

Schlüssel zur Herstellung von Plättchenreichem Plasma für die erfolgreiche und anhaltende Reaktivierung verlangsamer Prozesse der Hautheilung und -regeneration

NORBERT LAUBE¹ UND CHRISTOPH WILLE¹

1 Regen Lab SA

Der Wunsch, das Altern aufzuhalten, gar umzukehren, ist wohl so alt, wie die Menschheit selbst. „Schönheitselixiere“ aus altägyptischen Gräbern und biblische Mythen zeugen von der Sehnsucht nach einem „Jungbrunnen“ als Quelle ewiger Jugend. Anders als in der Vergangenheit, sind heute die Grenzen des potentiell Möglichen bekannt. Sie sind näher, als von Vielen erhofft – doch noch nicht ausgeschöpft. Seit ca. 25 Jahren hat sich plättchenreiches Plasma (PRP) zur autologen Re-Injektion – ein herstellungserlaubnisfreies Arzneimittel [1] – in der Regenerativen Medizin als sinnvolle Option zur Therapie gestörter Heilungsprozesse etabliert und erfährt in der wissenschaftlichen Diskussion zunehmend breite Akzeptanz. Auch in der Ästhetischen Dermatologie wird das Potential von PRP erkannt. Es wird heute u.a. in der Behandlung von entstellendem Narbengewebe und zur gezielten Korrektur von z.B. Symptomen unnatürlicher Hautalterung eingesetzt.

In diesem Beitrag möchten wir an drei zentralen Hypothesen aufzeigen, wie dies erfolgreich mit PRP erreicht werden kann.

1. NOTWENDIGKEIT DER EINFÜHRUNG EINER VERBINDLICHEN NOMENKLATUR

Obwohl der Einsatz von PRP bei den unterschiedlichsten Indikationen zahlreiche klinisch evidente Erfolge zeigt, kommt es ebenso zu kritischen Stimmen, die berechtigt auf einige Studienergebnisse mit geringen Signifikanz- und Evidenzniveaus verweisen. Bei genauerer Betrachtung zeigt sich oftmals, dass, mangels verbindlicher Definition von „PRP“, unterschiedliche Zellprofile zur Anwendung gekommen sind – es wurden Äpfel mit Birnen verglichen.

2. NOTWENDIGKEIT DER ETABLIERUNG STANDARDISierter HERSTELLUNGSTECHNIKEN

Betrachtet man die am Markt befindlichen Systeme zur PRP-Herstellung, so fällt die Vielfalt an Herstel-

lungstechniken und -protokollen auf. Es ist naheliegend, dass die darauf basierenden PRP-Präparate auch unterschiedliche Zellprofile aufweisen. Die Bereitstellung von standardisierten Herstellungstechniken, hilft, die klinische Ausgangslagen zu verbessern.

3. NOTWENDIGKEIT EINER ANWENDERUNABHÄNGIG REPRODUZIERBAREN PRP-QUALITÄT

Bei einigen Herstellungstechniken schwankt die Zusammensetzung des im PRP enthaltenen Zellprofils zusätzlich unsystematisch in Abhängigkeit vom Anwendergeschick. Um jedoch verlässlich reproduzierbare PRP-Qualitäten zu erhalten, muss die eingesetzte Technik so gestaltet sein, dass das Ergebnis möglichst von der situativen Geschicklichkeit der Nutzer unabhängig ist.

Aus diesen Hypothesen lassen sich drei Forderungen ableiten:

- Wir müssen wissen, worüber wir reden.
- Wir müssen wissen, wie wir vorgehen.
- Wir müssen wissen, was wir injizieren.

ZAHLEICHE FALLSTRICKE AUF DEM WEG VOM VOLLBLUT ZUM PRP

Alle am Markt befindlichen Systeme zur PRP-Herstellung nutzen eine Zentrifuge zur räumlichen Auftrennung der Blutbestandteile. Nach der Blutzentrifugation befindet sich das Blutplasma (≈ 55 Vol%) oberhalb der korpuskulären Blutbestandteile aus Erythro- (≈ 43 Vol%), Leuko- und Thrombozyten ($\Sigma \approx 2$ Vol%).

Während sich die Erythrozyten (EZ) aufgrund der Dichteverhältnisse klar abscheiden, befinden sich die übrigen Partikel in einem auf den EZ aufliegendem schmalen, in sich stratifizierten, Saum – dem „Buffy Coat“. Die einzelnen, z.T. interkalierenden, Laminae beinhalten sämtliche Arten von Leukozyten (LZ) [2] und die Thrombozyten (TZ), jeweils in allen

Entwicklungsstadien. Für ein optimales PRP ist es sinnvoll, die anabol wirkenden Thrombozyten [3] zusammen mit dem Plasma [4] möglichst quantitativ und sortenrein von den übrigen Blutbestandteilen, insbesondere den proinflammatorisch wirkenden Neutrophilen Granulozyten (≈ 62 Vol% der LZ), abzutrennen und aufzukonzrieren – ohne dabei die Zellvitalität und -viabilität zu beeinträchtigen. Dies ist jedoch schwierig, da sich die im „Buffy Coat“ befindlichen Partikelarten u.a. aufgrund der nahezu identischen Dichtewerte nur aufwändig voneinander trennen lassen.

Ein händisches Aspirieren verlangt eine hohe Geschicklichkeit. Zusätzlich besteht durch das offene System ein hohes Kontaminationsrisiko, weshalb diese Methode als obsolet gelten sollte.

Viele Hersteller greifen auf verschiedene mechanische oder mechano-optische Trennverfahren zurück, welche nach erfolgter Zentrifugation in einer Art Zwischenschritt den Buffy Coat mitsamt dem Plasma von den übrigen Blutbestandteilen separieren sollen. Dabei tendieren diese Methoden dazu, den Trennvorgang eher „konservativ“ frühzeitig abbrechen, um eine Verunreinigung durch EZ und LZ zu reduzieren. Ansonsten besteht die Gefahr, bei einer nominell hohen TZ-Rückgewinnung auch einen hohen Anteil antagonistisch wirkender Granulozyten in das PRP zu überführen – der therapeutische Nettoeffekt solcher PRPs stellt sich dadurch nicht selten als niedrig heraus.

Die Verwendung eines Antikoagulans sorgt dafür, dass das Blutplasma nicht durch einsetzende Gerinnungsprozesse zu Serum degeneriert wird – wichtig, wenn man PRP und nicht ein „Platelet-rich Serum“ herstellen möchte.

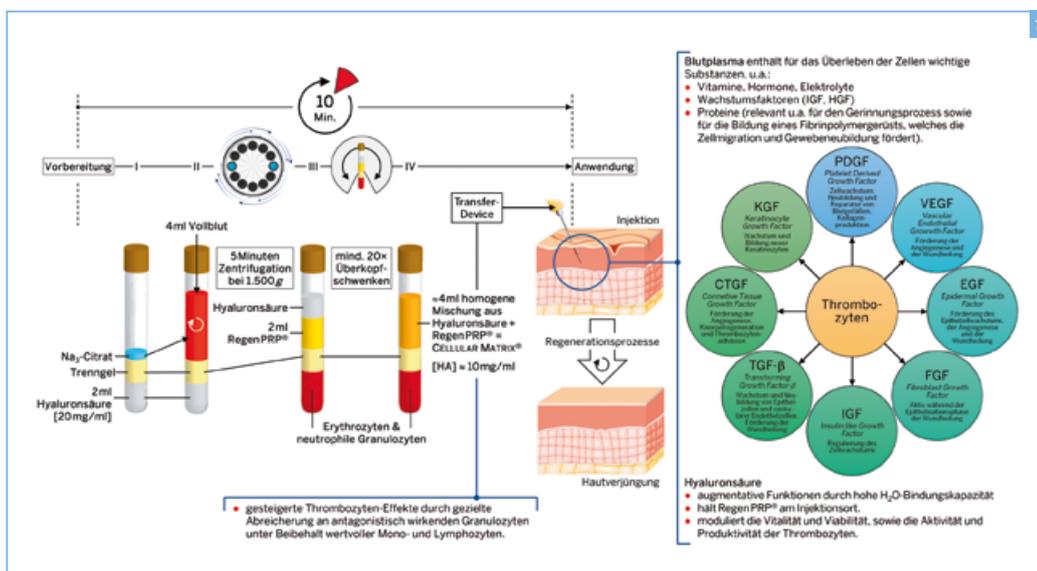
DIE PATENTIERTE REGENLAB-TRENNGELTECHNOLOGIE ERFÜLLT DIE AUS DEN HYPOTHESEN ABGELEITETEN FORDERUNGEN

Der Einsatz eines im Zentrifugenröhrchen vorgelegten chemisch inerten und biologisch inaktiven thixotropen Trenngels ermöglicht hingegen nicht nur die unspezifische Abtrennung von Plasma und Buffy Coat. Durch eine perfekt abgestimmte Dichte schiebt sich das sich nur während der Zentrifugation verflüssigende Trenngel so zwischen die Leukozyten, dass sich am Ende der Zentrifugation die Mono- sowie Lymphozyten oberhalb und die proinflammatorischen Neutrophilen Granulozyten nahezu quantitativ unterhalb des wieder verfestigten Gels befinden. Da die Separation gegenüber äußeren Einflüssen unempfindlich ist, kann das Regen PRP® – nach Resuspension der auf dem Trenngel aufliegenden TZ – problemlos und sicher dem Zentrifugenröhrchen entnommen werden.

Gegenüber anderen Trennmethoden stellt das RegenLab-Verfahren in einem physikalischen „Zwangsprozess“ die gezielte Separierung eines

Abbildung 1

■ In einem Schritt zu einer perfekten Kombination aus Regen PRP® und HA. In einem geschlossenen System wird Regen PRP® mittels eines Trenngelverfahrens hergestellt und trifft nach der Zentrifugation auf die im Röhrchen vorgelegte HA. Durch sachttes Schwenken wird diese mit dem PRP homogenisiert. Mit einem zum Medizinprodukt gehörigen Transfer-Device kann die Mischung steril in die Injektionsspritze überführt werden, weshalb Cellular Matrix® besonders gerne im OP-Setting eingesetzt wird. Die perfekt auf den Einsatzzweck abgestimmte reversible Antikoagulation mit Natriumcitrat führt dazu, dass durch das im Moment der Injektion vom PRP aufgenommene interstitielle Ca^{2+} die durch die Antikoagulation zuvor gehemmte Umwandlung von Prothrombin in Thrombin wieder einsetzen kann. Durch das an der Injektionsstelle depotbildend koagulierende Regen PRP® kommt es zu einer den Therapieerfolg begünstigenden prolongierten Abgabe der von den Thrombozyten freigesetzten anabolen Wirkstoffe in die Umgebung des Injektionsorts.





hochpotenten PRP's aus Plasma und zweckmäßig teilweise voraktivierten Thrombozyten sicher – ohne relevante Beimengung therapieerfolgsmindernder antagonistischer Granulozyten.

Cellular Matrix® – EINE KONSEQUENTE ERWEITERUNG VON REGEN PRP®

Regen PRP® kann auch als Grundlage für die Präparation weiterer Applikationen dienen, z.B. in Kombination mit Hyaluronsäure (HA).

Aufgrund ihrer linearen Struktur, variablen Molekulargewichte und 3D-Sekundärstrukturen weist die HA unterschiedliche physikochemische Eigenschaften auf; als Biopolymer übernimmt sie im Körper verschiedene komplexe Funktionen. Diese vielfältigen Eigenschaften machen exogene HA für den Einsatz als bioaktiven Wirkstoff bzw. »biokompatiblen resorbierbaren biochemischen Gerüstbaustein« für ein breites Spektrum medizinischer Anwendungen interessant.

Dabei wird die Notwendigkeit einer jeweils auf den Einsatzzweck angepassten Molekülstruktur deutlich. In Verbindung mit Regen PRP® bildet eine durch bakterielle Fermentation hergestellte hochreine [5] und sorgsam auf die Bedürfnisse abgestimmte HA ein synergistisches Duo zur Behandlung verschiedenster Indikationen, z.B. Hautoberflächenregeneration und Mesotherapie – die Cellular Matrix®. Sie kommt u.a. dort zum Einsatz, wo die Hautqualität und zelluläre Regeneration sowie das Erscheinungs-

bild des Gesichts auf natürliche Art gefördert werden soll.

Cellular Matrix® ist eine in einem geschlossenen System der Medizinprodukteklasse III [6] hergestellte Mischung aus Regen PRP® und nicht-quervernetzter Hyaluronsäure; die HA ist als Teil des zugelassenen Medizinprodukts bereits im System vorgelegt, so dass sich im Endprodukt ein Volumenverhältnis von 1:1 ergibt (**Abb. 1**) [7]. Derart wird, bei geringem Nebenwirkungsrisiko, das biologische Potential eines synergistischen Zusammenwirkens beider Komponenten in den Behandlungsbereichen Prophylaxe, Optimierung und Regeneration bestmöglich eröffnet [8]. Die niedrige Viskosität von Cellular Matrix® erlaubt die Verwendung von Injektionskanülen mit Durchmessern von 30 G und gewährleistet bei allen Applikationstechniken eine geringe Schmerzbelastung des Patienten sowie eine hohe Anwendungssicherheit. Bei Regen PRP® und Cellular Matrix® wird das Blut – so wie es z.B. bei den kontinuierlichen Verfahren der intermittierenden Dialyse mit regionaler Antikoagulation Stand der Technik ist – mit einer Na₃-Citrat-Lösung antikoaguliert. Durch die exakte Abstimmung von Konzentration und Volumen bleibt der pH-Wert im PRP im physiologischen pH-Bereich, wodurch ein hierdurch ausgelöster Brennreiz im Injektionsbereich faktisch ausgeschlossen werden kann.

SCHLUSSFOLGERUNG

Nur mit standardisiert und vom Anwendergeschick unabhängig herstellbaren PRP-Präparaten lassen sich Ergebnisse und Aussagen mit hohem Vertrauens- und Evidenzlevel realisieren. Auf dem Weg zu diesem Ziel hat die RegenLab SA Pionierarbeit geleistet, denn die auf den berechtigten Hypothesen basierenden Forderungen werden durch das RegenLab-Verfahren schon jetzt erfüllt.

Es wird deutlich, dass das mit dem Cellular Matrix®-Herstellungsverfahren immer ein Produkt mit gleichbleibend hoher Qualität erhalten wird; unabhängig vom Anwender.

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

LITERATUR

1. Bei PRP handelt es sich grundsätzlich um ein herstellungserlaubnisfreies Arzneimittel i.S.d. § 2 Abs. 1 AMG. PRP ist darüber hinaus eine Blutzubereitung i.S.v. § 4 Abs. 2 AMG bzw. ein Blutprodukt i.S.v. § 2 TFG.
2. Mono-, Lympho- und Granulozyten
3. u.a. Freisetzung von Wachstumsfaktoren sowie von Zyto- und Chemokinen (s.a. Abb. 1)
4. u.a. hohe Konzentrationen an Fibrinogen und anderen Gerinnungsmolekülen sowie essenziellen Zellnährstoffen; zahlreiche bioaktive Moleküle
5. nicht allergen, nicht immunogen und nicht pyrogen.
6. Als Medizinprodukte der Klasse IIb und III übertreffen Regen PRP® bzw. Cellular Matrix® die gegenüber einer Zulassung zum Medizinprodukt der Klasse IIa deutlich erschwerten Zulassungsvoraussetzungen als „geschlossenes System“; die höchsten Anforderungen an den Arbeitsschutz von Patient und Personal sowie die EMA-Statuten für PRP werden erfüllt.
7. Eine manuelle Zugabe von HA in das Zentrifugenröhrchen führt u.a. unweigerlich zu einem offenen System und ist entsprechend abzulehnen. Zusätzlich muss beachtet werden, dass durch das Vermischen von PRP und Hyaluronsäure ein Medizinprodukt hergestellt wird – mit allen damit verbundenen rechtlichen Konsequenzen (z.B. Erfüllung und Nachweis aller sicherheits- und qualitätsrelevanten Anforderungen, Haftungsrisiko).
8. Eine getrennte Applikation führt zu unkontrollierbaren Qualitätsschwankungen; eine homogene Mischung beider Komponenten in-vivo ist nicht sichergestellt.
9. Schematische Darstellung; wir empfehlen bei Cellular Matrix® den Einsatz einer 45°-Zentrifuge.

Cellular Matrix®

verwirklicht die synergistische Wunschkombination aus körpereigenen regenerationsfördernden Wirkstoffen – potenziert in Regen PRP® – und hochkonzentrierter volumensowie gerüstgebender Hyaluronsäure. Dabei ermöglicht Cellular Matrix® ein älter werden im Einklang mit dem Potential der eigenen Biologie.



Die Technologieplattform von patentierten Medizinprodukten zur Aufbereitung von plättchenreichem Plasma (Regen PRP[®]) auch in Kombination mit Hyaluronsäure (CELLULAR MATRIX[®]) für die autologe Regenerative Medizin.



One Step
Closed
System!

SURGERY

SKIN CARE

HAIR HEALTH

**Folgen Sie uns auch auf
Social Media:**

RegenLab DACH



regenlab_dach



RegenLab DACH



BEI FRAGEN ZUR ANWENDUNG, MÖGLICHEN NEBEN-
WIRKUNGEN UND KONTRAINDIKATIONEN, KONTAKTIE-
REN SIE UNS GERN PERSÖNLICH ÜBER UNSERE WEBSEITE
www.regenlab.de



EC REP

REGEN LAB France S.A.S

2 Avenue de Laponie
91940 les Ulis
FRANCE



REGEN LAB SA

En Budron B2
CH - 1052 Le Mont-Sur-Lausanne
Switzerland
Tel. +41(0)21 864 01.11 – Fax. +41(0)21 864 01.10
www.regenlab.com