

Ein Artikel aus dem Fachmagazin:

> BVOU Infobrief 03/2024 <

# „1 + 1 = 3“: Funktionale Versorgungen orthopädischer Verletzungen aus autologem Plättchenreichem Plasma (PRP)

Dr. med. Markus Eissele, Dr. Norbert Laube, Sarah Sehr

regenlab<sup>®</sup>



TISSUE  
ENGINEERING  
SPECIALISTS

Im  
gemeinsamen  
Dialog  
**RegenPRP™**  
verstehen.

# „1 + 1 = 3“: Funktionale Versorgungen orthopädischer Verletzungen aus autologem Plättchenreichem Plasma (PRP) und autologem Thrombinserum (ATS)

Wird einem nicht-antikoagulierten Plättchenreichem Plasma (PRP) Thrombinserum hinzugefügt, können Fibringele erzeugt werden.

Die Kombination von RegenPRP™ mit autologem Thrombinserum (RegenATS) ermöglicht die Herstellung vollständig autologer „3D-Bioscaffolds“; mit ihrem reproduzierbar zusammengesetzten thrombozytenreichem Zellprofil können sie, als (erythrozytenfreie und selektiv hochgradig an Neutrophilen Granulozyten verarmte) blutplasmareiche regenerationsfördernde Koagelfilme, -schichten, -membrane und -pfropfen mit hoher biologischer Aktivität, bei zahlreichen orthopädischen-unfallchirurgischen Indikationen Heilungsprozesse in Weich- und Hartgeweben nachhaltig anregen.

Die erzeugten Fibrinstrukturen ähneln mit ihrem Fasergeflecht der Extrazellulären Matrix und bieten eine physikalische, chemische und biologische Umgebung, welche den migrierenden Zellen während der Wundheilung die räumliche Orientierung erleichtern und damit die regelgerechte Geweberegeneration fördern soll. Gleichzeitig ermöglichen die physiologisch induzierten Biomatrizen den in ihr eingebetteten Blutplättchen eine langanhaltend aktive Abgabe von u.a. Wachstumsfaktoren sowie Chemo- und Zytokinen und begünstigen den Nährstofftransport.

Das Anwendungsspektrum für Kombinationen aus RegenPRP™ und RegenATS reicht von der präemptiven Applikation zur Unterstützung von Heilungsprozessen bis hin zur „Last-line“-Therapie auch bereits chronischer Wunden.

## Einleitung

Die klinisch etablierten Biopolymere des Fibrins bieten bei (u.a.) geeigneter Porengrößenverteilung und Permeabilität eine physikalische, chemische und biologische Umgebung, welche den Zellen während der Wundheilung die räumliche Orientierung erleichtern und damit die „regelgerechte“ Geweberegeneration fördern.

Wenn diese Strukturen mit PRP zusätzlich biomimetisch funktionalisiert werden,

- sind sie reich an den im Blutplasma gelösten essenziellen Zellnährstoffen, Hormonen, Proteinen, Fibrinogen und anderen Gerinnungsmolekülen und
- wirken als Depot („cell-scaffold“, „Biomatrix“) für die darin eingeschlossenen Thrombozyten (TZ), welche in diesem physiologischen Milieu über mehrere Tage hinweg biosynthetisch aktiv bleiben (Abb. 1).

Gleichzeitig wird

- das im „Speichermedium“ enthaltene PRP am Anwendungs-ort fixiert und
- durch die speziellen diffusiven Eigenschaften der Gelmatrix die Interaktionskinetik der in ihr befindlichen anabolen Wachstumsfaktoren sowie Chemo- und Zytokinen mit der (gesunden) Umgebung positiv beeinflusst.

## Der RegenLab®-Lösungsansatz

Durch eine am Herstellungsprotokoll orientierte („Please Respect the Protocol“) Kombination von reversibel antikoaguliertem (Na<sub>3</sub>-Citrat) und klinisch evidentem RegenPRP™ mit RegenATS werden auf physiologischem Weg vollständig autologe plastoelastische Koagelfilme, -schichten, -membrane und -pfropfen zur Wundbehandlung erzeugt (Abb. 2 und Merkkasten). Ihnen gemeinsam ist eine homogene, biologisch hochpotente Biomatrix, welche gleichzeitig mit RegenPRP™ (bzw. „RegenSerum“) gesättigt ist; dieses ist reproduzierbar reich an

- (von den vitalen und viablen Thrombozyten freigesetzten) patienteneigenen Wachstumsfaktoren, Chemo- und Zytokinen und
- den zahlreichen (u.a.) Nähr- und Eiweißstoffen aus dem mit dem PRP zurückgewonnenen Blutplasma.<sup>1</sup>

Im Wundgebiet schaffen die bioaktiven Substanzen ideale Voraussetzungen für, bzw. unterstützen, die (Wieder-)Herstellung eines physiologischen Milieus und kontrollieren u.a. die Chemotaxis, die Proliferation und die Differenzierung von Zellen, welche an der Moderation von Entzündungsprozessen, der Bildung von Granulationsgewebe, der Matrixsynthese und der Angiogenese beteiligt sind (u.a.: Endothelzellen, Epithel-

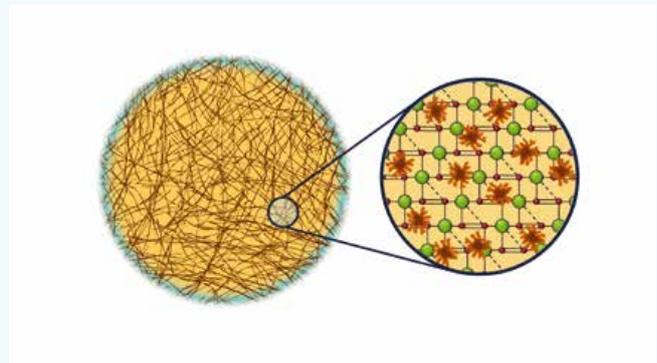


Abb. 1: Durch die Kombination von RegenPRP™ mit RegenATS wird das in ersterem gelöste Fibrinogen (Faktor I) in Fibrinmonomere gespalten und physiologisch ein natürlicher Koagulationsvorgang (→ plasmatische Gerinnung) ausgelöst. Es formt sich in kurzer Zeit (ca. 2–3 Minuten) ein gelförmiges Fibrinnetzwerk mit einer filzartigen 3D-Struktur aus Fibrinmolekülen (grün-rot-grün), welche u.a. über Disulfidbrücken (=) miteinander verbunden sind. Durch die Wirkung des Gerinnungsfaktors XIIIa entstehen Quervernetzungen (---), die ein komplexes 3D-Geflecht ausbilden lassen („cross-linked mesh“). In den Zwischenräumen des erythrozytenfreien Fibrinclots befindet sich ein an (anabol wirkenden) Thrombozyten reiches und gleichzeitig konsequent selektiv an (katabol wirkenden) Neutrophilen Granulozyten angereichertes RegenPRP™ (bzw. „RegenSerum“) mit einem hohen regenerativen Netto-Potential. Die Interaktionskinetik der an die Umgebung freigesetzten bioaktiven Substanzen wird durch die Depotwirkung der Fibrinnetzwerks positiv beeinflusst.

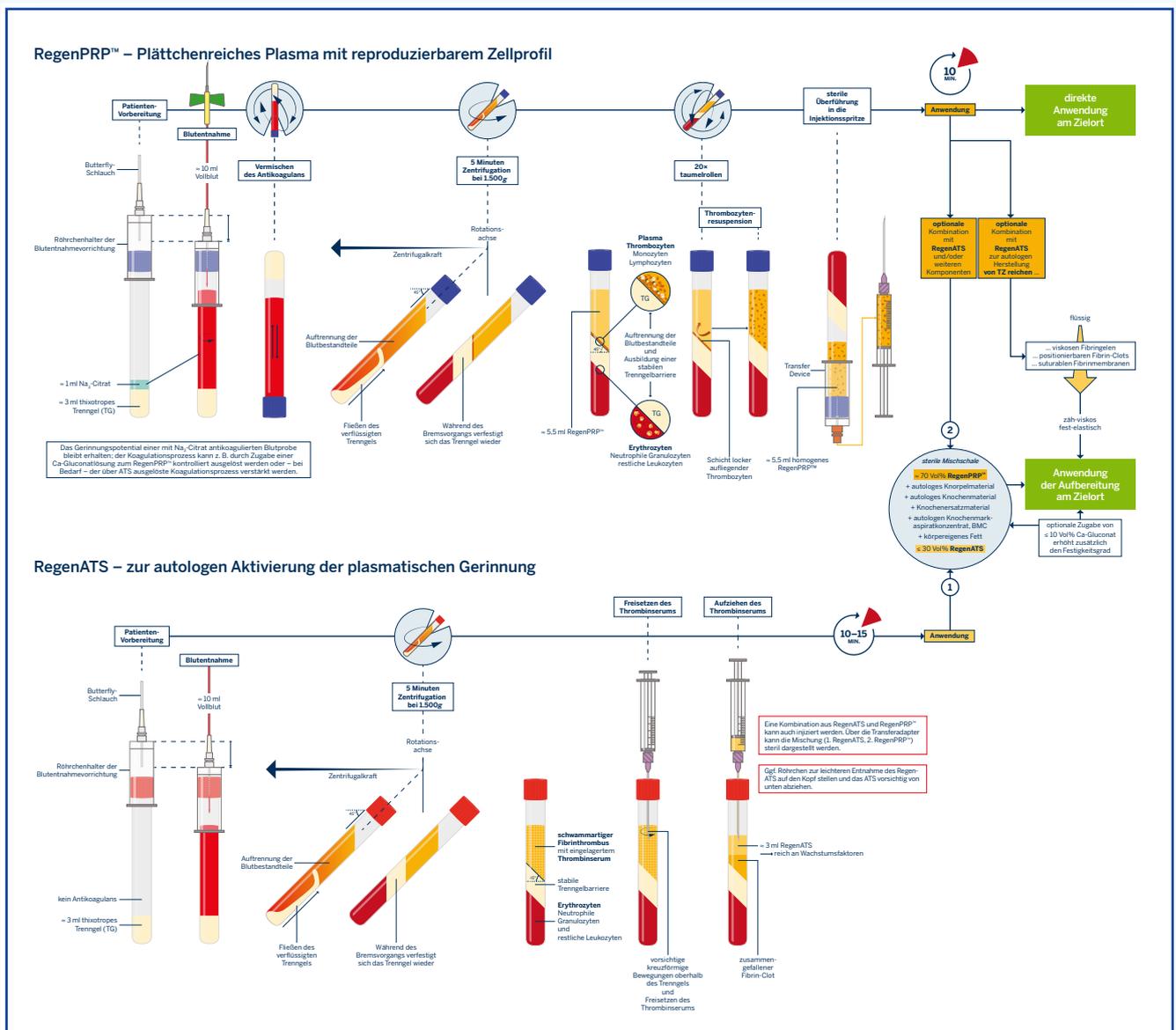


Abb. 2: Die RegenLab®-Trenngeltechnologie ermöglicht innerhalb weniger Minuten die einfache und regulatorisch einwandfreie Aufbereitung von RegenPRP™ und RegenATS. Die praktische Herstellung von RegenPRP™-beladenen autologen Fibrinnetzwerken erfolgt in wenigen, logisch aufeinander aufbauenden und jeweils einfach durchzuführenden Arbeitsschritten. Wichtig ist dabei, dass sämtliche Prozeduren unter Einhaltung steriler Kautelen erfolgen. Für die Behandlung bestimmter klinischer Situationen können die Ausgangssubstanzen zusätzlich mit autologen, allogenen, xenogenen oder alloplastischen Materialien kombiniert werden.<sup>2</sup>

zellen, Fibroblasten, Muskelzellen, Nervenzellen, Osteoblasten). Der gezielte Einsatz eines natürlichen und komplex strukturierter 3D-Fibrinnetzwerks als „Biomaterial mit biologischer Funktion“ ist eng an die Strategien des („fibrin-scaffold“-basierten) Tissue Engineering angelehnt; die Porendurchmesser und -verteilungen sowie Permeabilitäten begünstigen und regulieren (u.a.) den diffusiven Nährstofftransport und das Einwachsen von Zellen, was zu einer verbesserten räumlich-zeitlichen Regulierung der (Defekt-)Wundheilung führt.

- 1 Anders als bei einer Gerinnungsauslösung ausschließlich mit Lösungen von Ca-Gluconat (bzw. -Glukonat) oder -Chlorid, werden bei Verwendung von RegenATS auch die im Blutserum gelösten Nährstoffe in das thrombozytenreiche „Wundgel“ überführt.
- 2 Diese Abbildung ist Teil einer repräsentativen Lehrtafel zum Thema „PRP“, welche Sie bei der RegenLab GmbH (support-de@regenlab.com) gerne bestellen können.

### Variable Herstellungstechniken eröffnen ein breites klinisches Anwendungsspektrum – weit jenseits eines „Fibrinklebers“

Entsprechend dem Einsatzzweck bzw. den Anforderungen des Einsatzortes kann die Zähigkeit der auch anti-inflammatorisch wirkenden Biomatrix über das frei wählbare Mischungsverhältnis der dünnflüssigen Ausgangskomponenten eingestellt werden – von moderat-viskos zu einem leicht formbaren zähviskos-festen Gel-Clot oder bis hin zu einer weichen und strukturstabilen, schneid- sowie nähbaren Membran; jeweils mit ausgezeichneten natürlichen Hafteigenschaften auf Hart- und Weichgeweben (Abb. 3).

Ob vor der Anwendung in-vitro oder erst in-situ am Anwendungsort zusammengeführt: Mit den variabel viskos aufbereiteten Fibrin-Gewebestrukturen aus biologisch hochpotentem RegenPRP™ und RegenATS eröffnet sich ein breites,



Abb. 3: RegenPRP™ und RegenATS: richtig kombiniert bilden sich leicht formbare, mit RegenPRP™ (bzw. „RegenSerum“) gesättigte, Fibringerinsel. Die unter Ausnutzung natürlich-biologischer Prozesse hergestellten zähviskosen, clot- oder membranartigen Applikationsformen eröffnen zahlreiche Anwendungsmöglichkeiten („RegenGel“, „RegenClot“, „RegenMembran“).

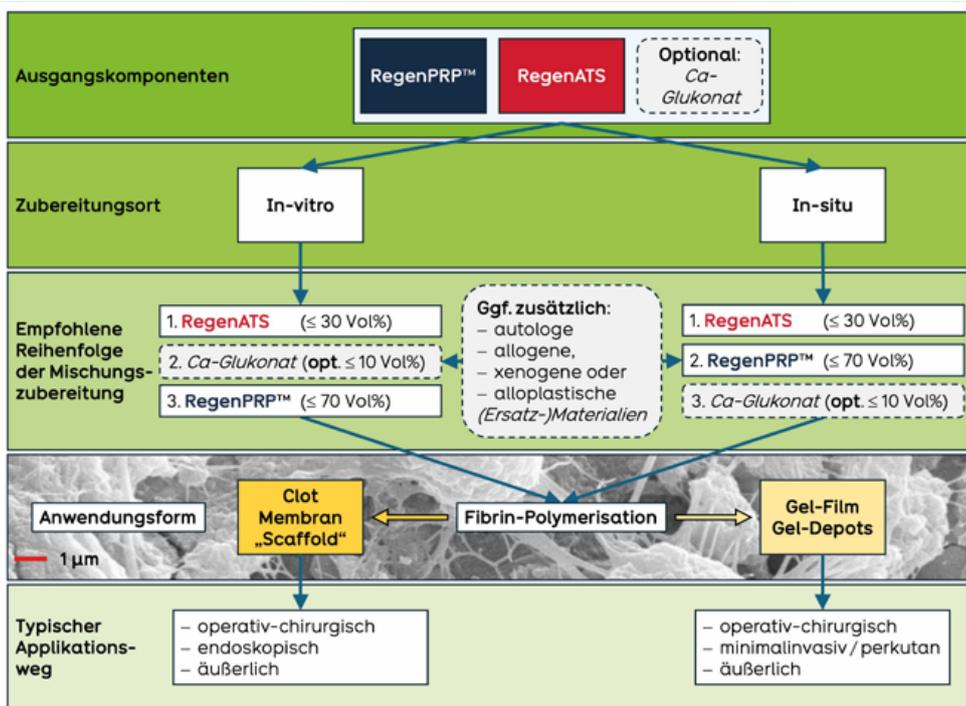


Abb. 4: Die zielgerichtet lokale Applikation der RegenPRP™-RegenATS-Koagele wird durch die vielfältigen In-vitro- und In-vivo-Herstellungstechniken sowie die in weitem Bereich freie Formgebung des – im Gegensatz zu vielen anderen Aufbereitungen (z. B. prinzipiell bei der Herstellung eines „Plättchenreichen Fibrin-Clots“, PRF) – homogenen und thrombozytenreichen abgereicherten Gerinnsels erleichtert. So können die unterschiedlichsten Wundsituationen individuell therapeutisch adressiert werden.

weit über ein reines „(Ver-)Kleben mit Fibrin“ hinausgehendes, Spektrum an individuellen Applikationsstrategien in der konservativen und chirurgischen Medizin (Abb. 4).

Insbesondere in den Bereichen der Regenerativen Muskuloskelettalen Medizin bieten sich zahlreiche klinische Anwendungsmöglichkeiten zur autologen adjuvanten Therapie von primären und sekundären Wundheilungsprozessen in Weich- und Hartgeweben. Die Bandbreite reicht z. B. von der präemptiven oder prophylaktischen intra-/post-operativen Versorgung chirurgischer Nähte über die Augmentation tiefer bzw. ausgeprägter Wundhöhlungen und der konservativen Behandlung von Muskelverletzungen bis hin zur Therapie bereits chronischer Wunden. Dies immer mit intrinsisch niedrigem Nebenwirkungsrisiko.

**Abgrenzung zu reinen Fibrinklebern**

Fibrinkleber werden aus zwei physiologischen Komponenten der natürlichen Blutgerinnung zusammengesetzt, welche im Moment ihrer Mischung (kontrolliert) ein Blutgerinnsel bilden. Sie dienen der Verbindung von Wundrändern oder Geweben, was ihnen ein breites Anwendungsspektrum eröffnet: von der Verklebung von Wundrändern über die Sicherung problematischer Nähte bis hin zu Maßnahmen zur Stillung schlecht zugänglicher komplizierter Blutungen innerer Organe. Sie können gezielt punktuell – auch endoskopisch – appliziert werden und wirken schnell und zuverlässig.

Aufgrund des nicht-autologen Ursprung bestehen jedoch bei einigen Fibrinkleberbestandteilen (z. B. bei aus humanem Blutplasmaspender gewonnenem Fibrinogen und Faktor XIII sowie dem aus bovinem Lungengewebe stammenden Aprotinin),

**Wir empfehlen ...**

... für die Anfertigung eines plastisch form- und leicht im Bereich einer Wunde platzierbaren, thrombozytenreichen Gerinnsels/Clots, eine Mischung aus  $\geq 70$  Vol% RegenPRP™,  $\geq 30$  Vol% RegenATS, und (optional zur Kontrolle bzw. Beschleunigung der Aushärtung, z.B. um die Membran oder den Clot stärker an Ort und Stelle zu fixieren)  $\leq 10$  Vol% Ca-Gluconat ( $\rightarrow$  Ca<sup>2+</sup>-Ionen, „Faktor IV“; hier in als 10%ige injizierbare Lösung).

Nach der sachgerechten Aufbereitung der Blutprodukte RegenPRP™ und RegenATS werden diese in die Applikationsspritzen überführt; für die Dosierung des Ca-Gluconats eignet sich z.B. eine Insulinspritze.



Als Faustregeln für den Praxisalltag haben sich folgende Vorgehensweisen unter sterilen Kautelen bewährt:

- 1) Bei einem Verzicht des Einsatzes von Ca-Gluconat – oder wenn dieses nicht zur Verfügung steht – werden  $x$  ml RegenATS mit  $3x$  ml RegenPRP™ vermischt (bzw. RegenATS : RegenPRP™ = 1 : 3).
- 2) Bei einer zusätzlichen Verwendung von Ca-Gluconat gilt: Eine Mischung aus  $x$  ml RegenATS und  $0,5x$  ml Ca-Gluconat wird mit  $5x$  ml RegenPRP™ kombiniert (bzw. RegenATS : Ca-Gluconat : RegenPRP™ = 1 : 0,5 : 5).

**Merkkasten**

wenn auch mit geringer Wahrscheinlichkeit, Infektionsrisiken (Hepatitis B oder HIV) sowie das Risiko von allergischen Reaktionen (körperfremde Eiweiße  $\rightarrow$  Gerinnungsfaktoren).

Demgegenüber dient die aus RegenPRP™ + RegenATS hergestellte Fibrinmatrix nicht primär als „wundversiegelnder Klebstoff“; vielmehr stellt das erhaltene Biopolymer ein vollständig autologes, plasma- und thrombozytenbeladenes „Wirkstoff-Träger-System“ ( $\rightarrow$  autologes „Blood Tissue Engineering“) mit hohem bioaktiven Potential dar.

**Zusammenfassung**

Die Fibrin-Gewebestrukturen eignen sich – im direkten Vergleich zur Anwendung von flüssigem RegenPRP™ – nicht nur zur „Verankerung“ eines relativ großen PRP-Volumens in den Bereich der Läsion, sondern es wird in jeder klinischen Situation die Heilung durch die kontrolliert-verzögerte Freisetzung der körpereigenen entzündungslindernden und regenerationsfördernden Substanzen aus dem Fibrin-Scaffold gefördert ( $\rightarrow$  Depotwirkung). Der homogen im Fibringel verteilte „Wachstumsfaktor-Cocktail“ von PDGF (Platelet Derived

Growth Factor) zur Ingangsetzung der Wundheilung bis hin zu FGF2 (Fibroblast Growth Factor), u.a. zur Förderung der Reepithelisierung, deckt dabei jede Phase des Heilungsprozesses ab.

Anders als bei reinen Fibrinklebern stehen bei der Applikation von RegenPRP™-RegenATS-Komposita, weniger (ver-)klebende oder blutstillende Reaktionen im Vordergrund, sondern vielmehr die durch die patienteneigenen bioaktiven Inhaltsstoffe ausgelösten Wechselwirkungen, welche u.a. die für eine gesteigerte Geweberegeneration und Angiogenese wichtigen Prozesse der Zelladhäsion, -migration und -protrusion begünstigen oder helfen, deren gestörte Abfolge im Heilungsprozess zu rekoordinieren.

Literatur auf Anfrage bei der RegenLab GmbH.

**Ansprechpartner:** Für Ihre Fragen und Anmerkungen sowie für weitere Informationen stehen wir Ihnen gerne zur Verfügung. Bitte nehmen Sie mit uns über unsere Internetpräsenz <https://www.regenlab.de> oder über [support-de@regenlab.com](mailto:support-de@regenlab.com) Kontakt auf.

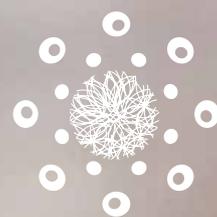


**Dr. med. Markus Eissele**  
FA für Orthopädie  
Orthopädische Praxis Penzberg  
Im Thal 5  
82377 Penzberg

**Sarah Sehr**  
Product Application  
Specialist  
„Orthobiologicals“  
RegenLab GmbH

**Dr. rer. nat. habil. Norbert Laube**  
Korrespondenz  
RegenLab GmbH  
Hopfenstraße 8  
D-80335 München  
E-Mail: [support-de@regenlab.com](mailto:support-de@regenlab.com)

Durchbrechen  
Sie den  
Teufelskreis  
der Kniearthrose



# CELLULAR MATRIX®

Die exklusive kombinierte  
PRP & Hyaluronsäure-Technologie  
bekannt als Hybrid-Arthrose-Therapie

Mehr  
Informationen



[regenlab.de/kniearthrose/](https://regenlab.de/kniearthrose/)



Cellular Matrix®  
A-CP-HA

regenlab®



TISSUE  
ENGINEERING  
SPECIALISTS



[www.regenlab.de](http://www.regenlab.de)

regenlab<sup>®</sup>



TISSUE  
ENGINEERING  
SPECIALISTS<sup>™</sup>