« UND »BRENNEN«?

Eine Definition ist schwierig. Beide sensorischen Empfindungen erfüllen prinzipiell eine Warnfunktion vor einer akuten chemischen Reizwirkung einer Substanz oder einer mechanischen Irritation.

Betrachtet man a) Juckreiz als akute lokalisierte Missempfindung der Haut und b) Brennen als ein unangenehmes Wärmegefühl, so wird deutlich, dass beide Sensibilitätsstörungen auch immer deutlich subjektive Komponenten beinhalten.

Im dermatologischen Bereich nicht zu unterschätzen ist die objektiv hautreizende Wirkung mancher alkoholhaltiger Hautantiseptika (z.B. 70% 2-Propanol), welche zur lokalen Hautreinigung u.a. vor intradermalen oder subkutanen Injektionen verwendet werden. Der Hinweis »Den Augenkontakt vermeiden« sollte entsprechend beachtet werden und bei Eingriffen nahe der Augen auf alternative – alkoholfreie – Reinigungs-/Desinfektionsprodukte zurückgegriffen werden.

Machen wir es uns aber an dieser Stelle mit einer Antwort nicht allzu leicht und versuchen dem Verdacht, dass »die Citronensäure« im Antikoagulans für das gelegentlich berichtete Missempfinden bei der PRP-Anwendung verantwortlich sei, nachzugehen. Deshalb an dieser Stelle ein kurzer Exkurs in die »Chemie der wässrigen Lösung«.

SÄUREN

Obwohl nur ein Maß für den sauren bzw. basischen Charakter einer wässrigen Lösung und damit zudem von der Konzentration der Säure bzw. Base im Lösungsmittel abhängig, wird nicht selten zur Beschreibung der »Stärke« einer Säure oder Base der pH-Wert herangezogen – dies ist jedoch irreführend. Vielmehr wird die Stärke einer Säure bzw. Base durch den Wert ihrer Säurekonstanten pK_S bzw. Basenkonstanten pK_B charakterisiert, wobei $pK_S + pK_B = 14$. Bei mehrprotonigen Säuren weist jeder Dissoziationsschritt einen eigenen pK_S -Wert auf (**Tab. 1**).

CITRONENSÄURE (CS)

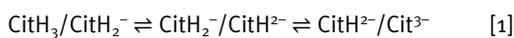
Eine Besonderheit der dreiprotonigen CS ($CitH_3$, $H_3C_6H_5O_7$) ist, dass die pK_S -Werte der drei Dissoziationsgleichgewichts-Systeme sehr dicht beieinander (**Tab. 1**) liegen, wodurch sie ein über einen weiten pH-Bereich wirksames dicht überlappendes und sprungfreies Puffersystem bildet, das aus drei gleichzeitig koexistierenden Gleichgewichten aus freier $CitH_3$ und den drei Citratanionen ($CitH_2^-$, $CitH^-$, Cit^{3-} ; alle drei Anionen bilden mit mono-

Tabelle 1

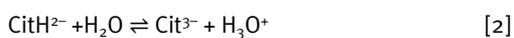
■ pK_S -Werte verschiedener im Körper natürlich vorkommender Säuren. Je niedriger der pK_S -Wert, desto stärker (protolysiert) ist die Säure. Physiologischer pH-Bereich von Blut: 7,36 – 7,44. * = Carboxylgruppe (–COOH).

Säure	Summenformel	pK_{S1}	pK_{S2}	pK_{S3}
Phosphorsäure	H_3PO_4	2,16	7,21	12,32
Citronensäure	$C_6H_8O_7$	3,13	4,76	6,40
Hyaluronsäure*	$(C_{14}H_{21}NO_{11})_n$	3,21	–	–
Kohlensäure	H_2CO_3	6,5	10,5	–
Wasser	H_2O	15,74	–	–

di- oder trivalenten Kationen Salze, die sogenannten Citrate, aus – u.a. die bekannteren Natriumcitrat, Kaliumcitrat, Calciumcitrat) besteht:



Im physiologischen pH-Bereich des Blutes können die Konzentrationen der Anionen CitH_3 und CitH_2^- bei der Berechnung des pH-Werts vernachlässigt werden, sodass die Betrachtung des Gleichgewichts:



hinreichend ist.

NATRIUMCITRATBASIERTE ANTIKOAGULATION

Die Blutgerinnung ist das Ergebnis einer komplexen Kette miteinander wechselwirkender und zeitlich aufeinander folgender Teilprozesse («Gerinnungskaskade»). Wird sie an einer Stelle unterbrochen, so kann der Prozess nicht vollständig ablaufen. Eine strategisch wichtige Teilreaktion ist die an der Schnittstelle von intrinsischem und extrinsischem Weg der Hämostase gelegenen Umwandlung von Prothrombin in Thrombin, die über Calciumionen, Ca^{2+} , vermittelt wird («Faktor IV»). Ein gezieltes Abfangen von plasmatischem Ca^{2+} unterbricht wirkungsvoll die Aktivierung der »Gemeinsamen Endstrecke« der Gerinnungskaskade, welche mit der Bildung eines stabilen Fibringerinnsels – einem 3D-Netzwerk, das im weiteren Verlauf der Heilung die Zellmigration und die Gewebeneubildung begünstigt [20] – endet.

Dabei bleibt das Gerinnungspotential des Reaktionsschritts Prothrombin \rightarrow Thrombin jedoch erhalten und kann z.B. durch Gabe von Ca^{2+} (z.B. Calciumgluconat 10% i.v.), aber auch durch z.B. Kontakt mit der interstitiellen Flüssigkeit ($[\text{Ca}^{2+}] \approx 1,25 \text{ mmol/l}$), jederzeit wieder aktiviert und damit der Gerinnungsprozess ausgelöst bzw. fortgeführt werden.

Durch Zugabe von autologem Thrombinserum kann die Koagulation direkt eingeleitet werden (Aktivierung der Reaktionskette Fibrinogen \rightarrow Fibrinmonomer \rightarrow Fibrinpolymer = stabiles Fibringerinnsel), um z.B. gezielt eine Fibrinmembran zu erzeugen.

Die strukturellen Eigenschaften des Citratmoleküls erlauben die stabile Bindung von Ca^{2+} -Ionen unter Ausbildung sogenannter Chelat-Komplexe (**Abb. 1**).

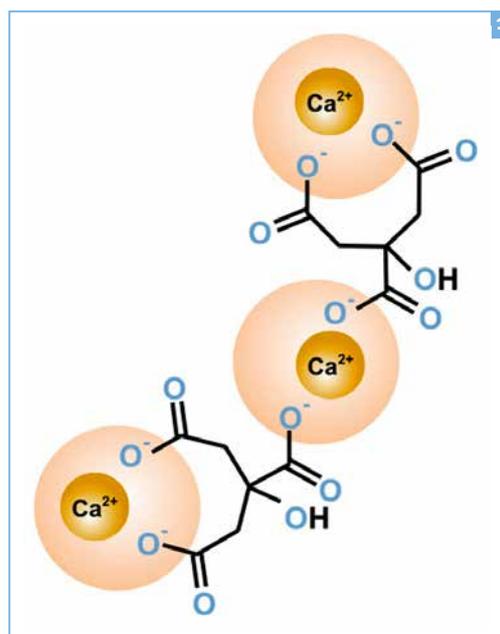


Abbildung 1

■ Bildung eines löslichen Calcium-Citrat-Chelatkomplexes bei $\text{pH} \approx 7,5$; zwei Citratmoleküle können bis zu drei Ca^{2+} -Ionen binden (Trinatriumdicitrat). Chelatkomplexe sind stabiler als entsprechende Komplexe einzähniger Liganden. Etwa 50% des im Blut befindlichen Calciums liegt als freies (= ionisiertes) Ca^{2+} vor.

Aufgrund dieser ausgezeichneten Eigenschaften werden im physiologischen pH-Bereich abgestimmte Na_3 -Citratlösungen zur Antikoagulation in verschiedensten labortechnischen und insbesondere klinischen Situationen routinemäßig eingesetzt. Das Konzentrationsverhältnis von Na_3 -Citrat-Dihydrat zu CS-Monohydrat bestimmt dabei den pH-Wert der resultierenden Lösung (s.u.).

Das klinische Einsatzspektrum von Citrat als Antikoagulans reicht, z.B., von der intravenösen Gabe im Rahmen einer therapeutischen Hämapherese [33, 34] über die regionale Antikoagulation bei der Durchführung intermittierender¹ und kontinuierlicher² Dialysen [1, 9, 26] bis hin zur Vorlage im Zentrifugenröhrchen zur Herstellung eines autologen plättchenreichen Plasmas (PRP) zur Reinjektion in das zu behandelnde Gewebe des Patienten.

Überschüssiges Citrat wird vor allem in der Leber, aber auch in Muskeln und in den Nieren im Citratzyklus metabolisiert [38].

Bei der Herstellung von Regen PRP® wird das Blut mit einer 4%-igen Na_3 -Citratlösung aus 96% w/v H_2O , 4% w/v Na_3 -Citrat Dihydrat und Citronensäure (*quantum satis*, q.s.) antikoaguliert; diese Lösung besteht aus Citrat und Na-Ionen und kann als Goldstandard für eine PRP-Antikoagulation angesehen werden [10, 13].

¹ Dauer im Allgemeinen zwischen 4 und 5 Stunden, 3- bis 4-mal die Woche [9].

² Geplante Dauer der Dialyse >24 Stunden [9].

³ Weitere Konzentrationsänderungen können im Plasma während der Koagulation beobachtet werden: u.a. sinkt die Glukosekonzentration während die Konzentrationen von z.B. Kalium, Laktat und Phosphat steigen.

⁴ Da eine effektive Gerinnungshemmung und Hämolysese prophylaxe bereits mit der Blutabnahme beginnen sollte, sind die Regenlab-Produkte so aufeinander abgestimmt, dass bei sachgerechter Verwendung u.a. ein möglichst scherkraft- und turbulenzarmes Einfließen des Blutes in das Zentrifugenröhrchen sichergestellt wird (z.B. anwendungsbezogen optimal gewählte Kombination aus größtmöglichem Kanülen-durchmesser und kürzestmöglicher Nadellänge) und die Gefahr einer Aktivierung des intrinsischen Gerinnungssystems durch Oberflächenkontakt effektiv reduziert wird (z.B. Zentrifugenröhrchen aus Borosilikat). Durch ein geringstmögliches Stauen bei der Blutabnahme werden die Präventionsmaßnahmen wirkungsvoll ergänzt.

⁵ Z.B. OECD-Testvorschrift 405, EU 8.5, Test am Auge von Albino-Kaninchen; tierversuchsfreier Vortest: HET-CAM-Test, Test am bebrüteten Hühnerei.

Durch die exakte Abstimmung von Konzentration und Volumen bleibt der pH-Wert im Regen PRP® im physiologischen pH-Bereich, wodurch ein durch Säurewirkung ausgelöster Brennreiz im Injektionsbereich faktisch ausgeschlossen werden kann.

Demgegenüber sind ACD-Lösungen (Acid-Citrate-Dextrose; Lösung aus CS + Na-Citrat + D-Glucose) als Antikoagulans- und Konservierungsmedium stark sauer (pH \approx 4,5 – 5) und können bei einem niedrigen Blut-ACD-Verhältnis (z.B. im ersten Moment der Blutabnahme) Blutbestandteile schädigen [23, 24]. Bei pH-Werten $<$ 6,4 bzw. $>$ 7,7 kann sich die Form der normalerweise diskoiden Erythrozyten (z.T. irreversibel) ändern (Erythrozyten \rightarrow Echinozyten \rightarrow Sphärozyten) [15, 19]. Erst nach Vermischen der Vorlage mit einem größeren Blutvolumen stellt sich ein pH-Wert \leq 7 ein. Beides, der unphysiologisch niedrige pH-Wert und die hohe Dextrosekonzentration (\rightarrow Osmolarität) könnten Auslöser von Schmerz-Nebenwirkungen im Zusammenhang einer ACD-PRP-Injektion sein [11, 13, 27].

NATRIUMCITRAT ZEIGT KEINEN EINFLUSS AUF THROMBOZYTEN-EIGENSCHAFTEN

Was in der Intensivmedizin als reversibles Antikoagulans alltäglich seine Tauglichkeit bestätigt, hat sich auch in Regen PRP® in unzähligen Anwendungen bewährt. Die klinische Evidenz für den erfolgreichen Einsatz beider mit einer Na₃-Citratlösung antikoagulierter Produkte ist über zahlreiche internationale peer-reviewed Publikationen in den verschiedensten medizinischen Fachgebieten bei Anwendungen zur Regenerationsförderung eindrucksvoll abgesichert [6, 14, 21, 28, 35]. Dies geht nur, wenn auch hier – wie bei der Dialyse überlebensnotwendig – die empfindliche Vitalität und Viabilität der Thrombozyten erhalten bleiben.

WARUM ANTIKOAGULATION BEI DER PRP-HERSTELLUNG?

Mindestens drei wichtige Aspekte sprechen für den Einsatz von citratantikoaguliertem PRP:

1) Führt man sich die Gleichung »Plasma = Serum + Fibrinogen« vor Augen, so wird sofort die Notwendigkeit der Vermeidung eines Koagulationsprozesses bei der PRP-Herstellung deutlich: Durch den Verbrauch z.B. von Fibrinogen im Verlauf der

Koagulation würde im ungünstigsten Fall statt eines PRP ein unphysiologisches »PRS« erhalten werden. Doch nicht nur die Konzentration des für das regenerative Potential im PRP so wichtigen Fibrinogens verringert sich³. Gleichzeitig werden für den Gerinnungsprozess und die Fibrinpolymerbildung Proteine – bereits in-vitro – irreversibel verbraucht, die auch eine Schlüsselfunktion bei der Förderung der Regenerationsprozesse, wie z.B. Zellmigration und Zellneubildung, übernehmen. Die beobachtete Wirkung eines solchen, an Wirkkomponenten verarmten, »PRP« ist folglich immer suboptimal.

2) Nur wenn eine schonende und zügige PRP-Aufbereitung garantiert werden kann, ist ein Verzicht auf eine Koagulation im Zentrifugenröhrchen »möglich«, ohne dass eine Blutgerinnung zwangsläufig einsetzen muss. Doch es ist zu bedenken, dass PRP hauptsächlich in der Arztpraxis hergestellt und eingesetzt wird. Auch bei einer guten Praxisorganisation sind hektische Phasen alltäglich. Die Gefahr, dass eine Blutprobe nicht optimal gehandhabt werden kann, ist gerade in solchen Situationen sehr hoch. Ein vorgelegtes Antikoagulans kann hier helfen, eine fachgerechte Präparation zu gewährleisten.

3) Im Moment der Injektion kann vom citratantikoaguliertem PRP interstitielles Ca²⁺ aufgenommen werden und die gehemmte Umwandlung von Prothrombin in Thrombin wieder einsetzen. Durch das an der Injektionsstelle koagulierende Regen PRP® können die von den Thrombozyten freigesetzten bioaktiven Stoffe – den Therapiererfolg begünstigend – sukzessive in die Umgebung diffundieren und am Injektionsort u.a. die Aktivität der freigesetzten Wachstumsfaktoren über einen längeren Zeitraum erhalten.

BERECHNUNG DES pH-WERTS EINER PUFFERLÖSUNG

Setzt man einer Lösung eine Puffersubstanz zu, wird erreicht, dass deren pH-Wert bei Zugabe einer Säure oder Base innerhalb bestimmter Grenzen konstant bleibt.

Ein »Puffer« ist die Kombination einer schwachen Säure oder Base und deren Salz. Wählt man bei der Herstellung eines Puffergemischs ein bestimmtes Mischungsverhältnis, der Komponenten, lässt sich der pH-Bereich der Lösung im Voraus festlegen.

Als mathematische Grundlage zu Berechnung des pH-Werts eines Puffersystems dient die Henderson-Hasselbalch-Gleichung [16, 30, 31], deren Grundlage das Massenwirkungsgesetz ist. Sie verknüpft den pK_S -Wert mit den Konzentrationen von Säure und Base des in der Lösung korrespondierenden Säure-Base-Paars ($HA + H_2O \rightleftharpoons A^- + H_3O^+$ bzw. $Säure + H_2O \rightleftharpoons H_3O^+ + Base$), (Gl. 1).

$$pH = pK_S + \log_{10} \frac{c(A^-)}{c(HA)} \quad [3]$$

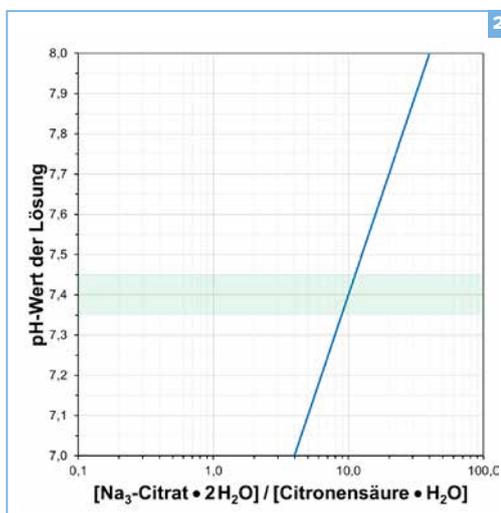
mit: $c(A^-)$ = Konzentration der Base und $c(HA)$ = Konzentration der Säure. Es wird deutlich, dass:

- der pH-Wert vor allem durch das Konzentrationsverhältnis beider Komponenten zueinander bestimmt wird,
- bei $c(HA) = c(A^-)$, d.h., wenn die Säure zu 50% dissoziiert ist, $pK_S = pH$, und
- durch Zugabe eines leicht löslichen Salzes der Säure kann $c(A^-)$ erhöht werden, wobei $c(HA)$ unverändert bleibt: der pH-Wert steigt und kann so passend eingestellt werden (vice versa).

Der pH-Wert einer Mischung aus Na_3 -Citrat und CS ergibt sich mit $pK_S = 6,40$ (Tab. 1) und Gleichung 1 zu:

$$pH = 6,40 + \log_{10} \frac{c(Cit^{3-})}{c(CitH^{2-})} \quad [4]$$

Die **Abbildung 2** zeigt den theoretischen Verlauf des pH-Werts einer Lösung aus Na_3 -Citrat-Dihydrat als Base (Cit^{3-}) und CS-Monohydrat ($CitH^{2-}$) in Abhängigkeit des Konzentrationsverhältnisses beider Komponenten in der Lösung.



Da auch das Volumenverhältnis von Blut zu vorgelegter Antikoagulanslösung Einfluss auf die Effektivität der Gerinnungshemmung und den resultierenden pH-Wert der antikoagulierten Probe auswirkt, ist das Volumen der Lösung exakt auf die Nennfüllmenge des Abnehmeröhrchens abgestimmt (Vakuumröhrchen sind hierbei eine große Hilfe). Nur bei einer korrekten Blutabnahme wird im Röhrchen also die gewünschte Wirkung erzielt; die Sinnhaftigkeit der Einhaltung der Vorgaben der Good Laboratory Practice (GLP) und Herstellerangaben wird offensichtlich⁴.

CITRATPUFFER AUCH IN AUGENTROPFEN

Die Augen sind wohl das gegenüber z.B. Allergenen, Partikeln, sowie Säuren und Basen empfindlichste Organ. Produkte, die für den Einsatz im Auge vorgesehen sind, müssen daher besonders auf ihre Verträglichkeit abgestimmt und die toxikologische Unbedenklichkeit durch zahlreiche Testverfahren validiert sein⁵. Unter anderem sollten alle Augentropfen, um das Auge nicht zu reizen, einen pH-Wert möglichst nah am mittleren pH-Wert der Tränenflüssigkeit von $\approx 7,4$ aufweisen; Lösungen mit pH 7,3 – 9,7 werden weitestgehend reizlos vertragen. Um in einer Lösung diesen pH-Wertbereich einzustellen und aufrecht zu erhalten, als auch um ggf. die Inhaltsstoffe gegenüber Zerfall zu stabilisieren, werden u.a. Citratpuffer eingesetzt⁶.

Diese lösen zunehmend die bisher eingesetzten Phosphatpuffer ab, deren Nebenwirkungspotential »Calcifizierungsprozesse« (i.e. Bildung von sich in die Cornea einlagernden schwerlöslichen und harten Ca-Phosphatkristallen \rightarrow Hydroxyapatit, $Ca_5[OH(PO_4)_3]$) beinhalten, welche – insbesondere bei bereits vorgeschädigter Hornhaut und häufiger Anwendung – zu (weiteren) Einbußen der Sehfähigkeit (dauerhafte Corneatrübung) führen.

Wenn im Zusammenhang mit der PRP-Herstellung von einer »Antikoagulation mit Citronensäure« gesprochen wird, so ist dies zumindest irreführend. Denn faktisch kommt das Salz der Säure, Na_3 -Citrat, zum Tragen⁷. Das der Na_3 -Citratlösung zugesetzte minimale Volumen an Citronensäure dient der pH-Werteinstellung in den physiologischen Bereich und der Ausbildung eines pH-Puffers (Gl. 4, Abb. 2).

⁶ Beim Arbeiten mit CS hingegen ist das Tragen einer Schutzbrille bzw. eines Augenschutzes obligatorisch; siehe entsprechende Gefahrenhinweise.

⁷ Ähnliches lässt sich zum Thema Hyaluronsäure anmerken, welche auf Grund ihrer hygroskopischen Eigenschaft in Augentropfen/Ophthalmika u.a. zur Viskositätssteigerung und Verbesserung der Gleiteigenschaften Verwendung findet. Auch hier kommt nicht die Säure sondern ihr Natriumsalz, Na-Hyaluronat [4], zum Einsatz.

Abbildung 2

■ Bildung eines löslichen Calcium-Citrat-Chelatkomplexes bei $pH \approx 7,5$; zwei Citratmoleküle können bis zu drei Ca^{2+} -Ionen binden (Trinatriumdicitrat). Chelatkomplexe sind stabiler als entsprechende Komplexe einzähniger Liganden. Etwa 50% des im Blut befindlichen Calciums liegt als freies (= ionisiertes) Ca^{2+} vor.

⁸ Für den laborwissenschaftlichen Einsatz zur Bestimmung bestimmter Blutparameter (z.B. Gerinnungsaktivität) können hingegen die durch eine Antikoagulation auf Basis unterschiedlicher Citratlösungen verursachten pH-Wertschwankungen signifikanten Einfluss nehmen [36], welche bei der Bewertung der Messergebnisse berücksichtigt müssen.

⁹ Siehe entsprechende Angaben in den Sicherheitshinweisen sämtlicher Hersteller.

Abbildung 3

■ Vergleich der Blut-pH-Werte von 37 Probanden (20 ♀, 39,3 a ± 11,9 a; 17 ♂, 38,1 a ± 13,5 a) mit den pH-Werten der jeweils aus ihrem citrat-antikoaguliertem Blut gewonnenen PRPs (Regen PRP®, RegenLab SA). Es wird deutlich, dass ein »säurebedingtes« Brennen bei PRP-pH-Werten $7,57 \leq \text{pH} \leq 7,80$ (MW/SD: 7,70/0,05) – auch im Auge – faktisch ausgeschlossen ist. Die statistisch signifikante (t-Test, $p < 0,05$) leichte pH-Werterhöhung des PRP-pH gegenüber dem initialen Blut-pH wirkt sich z.B. bei der Behandlung gestörter Wundheilungsprozesse u.a. durch die verstärkte Freisetzung von TGF- β [22] und die Aktivität der Alkalischen Phosphatase [37] günstig aus; aber auch die Knochenregeneration profitiert von einem alkalischen Milieu [12].

SCHLUSSFOLGERUNGEN

Es ist evident, dass eine sachgerecht zusammengesetzte Na_3 -Citratlösung zur Antikoagulation von Blut und Blutprodukten zur allogenen und autologen Reinfusion geeignet sind; dabei sind die potenziellen Nebenwirkungen überschaubar, umso mehr, wenn die Volumina klein sind.

Die wiederholt kolportierte Behauptung eines Antikoagulans-induzierten »Brennens« und »Juckens« hat eher, wie so oft bei »Mythen«, einen intentionalen Charakter – der Versuch, eine Behauptung so lange zu wiederholen, bis man diese nicht mehr als gemacht, sondern als »gegeben« ansieht.

Wenn es »brennt«, ist es nicht »die Citronensäure«, der pH-Wert der vorgelegten Na_3 -Citratlösung liegt zwischen 6,7 und 7,3. Diese Antikoagulanslösung wird zudem im Verhältnis 1:9 mit dem Blut gemischt und trifft dort zusätzlich auf die dem Blut eigenen pH-Puffer [32]: Kohlensäure-Bicarbonat-Puffer ($\text{CO}_2 + 2 \text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons \text{H}_2\text{CO}_3 + \text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons \text{H}_3\text{O}^+ + \text{HCO}_3^-$), Hämoglobin ($\text{Hb} \rightleftharpoons \text{H}^+ + \text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons \text{H}_3\text{O}^+ + \text{Hb}$), Proteinatpuffer (v.a. das Plasmaprotein Albumin), Phosphatpuffer ($\text{H}_2\text{PO}_4^- + \text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons \text{H}_3\text{O}^+ + \text{HPO}_4^{2-}$).

Diese Konstellation sorgt dafür, dass sich der pH-Wert im PRP (bezogen auf den klinischen Anwendungszweck⁸) nicht relevant von dem des Vollbluts unterscheidet (Abb. 3) und somit die physiologischen Bedingungen nahezu erhalten bleiben.

Treten im Zusammenhang mit einer PRP-Anwendung Hautreaktionen wie »Brennen«, »Jucken«, »Schwel-

lung« oder »Rötung« auf, handelt es sich dabei höchstwahrscheinlich um eine nachvollziehbare natürliche milde und passagere Reaktion der Haut auf die Injektionsverletzung. Viele Patienten empfinden die Behandlung weniger schmerzhaft, wenn diese mittels einer weniger traumatischen »stumpfen Kanüle« durchgeführt wird. Diese gilt zudem als sicherer, da bei ihrem Gebrauch ein Durchstechen von Gefäßen und Nerven deutlich unwahrscheinlicher ist.

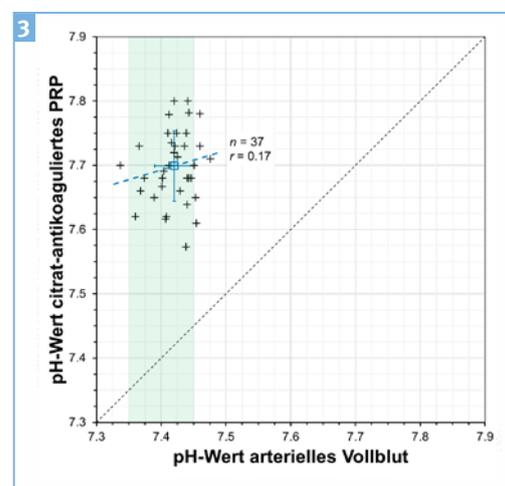
In der Regel wird eine PRP-Behandlung gut toleriert und ggf. auftretende Nebenwirkungen normalisieren sich in kürzester Zeit [2, 3, 7, 17, 18, 25, 29]; schwere oder andauernde Nebenwirkungen sind extrem selten⁹. In der klinischen Praxis lässt sich zumeist eine abnehmende Empfindlichkeit bei den jeweils nachfolgenden Sitzungen beobachten – ein möglicher Effekt einer Hautdickenzunahme als Folge der vorhergehend induzierten Kollagenbildung.

Der Gebrauch alkoholfreier Reinigungs-/Desinfektionsprodukte bei Eingriffen nahe der Augen ist obligat.

Das Behandlungsmuster, die individuelle Empfindlichkeiten der Patienten, die adjuvanten Maßnahmen und auch das situative Anwendergeschick tragen mit unterschiedlichen und wechselnden Anteilen zum Ausmaß möglicher Nebenwirkungen bei.

LITERATUR

1. Acute Kidney Injury Work Group. Kidney disease: improving global outcomes (KDIGO) KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int* 2012;2, Supplement 1:1-138.
2. Ahmed N.A., Mostafa O.M. Comparative study between: Carboxyltherapy, platelet-rich plasma, and tripolar radio-frequency, their efficacy and tolerability in striae distensae. *J Cosmet Dermatol* 2018 doi:10.1111/jocd.12685.
3. Alam M., et al. Effect of platelet-rich plasma injection for rejuvenation of photoaged facial skin: a randomized clinical trial. *JAMA Dermatol* 2018;154(12):1447-52.
4. Aragona P., et al. Long term treatment with sodium hyaluronate-containing artificial tears reduces ocular surface damage in patients with dry eye. *Br J Ophthalmol* 2002;86(2):181-4.
5. Atkins P.W., de Paula J.. *Kurzlehrbuch Physikalische Chemie*, 5. Aufl., Wiley-VCH, Weinheim, 2019.



Regen PRP®

Selbstverständlich
einsetzbar im
Bereich der
Augen.



Fotoquelle: insta_photos - stock.adobe.com

Die citrat-antikoagulierte „Lab-in-the-Tube“-
PRP-Aufbereitung in einem Schritt.



*For more
information
SCAN ME*



www.regenlab.de

regenlab® 

PRP® & CELL THERAPY SPECIALISTS

6. Berndt S., et al. Angiogenesis is differentially modulated by platelet-derived products. *Biomedicines* 2021;9(3):251.
7. Cameli N., et al. Autologous pure platelet-rich plasma dermal injections for facial skin rejuvenation: clinical, instrumental, and flow cytometry assessment. *Dermatol Surg* 2017;43(6):826-35.
8. Czeslik C., et al. *Basiswissen Physikalische Chemie*, 3. Aufl., Vieweg+Teubner, Wiesbaden, 2009.
9. Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (DGfN), Verband Deutscher Nierenzentren e.V. (VdN), Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie (GPN). *Dialysestandard. Ersterstellung 2016. Überarbeitete, aktualisierte Fassung vom 17.02.2022.*
10. doAmaral R.J., et al. Platelet-rich plasma obtained with different anticoagulants and their effect on platelet numbers and mesenchymal stromal cells behavior in vitro. *Stem Cells Int* 2016, 7414036.
11. Fitzpatrick J., et al. Analysis of platelet-rich plasma extraction. *Orthop J Sports Med* 2017;5:232596711667527.
12. Galow A.M., et al. Increased osteoblast viability at alkaline pH in vitro provides a new perspective on bone regeneration. *Biochem Biophys Rep* 2017 Feb 27;10:17-25.
13. Gorgu M., et al. Comparison of two anticoagulants for pain associated with platelet-rich plasma injections. *Aesthetic Plast Surg*. 2020;44:955-61.
14. Hegaze A.H., et al. Efficacy of platelet-rich plasma on pain and function in the treatment of knee osteoarthritis: A prospective cohort study. *Cureus* 2021;13(3): e13909
15. Henkelman S., et al. Is red blood cell rheology preserved during routine blood bank storage? *Transfusion* 2010;50:941-8.
16. Hills A.G. pH and the Henderson-Hasselbalch equation. *Am J Med* 1973;55(2):131-3.
17. Ibrahim Z.A., et al. 2015. Comparison between the efficacy and safety of platelet-rich plasma vs. microdermabrasion in the treatment of striae distensae: clinical and histopathological study. *J Cosmet Dermatol*. doi:10.1111/jocd.12160.
18. Jimenez Gomez N., et al. 2018. Autologous platelet-rich gel for facial Report rejuvenation and wrinkle amelioration: A pilot study. *J Cosmet Dermatol* doi:10.1111/jocd.12823.
19. Johnson R.M. pH effects on red cell deformability. *Blood Cells* 1985;11(2):317-21.
20. Knighton D.R., et al. Role of platelets and fibrin in the healing sequence: an in vivo study of angiogenesis and collagen synthesis. *Ann Surg* 1982;196:379-88.
21. Levoux J., et al. Platelets facilitate the wound-healing capability of mesenchymal stem cells by mitochondrial transfer and metabolic reprogramming. *Cell Metab* 2021;33(2):283-99.
22. Liu Y., et al. Fibroblast proliferation due to exposure to a platelet concentrate in vitro is pH dependent. *Wound Repair Regen* 2002;10(5):336-40.
23. Mayer K., et al. Spleen scanning using ACD-damaged red cells tagged with ⁵¹Cr. *J Nucl Med* 1970;11:455-8.
24. Mayer K., et al. Impairment of red cell viability by exposure to "excess" acid-citrate dextrose. *Blood* 1966;28:513-23.
25. Mehryan P., et al. 2014. Assessment of efficacy of platelet-rich plasma (PRP) on infraorbital dark circles and crow's feet wrinkles [Clinical Trial]. *J Cosmet Dermatol* 13(1):72-8.
26. Morgera S., et al. A safe citrate anticoagulation protocol with variable treatment efficacy and excellent control of the acid-base status. *Crit Care Med* 2009;37(6):2018-24.
27. Oneto P., et al. Anticoagulants interfere with the angiogenic and regenerative responses mediated by platelets. *Front Bioeng Biotechnol* 2020;8:223.
28. Palco M., et al. Short- and midterm comparison of platelet-rich plasma with hyaluronic acid versus leucocyte and platelet-rich plasma on pain and function to treat hip osteoarthritis. A retrospective study. *Gels* 2021;7(4):222.
29. Redaelli A., et al. Face and neck revitalization with platelet-rich plasma (PRP): clinical outcome in a series of 23 consecutively treated patients. *J Drugs Dermatol* 2010;9(5):466-72.
30. Severinghaus J.W., Astrup P.B. History of blood gas analysis. *Int Anesthesiol Clin* 1987;25(4):1-224.
31. Siggaard-Andersen O., et al. Measured and derived quantities with modern pH and blood gas equipment: calculation algorithms with 54 equations. *Scand J Clin Lab Invest* 1988 (Suppl. 189):7-15.
32. Silbernagl S., et al.; Taschenatlas Physiologie, 9. vollst. überarb. Aufl., Thieme-Verlag., Stuttgart, 2018.
33. Standard der Therapeutischen Apherese 2019. Hrsg. Deutsche Gesellschaft für Nephrologie e.V., Kommission Therapeutische Apherese der DGfN.
34. Strasser E. Therapeutische Apheresen. *Transfusionsmedizin* 2013; 3(3): 152-66.
35. Tawfik A.A., et al. Low-level laser versus platelet-rich plasma in treatment of alopecia areata: a randomized controlled intra-patient comparative study. *OAMJMS* 2022;10(B):420-7.
36. Töpfer G., et al. Einfluß der Citratkonzentration im Blutentnahmeröhrchen auf hämostaseologische Meßgrößen. *J Lab Med* 2001;25:162-8.
37. Wahlström O., et al. Variation of pH in lysed platelet concentrates influence proliferation and alkaline phosphatase activity in human osteoblast-like cells. *Platelets* 2007;18(2):113-8.
38. Wexler I.B., et al. The fate of citrate in erythroblastic infants treated with exchange transfusion. *J Clin Invest* 1949;28(3):474-81.



KONTAKT



Dr. rer. nat. habil. Norbert Laube
Regen Lab SA
En Budron B2
1052 Le Mont-sur-Lausanne, Schweiz
E-Mail: sekretariat@regenlab.com
www.regenlab.com



www.regenlab.de



PRP® & CELL THERAPY SPECIALISTS