

Vénás lábszárfekély sikeres kezelése vérlemezkében gazdag fibrin segítségével

Successful treatment of venous leg ulcer with platelet-rich fibrin

KUI RÓBERT DR., VASAS JUDIT, SZOLNOKY GYŐZŐ DR.,
KEMÉNY LAJOS DR.

Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ, Bőrgyógyászati és
Allergológiai Klinika, Szeged

ÖSSZEFOGLALÁS

Az autológ, vérlemezkében gazdag vérkészítmények évtizedek óta használatosak a bioregeneratív medicinában változatos indikációban, többek között a sebgyógyulás elősegítésére. A fehérvérsejtben és vérlemezkében gazdag fibrin (PRF) egy második generációs, autológ vérkészítmény, mely viszonylag egyszerűen és költséghatékonyan előállítható. A PRF nagy mennyiségben tartalmaz növekedési faktorokat és antimikrobiális peptideket, melyek az aktiválódott vérlemezkékből és fehérvérsejtekből szabadulnak ki. A szerzők egy vénás eredetű lábszárfekély sikeres kezelését ismertetik az PRF használatának részletes bemutatásával.

Kulcsszavak:

lábszárfekély – vérlemezkében gazdag fibrin
– PRF – sebgyógyulás

SUMMARY

The autologous platelet-rich blood derivatives have been used in bioregenerative medicine for decades in various indications including the facilitation of wound healing. Leukocyte- and platelet-rich fibrin (PRF) is a second-generation autologous blood-derived product, which can be obtained relatively easily and at low cost. PRF is rich in growth factors and antimicrobial proteins that are released by activated platelets and leukocytes. The authors present a successful treatment of a venous leg ulcer providing a detailed presentation of the PRF method.

Key words:

leg ulcer – platelet-rich fibrin – PRF – wound
healing

Az autológ, vérlemezkében gazdag vérkészítmények évtizedek óta használatosak a bioregeneratív medicinában, változatos indikációban. Ezek közül a legtöbbet alkalmazott, és vizsgált forma a vérlemezkében gazdag plazma (Platelet Rich Plasma, PRP) (1). A PRP hátránya, számos előnyös tulajdonságán túl, hogy előállítása relatíve időigényes, ill. speciális laboratóriumi felszerelést igényel (2).

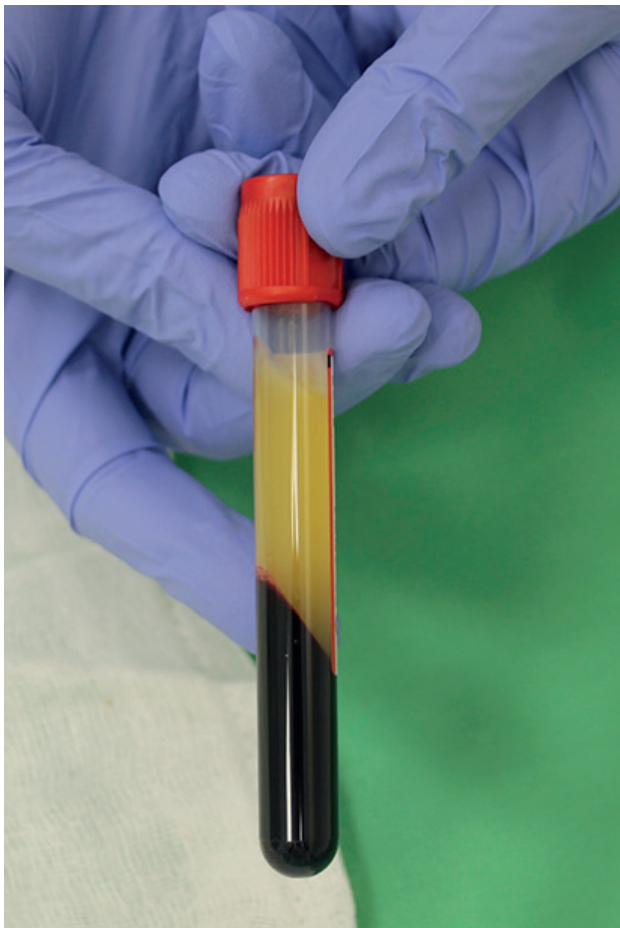
Az PRF (Platelet Rich Fibrin) egy második generációs, fehérvérsejtben és vérlemezkében gazdag fibrin gél, melyet Choukroun és mtsai vezettek be a bioregeneratív medicinába 2000-ben (3). Ennek előnye a korábbi készítményekkel szemben, hogy egyszerűbben, minimális laboratóriumi háttérrel, akár ambuláns körülmények között is költséghatékonyan és gyorsan elkészíthető. A PRF-ben lévő aktiválódott vérlemezkékből és fehérvérsejtekből jelentős mennyiségű növekedési faktor illetve antimikrobiális protein szabadul fel, mely előnyösen

befolyásolja a sebgyógyulási folyamatokat (4,5).

Közleményünkben egy terápiarezisztens, vénás eredetű lábszárfekély látványos gyógyulását mutatjuk be az PRF alkalmazását követően.

Esetismertetés

A 77 éves nőbeteg anamnézisében depresszió, hypertonia, pitvari flutter miatti antikoaguláns kezelés szerepel. 2009 óta gondozzuk krónikus vénás elégtelenség talaján kialakult lábszárfekély miatt. Lábszárfekélye az alkalmazott konzervatív kezelések mellett több alkalommal gyógyult, majd ismét kiújult. Érsebészeti vizsgálat artériás érintettséget nem írt le, invazív beavatkozást a beteg társbetegségei miatt nem tartott kivitelezhetőnek. A jelenlegi, a jobb lábszár medialis részén elhelyezkedő lábszárfekélye mintegy két éve perzisztált, és az adekvátan alkalmazott sebkezelés, illetve a kompressziós terápia ellenére hámosodási tendenciát több hónapja

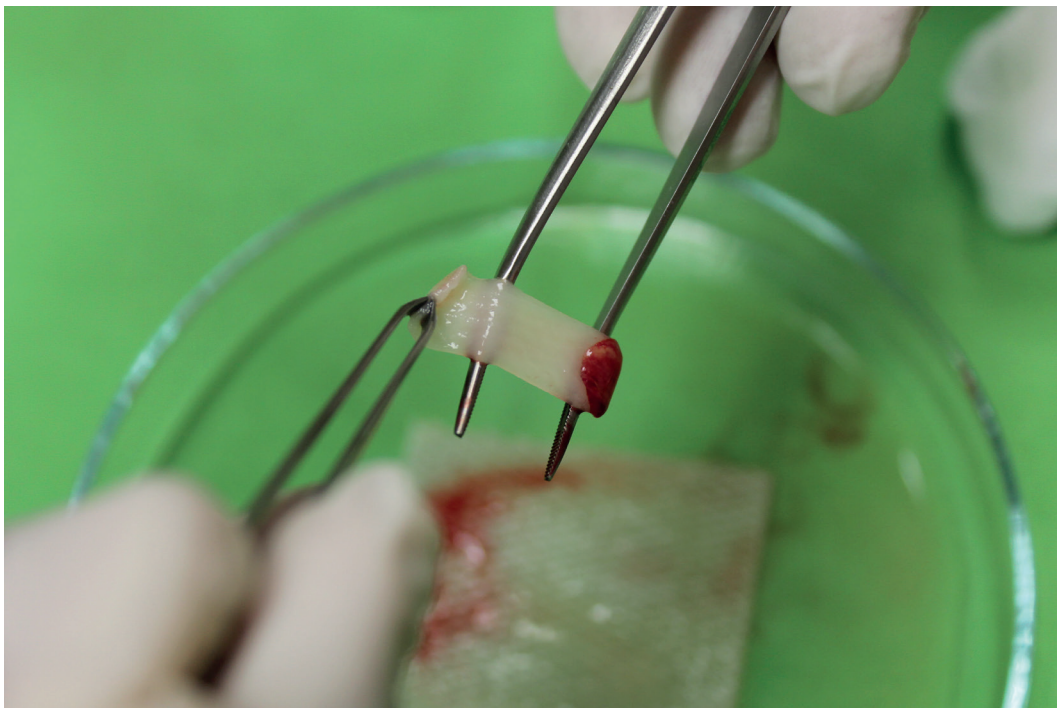


1. ábra

A betegtől levett vér a centrifugálást követően

nem mutatott. Tekintettel a fentiekre PRF alkalmazása mellett döntöttünk. Az eljárást az Egészségügyi Tudományos Tanács Tudományos és Kutatásetikai Bizottsága engedélyének birtokában végeztük (52094-5/2019/EÜIG).

A beteg soron következő ambuláns vizitóján steril körülmények között PRF membránokat készítettünk. A beteg perifériás vénájából natív, alvadástgátló-mentes vérvételi csövekbe vért vettünk, melyet a vérvétel után azonnal lecentrifugáltunk (2700 rpm, 20 perc) (1. ábra). A centrifugálást követően az alvadékokat a csövekből kiemeltük, majd az alsó, vörösvértestekben gazdag réteget tompán leválasztottuk. Az alvadékokat ezután egy speciális eszközzel, kíméletes nyomással 1-2 mm vastagságú membránra préseltük (2. ábra). A fekélyt mechanikusan feltisztítottuk, fiziológiás sóoldattal átöblítettük. A fekély kiindulási mérete 10,5x4 cm volt (3.a ábra). Az előkészített PRF membránokat az előzetesen feltisztított sebre helyeztük (3.b ábra), majd kenőcsstíll kötszerrel és nedvszívó kötszerrel fedtük. Ezt követően rövid megnyúlású rugalmas pólyával kompressziós terápiát alkalmaztunk. A beteget megkértük, hogy otthonában a váladékozás mértékétől függően csak a fedőkötés cseréjét végezze, a hálókötés eltávolítása nélkül, valamint az eddigi kompressziós terápiát alkalmazza. A kezelést a fenti módszerrel hetente ismételtük. Néhány hét után a fekély látványos hámosodási tendenciát mutatott (3.c ábra). Adverz eseményt, infekciós jeleket a beavatkozás során egyszer sem észleltünk. A 12. hetet követően a PRF kezelést felfüggesztettük, a maradvány ulcust ezüst tartalmú hidrofiber kötszerrel kezeltük. A kezelés megkezdését követő 20. héten a fekély teljes gyógyulását észleltük (3.d ábra). A beteg kompressziós harisnyát hord otthonában. 6 hónappal a kezelés befejezése után sem észleltük a fekély kiújulását.



2. ábra

A felhasználásra kész PRF membrán



3. ábra

- a) A beteg lábszárfekélye a kezelés előtt
 b) A fekélyre felhelyezett PRF membránok
 c) A fekély 4 hét PRF kezelést követően
 d) Gyógyult fekély 20 héttel az PRF kezelés bevezetése után

Megbeszélés

Az autológ, aktivált vérlemezkében gazdag készítmények szöveti regenerációra és sebgyógyulásra kifejtett előnyös hatását egyre több vizsgálat igazolja. A módszert használják fogászati implantológiában, mozgásszervi betegségek, sportsérülések kezelésére, krónikus sebek kezelésére (6, 7, 8, 9).

Az aktivált vérlemezkékből számos, a sebgyógyulásban jelentős szerepet játszó növekedési faktor szabadul fel (PDGF, TGF- β , VEGF, EGF, IGF-1) (10). A PRF membránnak ill. a vérlemezkében gazdag készítményeknek direkt antibakteriális hatása is van, melyet számos in vitro vizsgálat igazolt. Az antibakteriális hatás feltételezhetően a fehérvérsejtekből ill. a vérlemezkékből felszabaduló antimikrobiális peptideknek köszönhető (11, 12, 13).

A növekedési faktorok felszabadulásában kulcsfontosságú lépés a vérlemezkék aktiválódása, hiszen a degranuláció ezt követően történik meg. Természetes körülmények között a szervezetben (pl. egy sérülés esetén) a folyamatot a szabaddá váló kollagén molekulák indítják el különböző véralvadási faktorok közreműködésével (14). A PRP esetében, mivel itt a vérvétel alvadásgátolt csövekbe történik, a PRP koncentrációja után az aktivátor utólag kerül hozzáadásra. Ez a lépés igencsak heterogén

klinikai gyakorlatot von maga után (aktivátor típusa, koncentrációja stb.) ill. tovább bonyolítja az előkészítési folyamatot.

A PRF előnye, hogy a natív csövekben a vér spontán alvadásakor az aktiváció bekövetkezik, hátránya, hogy emiatt a vért a vérvételt követően szinte azonnal le kell centrifugálni. A centrifugálás közben a vér három részre válik: egy alsó vörösvértestekben gazdag rétegre, egy középső vérlemezkékben és fehérvérsejtekből gazdag fibrin hálóra, és egy acellularis, felülúszó plazmára. A középső rész képezi tulajdonképpen a PRF-et. A PRF szerkezete a centrifugálás miatt szintén aszimmetrikus. A vérlemezkék és a fehérvérsejtek közvetlenül a vörösvértesteket tartalmazó rész fölé rendeződnek. A vörösvértesteket tartalmazó rész leválasztásra kerül, így az alvadék „alsó” részén lesznek a sebgyógyulás szempontjából fontos sejtek a legnagyobb koncentrációban. A sejtek száma és sűrűsége az alvadék „felső” vége felé egyre jobban lecsökken így a felső részen csupán a sejtzegény fibrin háló található (15). A membránná való préselés nem esszenciális része a folyamatnak, csupán a könnyebb felhasználhatóságot segíti elő. A préselés technikája is igen heterogén a PRF módszert használók körében, de talán a legelterjedtebb az általunk is használt orvosi fémből készült, sterilizálható,

speciális, erre a célra kifejlesztett fémdoboz a megfelelő súlyú tetővel, melynek a saját súlya préseli viszonylag kíméletesen membránna a henger alakú alvadékat.

A PRF hatékonyságát többféle etiológiájú alsó végtagi krónikus fekély esetén vizsgálták. Magas evidenciaszintű vizsgálatok még nem állnak rendelkezésre, de nagy betegszámú, jó minőségű, prospektív vizsgálatok és eset sorozatok igen meggyőző eredményeket mutatnak.

Pinto és mtsai prospektív vizsgálatában három vagy több hónapja stagnáló vénás lábszárfekély (n=28), diabeteses lábfekély (n=9) és nyomási fekély (n=5) esetén alkalmazták a módszert. Gyakorlatilag az összes kezelt krónikus seb javulást mutatott a PRF kezelés mellett. A 10 cm²-nél kisebb vénás eredetű fekélyek, és az összes diabeteses fekély teljes gyógyulást mutatott 3 hónapon belül. A többi krónikus seb is szignifikáns mértékű javulást mutatott a vizsgálat ideje alatt. A beavatkozáshoz köthető adverz eseményt nem észleltek (16).

Löndahl és mtsai a PRF technikán alapuló LeukoPatch® hatását vizsgálták legalább 6 hete fennálló, renyhe gyógyhajlamot mutató diabeteses neuropathiás ulcusok esetén (Wagner grade 1 és 2). A kezelést szintén hetente ismételték maximum 19 kezelésig vagy a fekély gyógyulásáig. Harminckilenc beteg fejezte be a vizsgálatot, ebből a 12. héten a 36%-uk, a 20. héten 59%-uk mutatott teljes gyógyulást. Azoknál a betegeknek, akiknél a fekély kevesebb, mint 6 hónapja állt fenn 73%-os volt a gyógyulási arány. Azoknál a betegeknek, akiknél teljes volt a sebgyógyulás, a kezelés első két hetében a fekély jelentős méretcsökkenése volt észlelhető. Jelentős adverz esemény a vizsgálat alatt nem volt (17).

Crisci és mtsai pedig három, diabeteses láb talaján kialakult, osteomyelitissel társult fekély sikeres, adverz reakciótól mentes PRF kezelését írták le esettanulmányukban (18).

Az autológ PRF módszer előnye, hogy a sterilitási szabályok betartásával kockázata minimális. Hátránya, hogy a kívánt hatás eléréséhez hetente kell ismételn a beavatkozást és speciális eszközöket igényel (centrifuga, PRF box, steril tálca és műszerek). A különböző PRF előkészítési és alkalmazási módszerek (centrifugálás sebessége, ideje, a kezelések gyakorisága, időtartama) a gyakorlatban, és a különböző közleményekben igen nagy heterogenitást mutatnak. Amennyiben a módszer a mindennapi gyakorlat részévé válik, standardizált eljárás kifejlesztésére lehet majd szükség (19).

A PRF módszer használata Magyarországon is egyre nagyobb teret hódít elsősorban fogászati, szájsebészeti, valamint arc- és állcsontsebészeti beavatkozások során. A PRF előállításához szükséges orvostechnikai eszközök hazánkban is elérhetőek. Az eljárás a minősített orvostechnikai eszközök birtokában valamint a szükséges elméleti ill. gyakorlati tudás megszerzését követően a napi orvosi gyakorlatban végezhető. A PRF bőrgyógyászati alkalmazása, szűk indikációs köre miatt, egyelőre nem rutinszerű.

Esetünkkel szeretnénk felhívni a figyelmet erre az elegáns, hatékony, biztonságosan elvégezhető, biológiai sebkezelési módszerre, melyet megfontolásra ajánlunk terápiaerezisztens krónikus sebek kezelése esetén.

IRODALOM

1. *Alves R., Grimalt R.*: A review of platelet-rich plasma: history, biology, mechanism of action, and classification. *Skin Appendage Disord.* (2018) 4(1),18-24.
2. *Drew A.L., Lisa A.F.*: Platelet-rich plasma: formulations, preparations, constituents, and their effects. *Oper Tech Sports Med.* (2017) 25(1), 7-12.
3. *Choukroun J., Adda F., Schoeffler C., és mtsai.*: Une opportunité en paro-implantologie: le PRF. *Implantodontie.* (2000) 42, 55-62.
4. *Dohan DMI., Choukroun J., Diss A., és mtsai.*: Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part I: technological concepts and evolution. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* (2006) 101(3), e37-44.
5. *Choukroun JI., Diss A., Simonpieri A., és mtsai.*: Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part IV: clinical effects on tissue healing. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* (2006) 101(3), e56-60.
6. *Miron R.J., Zucchelli G., Pikos M.A., és mtsai.*: Use of platelet-rich fibrin in regenerative dentistry: a systematic review. *Clin Oral Investig.* (2017) 21(6), 1913-1927.
7. *Greco A.F., Reclaru L., Ardelean L.C., és mtsai.*: Platelet-rich fibrin and its emerging therapeutic benefits for musculoskeletal injury treatment. *Medicina (Kaunas).* (2019) 55(5).
8. *Davis V.L., Abukabda A.B., Radio N.M., és mtsai.*: Platelet-rich preparations to improve healing. Part I: workable options for every size practice. *J Oral Implantol.* (2014) 40(4), 500-510.
9. *Szolnoky Gy., Erős G., Degovics D., és mtsai.*: A nyiroködéma és a vénás lábszárfekélyek kóreredetének és kezelési lehetőségeinek legújabb vonatkozásai BVSZ. (2019) 95(2), 65-68.
10. *Su C.Y., Kuo Y.P., Tseng Y.H., és mtsai.*: In vitro release of growth factors from platelet-rich fibrin (PRF): a proposal to optimize the clinical applications of PRF. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* (2009) 108(1), 56-61.
11. *Castro A.B., Herrero E.R., Slomka V., és mtsai.*: Antimicrobial capacity of Leucocyte and Platelet Rich Fibrin against periodontal pathogens. *Sci Rep.* (2019) 9(1), 8188.
12. *Thomsen K., Trostrup H., Christophersen L., és mtsai.*: The phagocytic fitness of leucopatches may impact the healing of chronic wounds. *Clin Exp Immunol.* (2016) 184(3), 368-377.
13. *Moojen DJI., Everts P.A., Schure R.M., és mtsai.*: Antimicrobial activity of platelet-leukocyte gel against *Staphylococcus aureus*. *J Orthop Res.* (2008) 26(3), 404-410.
14. *Seong-Hoon Y., Eun-Hye S., Ri-Young G., és mtsai.*: Platelet activation: the mechanisms and potential biomarkers. *Biomed Res Int.* (2016) 2016: 9060143.
15. *Dohan Ehrenfest D.M., Del Corso M., Diss A., és mtsai.*: Three-dimensional architecture and cell composition of a Choukroun's platelet-rich fibrin clot and membrane. *J Periodontol.* (2010) 81(4), 546-555.
16. *Pinto N.R., Ubilla M., Zamora Y., és mtsai.*: 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) 29(5), 468-475.
17. *Löndahl M., Tarnow L., Karlsmark T., és mtsai.*: Use of an autologous leucocyte and platelet-rich fibrin patch on hard-to-heal DFUs: a pilot study. *J Wound Care.* (2015) 24(4), 172-174, 176-178.
18. *Crisci A., Marotta G., Licito A., és mtsai.*: Use of leukocyte platelet (L-PRF) rich fibrin in diabetic foot ulcer with osteomyelitis (three clinical cases report). *Diseases.* (2018) 6(2) E30.
19. *Crisci A., Lombardi D., Serra E., és mtsai.*: Standardized protocol proposed for clinical use of L-PRF and the use of L-PRF Wound Box. *J Unexplored Med Data.* (2017) 2, 77-87.

Érkezett: 2020.02.12.

Közlésre elfogadva: 2020.03.19.