

Platelet Rich Fibrin® (PRF), un nuovo biomateriale di cicatrizzazione tissutale impiegato in parodontologia

M. Del Corso, S. Miani, J. Choukroun, M. Girard, V. Bucci Sabbatini

La Fibrina Ricca di Piastrine (Platelet Rich Fibrin) è un nuovo biomateriale di cicatrizzazione costituito di fibrina autologa che concentra, al proprio interno, l'insieme di leucociti, piastrine e fattori di crescita del sangue prelevato⁽¹⁾.

Impiegato in Francia da oltre 5 anni e, successivamente, in tutto il mondo, il PRF comincia a sviluppare interesse anche in Italia, poiché, a differenza di altre tecniche di concentrazione piastrinica, non necessita né di anticoagulanti, né di trombina bovina o altri agenti chimici gelificanti del plasma⁽²⁻⁶⁾.

Trattandosi, infatti, di sangue centrifugato senza alcuna manipolazione, il PRF elude tutte le restrizioni giuridiche⁽⁷⁻⁹⁾ legate al reimpianto di un prodotto che, in questo caso, non può essere considerato un emoderivato⁽¹⁰⁾.

Gli studi hanno dimostrato l'efficacia della fibrina autologa come agente emostatico e adesivo chirurgico⁽¹¹⁾. Il suo impiego, unitamente ad innesti ossei autologhi ed eterologhi, trova indicazione in chirurgia orale e

Il PRF (Platelet-Rich Fibrin) appartiene ad una nuova generazione di concentrati piastrinici ed abbina una tecnica di produzione semplificata ad una assenza di manipolazione biochimica del sangue (Eparina, EDTA, Trombina bovina, Cloruro di calcio...). La fibrina così ottenuta contiene la totalità delle piastrine ed i loro fattori di crescita. Questa fibrina autologa, matrice iniziale di tutti i processi di cicatrizzazione tissutale, unitamente ai fattori di crescita piastrinici, permette un'accelerazione delle tappe di guarigione mucosa ed ossea. L'originalità del protocollo consiste nella possibilità di utilizzare la fibrina sotto forma di membrane. L'impiego della membrana di PRF viene descritto unitamente ad alcune indicazioni cliniche per la chirurgia parodontale.

maxillo-faciale⁽¹²⁻¹⁷⁾; è noto, parimenti, il ruolo fondamentale delle piastrine per i processi di emostasi e per la funzione di carrier proteici nei processi di riparazione tissutale e rigenerazione⁽¹⁸⁾.

Materiali e metodi

Il protocollo del PRF è relativamente semplice^(19,20): il prelievo di sangue è realizzato in provette prive di anticoagulante che vengono centrifugate; l'assenza di anticoagulanti permette l'attivazione della cascata fisiologica della coagulazione. Il fibrinogeno, concentrato all'inizio nella parte alta della provetta, verrà progressivamente tra-

sformato in fibrina dalla trombina circolante. Il coagulo di fibrina autologa, derivante dalla centrifugazione, viene successivamente trasformato in membrane per i diversi impieghi clinici (Fig. 1-3). La preparazione avviene per singola centrifugazione del sangue del paziente ed il suo impiego deve essere contestuale alla preparazione poiché non è possibile la conservazione.

Studi fisico-chimici

Uno studio immuno-istochimico^(21,22) ha confrontato i risultati con le diverse tecniche di produzione di Plasma Ricco di Piastrine (PRP), evidenziando come, nella tecnica del PRF, le citochine risultino significativamente assenti nel plasma acellulare e nell'essudato fibrinico, rimanendo, invece, massimamente imbrigliate all'interno delle maglie di fibrina del PRF, in intimo contatto con queste (Fig. 4-6).

L'assenza dei fattori di crescita nell'essudato plasmatico conferma che essi rimangono inglobati nelle maglie di fibrina e vengono liberati progressivamente (la stimolazione dei fibroblasti si manifesta per un periodo di 35 giorni) come sembrano dimostrare studi di coltura cellulare di fibroblasti eseguiti all'Università di Nizza (Francia) da Choukroun J. e Diss A. (Lavoro in pubblicazione) (Fig. 7).

Il rilascio progressivo delle citochine permette un'azione di

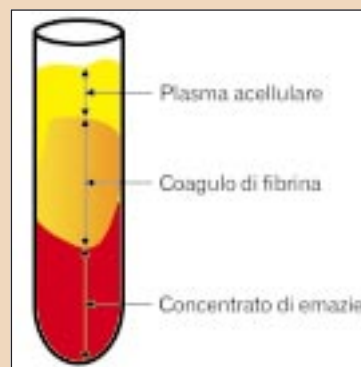


Fig. 1 - Separazioni delle differenti frazioni plasmatiche in un gradiente di densità. Si noti, nel mezzo, il coagulo denso di fibrina attivata contenente le piastrine.

PRF, è capace di indurre direttamente l'angiogenesi, per la struttura tetramolecolare a maglie elastiche nel cui interno sono imbrigliate le citochine^(21,22).

Quando si impiega questo materiale, si assiste ad un'accelerazione delle fasi di guarigione perché il PRF facilita la cicatrizzazione epitelio-connettivale grazie ad una matrice di fibrina densa e facilmente colonizzabile.

Sui siti superficiali ben vascularizzati, la membrana è progressivamente degradata dalla trombina circolante, il che implica un rimodellamento acce-

→ **DI** pagina 11



Fig. 2, 3 - Il coagulo di fibrina viene prelevato sterilmente dalla provetta. L'utilizzo clinico è sotto forma di membrana.

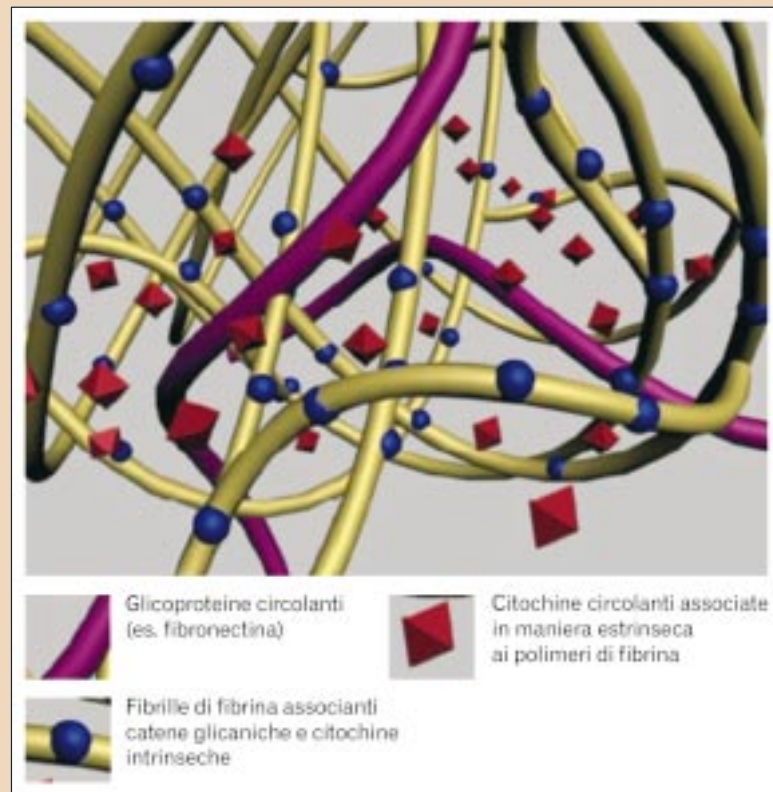


Fig. 4 - Modellizzazione teorica di un coagulo di PRF: si notano citochine estrinseche in soluzione ma soprattutto intrinseche, ovvero connesse intimamente alle fibrille di fibrina nel corso della loro lenta polimerizzazione.

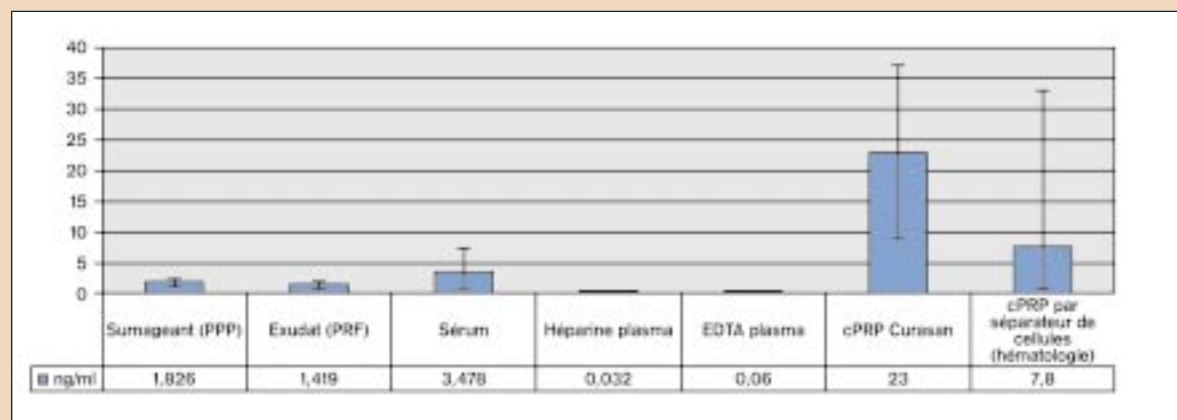


Fig. 5 - Quantificazione del PDGF-BB ottenuta con l'ELISA test (Quantikine, R&D Systems, Minneapolis, USA): Valori di presenza nel plasma acellulare e nell'essudato plasmatico.

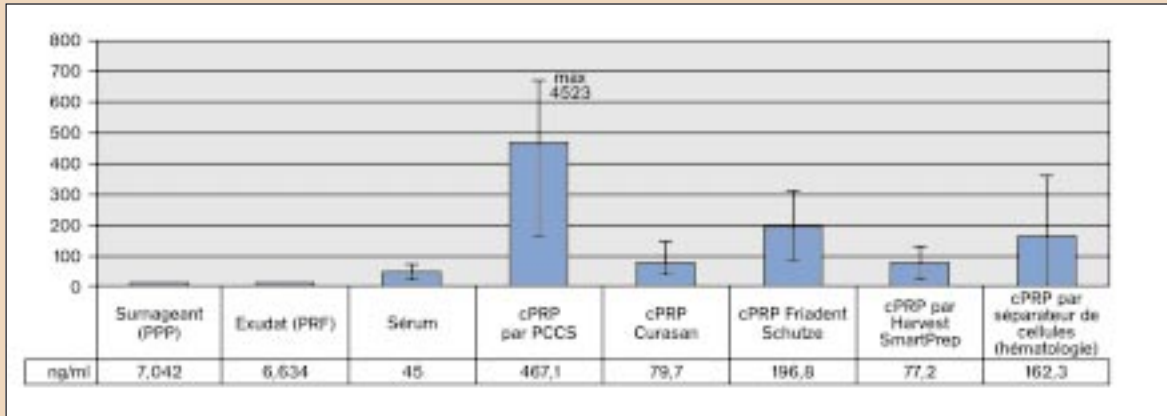


Fig. 6 - Quantificazione del TGFbeta-1 ottenuta con l'ELISA test: valori di presenza nel plasma acellulare e nell'essudato plasmatico.

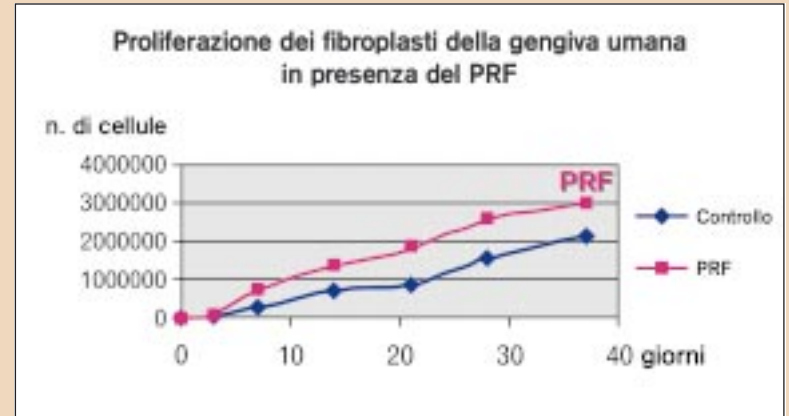


Fig. 7 - Proliferazione dei fibroblasti in una coltura cellulare monitorata per 40 giorni: la presenza di PRF amplifica immediatamente la moltiplicazione cellulare

← DT pagina 10

lerato per i fibroblasti gengivali migranti all'interno di questa matrice provvisoria.

L'aspetto immunitario della membrana di PRF, infine, sembra fondamentale sia perché nel coagulo esiste un considerevole numero di leucociti che vengono attivati nella centrifugazione, sia per l'attività immunoregolatrice delle citochine incorporate nelle maglie di fibrina^(24,25). Clinicamente, si nota sempre un aspetto ottimale della mucosa senza alcun segno di infiammazione tissutale. Spesso, l'edema è assente.

Applicazioni cliniche

- Nell'ambito degli innesti ossei⁽²⁶⁻²⁸⁾, la membrana di fibrina gioca un ruolo importante mantenendo in situ il materiale da innesto, proteggendolo. Mescolata in frammenti alle particelle dell'innesto, costituisce un legante biologico tra le particelle ossee e fornisce all'innesto stesso una consistenza biomeccanica cruciale nelle prime fasi della cicatrizzazione. Il rilascio progressivo delle citochine intrinseche alla matrice fibrinica del PRF guida, nel tempo, le fasi del rimodellamento del tessuto connettivale ed osseo, in maniera difficilmente modulabile e riproducibile con materiali sintetici.

- Negli interventi di sinuslift⁽²⁸⁾, la membrana di PRF, oltre alla sua azione di stimolazione ossea, può costituire un valido aiuto nella riparazione della mucosa sinusale eventualmente perforata nelle diverse tecniche di accesso all'antro sinusale.

- In chirurgia parodontale, la membrana di PRF può essere, in alcuni casi, utilizzata al posto dei prelievi connettivali, ricoprendo e proteggendo il sito operatorio, con il risultato di accelerare la fusione dei margini della ferita lungo l'incisione muco-gengivale. Se usato unitamente al prelievo connettivale, il PRF si deve considerare come un acceleratore dei processi di guarigione e come una protezione dell'innesto dalle aggressioni esterne.

Casi clinici

Nel primo caso clinico (Fig. 8-10), dopo avere eseguito un'apicectomia secondo la tecnica tradizionale, la cavità ossea residua è stata riempita e ricoperta esternamente con una membrana di PRF.

A sole 16 ore dall'intervento,

→ DT pagina 12

Centurion™ and CeramPress™ Furnaces

Centurion™Q50 CeramPress™Q50 CeramPress™QEX Centurion™QEX

Features: • Quartz muffle • Fast cooling • Night Mode
• 50-100 program memory • Easy to operate • Easy-to-read display

We offer a variety of options to fit your needs.

The Centurion Q50 offers the quality you've come to expect from the Centurion line of vacuum porcelain furnaces at an affordable price. The CeramPress Q50 is the value leader for pressing furnaces. Our best full-featured all-ceramic pressing furnace is the CeramPress QEX. The Centurion QEX is the most advanced unit in the popular Centurion line of vacuum porcelain furnaces.

Grand Hurricane and Hurricane High-Speed Handpieces

Grand Hurricane
This high-speed handpiece is designed for countouring porcelain, metal, or composites. Ergonomic shape, stainless steel construction and vibration-free operation makes the Grand Hurricane the standard in high production handpieces.

Hurricane
Achieve perfect restorations with this air-driven handpiece. Smaller size is perfect for detailed countouring.

Vulcan® Benchtop Furnaces

All Vulcan furnaces are designed with a vertical lift door, directing heat away for safe operation and handling.

Features:

- Efficient hybrid muffle • Durable construction
- Three muffle chamber sizes • Replaceable heating elements • Choice of controller- Analog or Programmable
- Power door available

ULTRASONIK™ Benchtop Cleaners

Quality Construction Ensures Long Service Life

NeyTech ULTRASONIK™ cleaners are designed with stainless steel tanks and vertically mounted electronics. All enclosed in a durable aluminum housing for water resistant construction.

ULTRASONIK cleaners feature:

- High power, rapid start-up for instant cleaning power
- Power balanced circuitry
- Quiet operation
- 60 minute countdown timer

- Heater on/off switch
- Internal thermal cut-off
- 2-year warranty

DENTSPLY CERAMCO

To order Neytech Products from Dentsply Ceramco, please call (609)386-8900 ext. 6206 or fax your order to (609)239-0204.



Fig. 8, 9 - Caso clinico 1: Apicectomia eseguita sul 4.5 e foto della sutura



Fig. 10 - Cicatrizzazione dopo sole 16 ore dall'intervento

← **DT** pagina 11

si è assistito ad una cicatrizzazione definitiva dei margini della ferita, soprattutto nella porzione di gengiva libera, ricca-

mente vascularizzata.

La fibrina autologa creata con il protocollo PRF, conduce ad un ispessimento del tessuto connettivo evitando, in molti casi, il secondo sito chirurgico di prelievo connettivale (Fig. 11-20).

Per recessioni di modesta estensione (2-3 radici dentarie) è stata impiegata la sola membrana di PRF, osservando una guarigione ed una maturazione dei tessuti sensibilmente accelerata rispetto alle tecniche convenzionali di innesto connettivale (29-54). In questi casi, l'intervento di ricopertura radicolare viene più facilmente accettato dal paziente, soprattutto per l'assenza del sito chirurgico di prelievo.

Qualora necessiti un sito di prelievo palatino (ad esempio per tre o più recessioni radicolari contigue) questo può ospitare il PRF al fine di accelerare la guarigione per seconda intenzione della ferita (Fig. 21,22). In questi casi, solitamente, il paziente lamenta un fastidio sensibilmente minore, nelle prime fasi di guarigione, rispetto alle comuni tecniche di prelievo palatino.

L'impiego del PRF al posto delle membrane convenzionali riduce i costi del trattamento ed abbrevia i tempi di cicatrizza-



Fig. 21, 22 - Caso clinico 4: L'impiego della membrana di PRF nel sito di prelievo palatino accelera le fasi di guarigione della ferita (cicatrizzazione avvenuta dopo sole 12 ore nella foto di dx). In questi casi, i pazienti segnalano, in genere, un minor fastidio nella sede della ferita

zione muco-gengivale, rendendo il sito di innesto meno vulnerabile rispetto alle aggressioni esterne (meccaniche, batte-

riche e chimiche) ed aumentando sensibilmente il comfort del paziente nei primi tempi post-operatori. In quest'ottica, l'im-



Fig. 23-26 - Caso clinico 5: La membrana di PRF è impiegata per ricoprire la recessione gengivale peri-implantare di 1.1

piego delle membrane di PRF può aiutarci a stimolare anche la maturazione del tessuto gengivale peri-implantare (Fig. 23-27).

Conclusioni

L'esperienza clinica acquisita conferma che la lenta modalità di polimerizzazione del coagulo di fibrina conferisce alla membrana di PRF un'architettura fisiologica particolarmente favorevole al sostegno della cicatrizzazione. La facilità di esecuzione della tecnica preparatoria, l'assenza di manipolazioni ulteriori del sangue e l'impossibilità di conservazione della membrana costituiscono gli elementi di sicurezza del protocollo PRF, che rappresenta, oggi, la soluzione alle diverse problematiche medico-legali legate alla complessità di altri protocolli di concentrazione piastrinica.



Fig. 27: Maturazione della gengiva a 7 mesi



Fig. 11, 12 - Caso clinico 2: recessione gengivale a carico del 4.4 (II° classe sec. Miller)



Fig. 13, 14 - Una membrana di PRF viene inserita al di sotto del lembo a mezzo spessore, ricoprendo la radice interessata dalla recessione



Fig. 15 - Guarigione della ferita a 72 ore



Fig. 16 - Maturazione dei tessuti a 3 settimane



Fig. 17, 18 - Caso clinico 3: recessione gengivale con esposizione della radice mesio-vestibolare dell'1.6 (III° classe sec. Miller)



Fig. 19 - Inserimento della membrana di PRF e sutura del lembo



Fig. 20 - Ricopertura della recessione gengivale a 30 giorni dall'intervento

Bibliografia

1. Choukroun J, Adda F, Schoeffler C, Vervelle A. Une opportunité en paro-implantologie: le PRF. *Implantodontie* 2001; 42: 55-62.
2. Marx RE. Platelet-rich plasma: a source of multiple autologous growth factors for bone grafts. In: Lynch SE, Genco RJ, Marx RE (eds). *Tissue engineering: application in maxillofacial surgery and periodontics*. Chicago: Quintessence, 1999: 179-198.
3. Sacchi MC, Vercellotti T. A new routine technique to make PRP derived gel which can be used in oral and implant surgery. *Oral Maxillofac Surg* 2000; 58: 297-300.
4. Anitua E. The use of plasma-rich growth factors (PRGF) in oral surgery. *Pract Proced Aesthet Dent* 2001; 13: 487-495.
5. Dugrillon A, Eichler H, Kern S, Kluter H. Autologous concentrated platelet-rich plasma (cPRP) for local application in bone regeneration. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2002; 31: 615-619.
6. Weibrich G, Kleis WK, Buch R et al. The Harvest Smart PRP™ system versus the Friadent-Schutze platelet-rich-plasma kit. *Clin Oral Implants Res* 2005; 14: 235-259.
7. Direttiva 2001/85/CE
8. Direttiva 2000/70/CE
9. Direttiva 2002/98/CE
10. Direttiva 2004/25/CE
11. Matras H. Fibrin seal: the state of the art. *J Oral Maxillofac Surg* 1985; 43:605-611
12. Braun A, Bruwer W, Schumacher G, Heine WD. Die fibrinolytische aktivitat im traumatisierten kniegelenk und ihre bedeutung bei der fibrinklebung osteochondraler fragmente. *Hefte Unfallheilkd* 1980; 148: 814-815
13. Arbes H, Bosh P, Lintner F, Salzer M. First clinical experience with eterologous cancellous bone grafting combined with the fibrin adhesive system (FAS). *Arch Orthop Trauma Surg* 1981; 98:185-188
14. Meyers MH, Herron M. A fibrin adhesive seal for the repair of osteochondral fracture fragments. *Clin Orthop* 1984; 182: 258-263
15. Schlag G, Redl H. The influence of fibrin sealant on demineralised bone matrix-dependent osteoinduction. A quantitative and qualitative study in rats. *Clin Orthop* 1989; 238: 282-287
16. Bosh P, Braun F, Eschberger S et al. Die Beeinflussung der knochenheilung durch hochkonzentriertes fibrin. *Arch Orthop Unfallchir* 1997; 89: 259-275
17. 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; 55:1294-1249
18. Marx RE, Carson ER, Eichstaedt RN et al. Platelet-rich plasma: growth factors enhancement for bone grafts. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1998; 85:658-646
19. Dohan S, Choukroun J, Dohan A., Donsimoni JM, Gabrieleff D, Fioretti F, Dohan D Platelet-Rich Fibrin (PRF): A new healing biomaterial. Part I: Biotechnologies and fibrin. *Implantodontie*, 2004; 15(2): 87-97
20. Dohan DM, Choukroun J, Diss A, Dohan SL, Dohan AJ, Mouhyi J, Gogly B. 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 Mar; 101(3):e57-44.
21. Dohan S, Choukroun J, Dohan A, Donsimoni JM et al. Platelet-Rich Fibrin (PRF): a new healing biomaterial. 2nd part: platelets and cytokines. *Implantodontie* 2004; 13: 99-108.
22. Dohan DM, Choukroun J, Diss A, Dohan SL, Dohan AJ, Mouhyi J, Gogly B. Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part II: platelet-related biologic features. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2006 Mar;101(3):e45-50
23. Choukroun J, Diss A, Simonpieri A, Girard MO, Schoeffler C, Dohan SL, Dohan AJ, Mouhyi J, Dohan DM. 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 Mar;101(3):e56-60.
24. Weibrich G, Kleis WK, Hafner G, Hitzler WE, Wagner W. Comparison of platelet, leukocyte, and growth factor levels in point-of-care platelet-enriched plasma, prepared using a modified Curasan kit, with preparations received from a local blood bank. *Clin Oral Implants Res*. 2005 Jun;14(5):557-62.
25. Dohan DM, Choukroun J, Diss A, Dohan SL, Dohan AJ, Mouhyi J, Gogly B. Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part III: leukocyte activation: a new feature for platelet concentrates? *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2006 Mar;101(3):e51-5.
26. Choukroun J, Simonpieri A et al. Les concentrés plaquettaires: technologies, biologie associée, applications cliniques, analyses histologiques 4ème part: analyses histologiques. *Implantodontie* 2004; 13: 177-189
27. Choukroun J, Diss A, Simonpieri A, Girard MO, Schoeffler C, Dohan SL, Dohan AJ, Mouhyi J, Dohan DM. Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part V: histologic evaluations of PRF effects on bone allograft maturation in sinus lift. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2006 Mar;101(3):309-305
28. Simonpieri A, Dohan A Interet du PRF pour les réhabilitations bimaxillaires complexes avec greffes osseuses multiples, implantations post-extractionnelles et mise en charge immédiate. *Implant* 2005; 11: 33-47
29. Edel A. Clinical evaluation of free connective tissue grafts used to increase the width of keratinized gingiva. *J Clin Periodontol* 1974; 1: 185-196
30. Broome W, Taggart EJ Free autogenous connective tissue grafting. *J Periodontol* 1976; 47:580
31. Becker BE, Becker W Use of connective tissue autografts for treatment of mucogingival problems. In *J Periodont Rest Dent* 1986; 6:88
32. Langer B, Langer L Subepithelial connective tissue graft technique for root coverage. *J Periodontol* 1985; 56: 715-720
33. Bruno JF Connective tissue graft technique assuring wide root coverage. *Int J Periodont Rest Dent* 1994; 14: 127-137
34. Bouchard P, Etienne D, Ouhayoun J, Nilveus R Subepithelial connective tissue grafts in the treatment of gingival recessions: a comparative study of 2 procedures. *J Periodontol* 1994; 65: 929-936