

Bereiding, effectiviteit en veiligheid van PRP

Nr. 2019/01A, Den Haag 18 februari 2019

Achtergronddocument bij:

Plaatjesrijk plasma

Nr. 2019/01, Den Haag 18 februari 2019

Gezondheidsraad



inhoud

01 Inleiding	3
02 Bereiding en vormen van PRP	3
2.1 Bloedplaatjesconcentraten	3
2.2 Autoloog PRP	4
2.3 Bloedafname	4
2.4 PRP-bereiding	5
2.5 Activatie	5
2.6 Verschillende classificaties: streven naar een betere karakterisering van het product	6
2.7 Toediening	7

03 Literatuur over veiligheid en effectiviteit van behandeling met autoloog PRP	7
3.1 Doel en aanpak literatuurscan	7
3.2 Zoekstrategie (PubMed)	8
3.3 Beschrijvende samenvatting van de resultaten	8
3.4 Aanvullend onderzoek	12
3.5 Aanvullende literatuur naar aanleiding van de hoorzitting	13
Literatuur	17



01 inleiding

Autoloog PRP wordt voor zeer uiteenlopende indicaties gegeven. Bovendien komt PRP in vele variëteiten voor. Deze grote verscheidenheid is een gevolg van de vele verschillende manieren van bereiden van PRP. In dit achtergronddocument volgt eerst een beknopt overzicht van de bereiding, waarna bespreking plaatsvindt van de resultaten van het literatuuronderzoek naar de veiligheid en effectiviteit van autologe PRP-behandeling.

02 bereiding en vormen van PRP

De in het advies gehanteerde definitie van PRP heeft ook betrekking op trombocytenconcentraten. Hoewel het advies zich richt op autologe PRP-behandeling, wordt hieronder als achtergrond en afbakening, eerst kort ingegaan op het bereiden van geconcentreerde bloedplaatjesproducten in het algemeen.

2.1 Bloedplaatjesconcentraten

Concentraten van bloedplaatjes worden al sinds lange tijd intraveneus toegediend aan patiënten met een tekort aan bloedplaatjes of met functionele bloedplaatjes en hieraan gerelateerde bloedingscomplicaties, of risico's daarop. Voor de meeste van dergelijke klinische toepassingen wordt in Nederland gebruikgemaakt van plaatjesconcentraten gemaakt uit

bloed van vijf donoren met dezelfde bloedgroep of soms van één donor, als een speciale additionele conditie geldt en bijvoorbeeld HLA-typering voor de (allogene) bloedplaatjes gewenst is. Dit zijn dus vormen van allogene toediening. Allogene plaatjesproducten worden onder de Wet inzake bloedvoorziening zo uniform mogelijk gemaakt en gedistribueerd door Sanquin.

Deze concentraten bestaan uit bloedplaatjes geresuspendeerd in plasma of uit een mix van plasma met grotendeels een zogenoemd *Platelet Additive Solution* (PAS). Deze plaatjesproducten hebben altijd een hogere concentratie bloedplaatjes dan in volbloed. In Nederland zijn voor het allergrootste deel de PRP- en PAS-plaatjes concentraten gemaakt uit een pool van *buffy coats* van steeds 5 ABO en rhesus D identieke donoren. Naast dit allogene (5 donor) plaatjesconcentraat wordt voor sommige indicaties middels een aferese procedure een plaatjesconcentraat gemaakt van 1 nader geselecteerde, maar ook weer allogene, donor. Als een PRP-product aan de donor zelf gegeven wordt is sprake van autologe toediening. In de eerste periode waarin geëxperimenteerd werd met autologe PRP-toediening, werd PRP ook wel bereid met behulp van dergelijke aferese apparatuur.¹

Terwijl allogene plaatjesproducten intraveneus worden toegediend met name voor het voorkomen of bestrijden van bloedingen bij patiënten met ernstige trombopenie of trombocytopenie, worden de autologe PRP-



preparaten extravasaal en lokaal in weefsel toegediend, door middel van injecties of lokale applicatie.

2.2 Autoloog PRP

PRP voor autologe toediening wordt bereid uit bloed dat wordt afgenomen van de patiënt die ermee behandeld gaat worden. Er is een groot aantal protocollen in gebruik voor de bereiding. Voor implementatie daarvan bestaan minstens tien, maar waarschijnlijk veel meer, verschillende gepatenteerde systemen, geheel of gedeeltelijk geautomatiseerd. Alle protocollen gebruiken minstens één centrifugestap. Het bloed wordt bij sommige protocollen met de hand (door pipetteren) verplaatst van de ene buis naar de andere. In andere gevallen worden deze verplaatsingen machinaal gedaan.

Het proces van bereiding kan, ook met het oog op een analyse van de werkzaamheid en de mogelijke risico's, onderverdeeld worden in drie stappen: 1) bloedafname; 2) bereiding PRP; 3) toediening PRP. Daarnaast is van belang of, en zo ja hoe, er een activatiestap wordt gedaan waarmee de bloedplaatjes aangezet worden tot activatie.²

2.3 Bloedafname

Bloed wordt afgenomen in een buis die al dan niet is aangesloten op het apparaat waarmee de verdere bereiding plaatsvindt (open versus gesloten systeem). De hoeveelheid bloed die wordt afgenomen is niet

nader gespecificeerd, en is ook afhankelijk van de hoeveelheid PRP die nodig wordt geacht voor behandeling. In de regel zal naar schatting 50-100 ml worden afgenomen. Een bovengrens is de hoeveelheid van 500 ml die bij gewone bloeddonatie wordt afgenomen. Het bloed kan in een buis of in meerdere (9 ml) buizen worden afgenomen. Meestal bevatten de afnamebuizen een anticoagulans om het bloed onstolbaar te maken. In tegenstelling tot routine bloedafname, wordt over het algemeen afgeraden om EDTA (ethyleendiamine tetra-acetaat) te gebruiken als anticoagulans, omdat daardoor de plaatjes beschadigd kunnen raken, maar vooral ook omdat het EDTA een sterke calciumchelator is zodat het niet alleen de plaatjesfunctie remt maar daarmee ook bijwerkingen bij de patiënt kan veroorzaken. In plaats daarvan wordt ACD (acid-citrate-dextrose) gebruikt, of CPFD (citrate-phosphate-dextrose). Er wordt niet altijd een anticoagulans toegevoegd, want soms is het juist de intentie om het bloed te laten stollen (zie verder).

Het afgenomen bloed is tot zover gelijk in samenstelling aan het bloed van de patiënt, en vertoont dus dezelfde variëteit die er tussen individuen bestaat. Zo is er een verschil in aantallen bloedplaatjes (normale range 150.000 tot 450.000 trombocyten per μL), en kunnen er al dan niet afwijkingen in het bloed zijn afhankelijk van de conditie van de patiënt.



2.4 PRP-bereiding

Na bloedafname volgt centrifugering, waardoor de zwaardere elementen, in het bijzonder de cellen in het bloed, gescheiden worden van de lichtere componenten. Verschillende protocollen houden verschillende centrifuge-tijden (4-20 minuten), en verschillende snelheden (100-3.000 x g) aan, en ook de temperatuur waarbij dit gebeurt kan verschillen (12-26 °C). Na een eerste centrifugeercyclus kan een tweede cyclus volgen.

Door de centrifugering wordt het bloed in drie lagen gescheiden: onderin de rode bloedcellen, bovenin het (plaatjesarm) plasma, en daartussenin de zogenoemde *buffy coat*. Deze tussenliggende laag bevat het merendeel van de bloedplaatjes maar met name ook nog veel witte bloedcellen. De samenstelling van de *buffy coat* en de laag daarboven kunnen echter verschillen afhankelijk de donor zelf en van het centrifugeerprotocol. De bovenste laag laat een gradiënt zien met naar onderen toe een toenemende concentratie bloedplaatjes. Voor de bereiding van PRP wordt in ieder geval de laag met rode bloedcellen (grotendeels) verwijderd. Welk gedeelte van de lagen daarboven wordt gebruikt voor de bereiding verschilt, wat gevolgen heeft voor de samenstelling van het eindproduct, met name voor de uiteindelijk bereikte concentratie van bloedplaatjes, en de hoeveelheid meegekomen witte bloedcellen. Ook kunnen er hierdoor meer of minder rode bloedcellen in het eindproduct aanwezig zijn.

Een aantal protocollen streeft naar een concentratie bloedplaatjes die vijf tot negen keer zo hoog is als in circulerend plasma. Een te hoge concentratie kan waarschijnlijk echter ook leiden tot vroegtijdige activatie van de plaatjes. De concentratie lijkt in de praktijk te variëren binnen de bandbreedte van 300-1.900 x 10³/μl. Over de wenselijkheid van het verwijderen van zoveel mogelijk witte bloedcellen verschillen de meningen. Er zijn ook indicaties voor leukocytenrijk PRP. Zo zijn er protocollen die er juist gericht op zijn de witte bloedcellen mee te nemen.¹ Zo zouden witte bloedcellen in een wond aanwezige microben kunnen doden (naast de antimicrobiële stoffen die bloedplaatjes zelf uitstoten), hoewel een recente review daar geen overtuigend bewijs voor vond.³ Ook is geopperd dat groeifactoren die de witte bloedcellen uitscheiden belangrijk voor een genezend effect kunnen zijn.

Hoewel witte bloedcellen cytokines en enzymen uitstoten die gewenste effecten kunnen hebben, zijn er echter ook mogelijk ernstige bijwerkingen. Zo kunnen witte bloedcellen ontstekingsreacties veroorzaken, of in stand houden, of tot overmatige bindweefselvorming leiden. Over de mogelijke schadelijkheid van rode bloedcellen in het product is nog weinig bekend.

2.5 Activatie

Veel protocollen bevatten een zogenoemde activatiestap. Hiermee worden de bloedplaatjes geactiveerd, wat onder andere betekent dat ze de inhoud van hun alfa-granules, waar de meeste groeifactoren in zitten,



uitstoten. Deze activatie die in fysiologische omstandigheden onderdeel uitmaakt van het proces van bloedstolling, wordt tot stand gebracht door toevoeging van calciumchloride (CaCl_2) of calciumgluconaat, of door trombine, of tegenwoordig ook door UV-straling. Door toevoeging van calcium wordt de hoeveelheid vrije calciumionen, hiervoor weggevangen door het toegevoegde anticoagulans, weer op het niveau gebracht dat voor stolling nodig is. Er is echter opgemerkt dat de gepubliceerde protocollen niet duidelijk aangeven hoeveel calcium nodig is.² Een overmaat aan calcium zou schadelijk kunnen zijn.

Een andere wijze van activatie is met trombine, hetzij alleen, hetzij in combinatie met recalcificatie. Dit trombine wordt soms gewonnen uit het bloed van de donor zelf, maar ook wordt rundertrombine gebruikt, dat een risico geeft op afweerreacties. Ook in deze activatiestappen verschillen de protocollen, onder andere in de tijd (20 minuten tot 1 uur) en in de temperatuur (kamertemperatuur of lichaamstemperatuur), en in het moment waarop de toevoeging plaatsvindt. Dat kan bijvoorbeeld gebeuren op het moment van inbrengen of aanbrengen op het lichaam, of eerder. Als geen activatie wordt toegepast, wordt uitgegaan van locale activatie van de bloedplaatjes doordat ze in contact komen met het weefsel waarbij ze worden ingebracht.

Ten slotte zijn er protocollen waar activatie al in een vroeg stadium plaatsvindt, met het doel de stolling juist op gang te brengen. Het gaat er daarbij om om een fibrinmatrix te laten ontstaan.⁴ Bij dergelijke protocollen voor de productie van fibrinerijk PRP (zie verder), kan stolling op gang

gebracht worden door geen anticoagulant toe te voegen in de bloedafnamebuis, of bloed tijdens centrifugeren tot stollen te brengen. In het laatste geval wordt na een eerste centrifugeercyclus het PRP overgebracht naar een tweede buis, waaraan calciumchloride wordt toegevoegd, zodat tijdens de tweede centrifugeerronde zich een eerder fibrinestolsel vormt. Dit fibrinestolsel wordt vervolgens vaak samengeperst tot een soort membraan.

2.6 Verschillende classificaties: streven naar een betere karakterisering van het product

In een overzichtartikel uit 2008 concludeerden Dohan Ehrenfest et al: *The world of platelet concentrates for surgical use is actually a jungle of commercial proposals and unclear products. Under the same name, more than ten different autologous glues or biomaterials are available.*¹ In een poging hierin enige orde te scheppen, stelden ze een classificatie voor op basis van twee criteria: de hoeveelheid aanwezige leucocyten en fibrine.⁵ Zo kwamen zij tot een indeling in *pure platelet-rich plasma*, *leucocyte- and platelet-rich plasma*, *platelet-rich fibrin* en *leucocyte- and platelet-rich fibrin*. Deze indeling dient vervolgens als uitgangspunt voor een indeling van de apparaten en methodes van bereiding die gebruikt worden. Een iets andere indeling is de PAW-classificatie van Delong e.a.⁶ Deze indeling is gebaseerd op de criteria: hoeveelheid bloedplaatjes (P), activesysteem (A), en aanwezigheid witte bloedcellen (W).



Een doel van zulke classificaties zou kunnen zijn om meer inzicht te krijgen in welke vorm van PRP voor welke indicatie het meest geschikt c.q. effectief zou zijn. Hierdoor zou meer inzicht ontstaan in de relatie tussen eigenschappen van het product en de biologische effecten, met andere woorden de dosis-responsrelaties.

Dergelijke systematische en analytische beschrijvingen van de PRP-producten in gepubliceerde studies zijn echter helaas vaak afwezig. Een uitzondering is een recente vergelijkende studie van dezelfde Dohran Ehrenfest en collega's naar plaatjesrijk fibrine bereid met vier verschillende centrifuges.⁴ Daaruit bleek dat er aanzienlijke verschillen waren in fysische, chemische en biologische eigenschappen van de vier producten.

2.7 Toediening

Gezien de vele verschillende indicaties voor PRP-behandeling, zijn er ook vele wijzen van toediening die weer samenhangen met de aard van het product. Meestal vindt toediening plaats in dezelfde sessie waarin het bloed wordt afgenomen. Er bestaat echter ook de mogelijkheid om het PRP te bewaren en later toe te dienen.

De meest voorkomende vormen van toediening zijn per injectie of per lokale applicatie. De behandeling van peesontstekingen zoals tennisellebogen gebeurt bijvoorbeeld door injecties. In een recent overzicht van studies naar deze indicatie kan worden opgemaakt dat overwegend lokale injecties van 1-5 ml worden gegeven. Soms worden zulke injecties enkele

keren herhaald, met tussenpozen van enkele weken. Bij veel van deze studies wordt overigens niet vermeld wat de plaatjesconcentratie was in het toegediende volume.⁷

Voor genezing van uitwendige wonden, of voor opvulling van botdefecten, wordt het PRP-product lokaal aangebracht. In de oogheelkunde worden PRP-gels gebruikt voor aanbrenging op het oog (ter genezing van epitheeldefecten).

03 literatuur over veiligheid en effectiviteit van behandeling met autoloog PRP

3.1 Doel en aanpak literatuurscan

Autoloog PRP wordt voor zeer uiteenlopende indicaties gegeven. Bovendien komt PRP in vele soorten en maten voor. Het is binnen het kader van dit advies niet mogelijk om een allesomvattend onderzoek te doen naar de effectiviteit en veiligheid van PRP. Dit literatuuronderzoek beoogt echter wel om een scan van de literatuur te zijn die: 1) voldoende is om tot een globaal inzicht te komen over de stand van zaken van onderzoek naar de effectiviteit van PRP-behandeling bij de meest voorkomende indicaties; 2) te kunnen oordelen of er veiligheidsproblemen zijn gerapporteerd; 3) een



voorlopig oordeel te kunnen vormen over de mogelijke waarde van PRP in het therapeutisch arsenaal voor de beter onderzochte indicaties.

Om deze doelstellingen te realiseren is gezocht in PubMed. Van de gevonden citaties zijn systematische reviews en meta-analyses geselecteerd voor nadere bestudering. Deze meta-analyses and systematische reviews zijn descriptief samengevat. Daarnaast is gekeken naar een lijst met aanvullende referenties die tijdens de hoorzitting naar voren zijn gebracht.

3.2 Zoekstrategie (PubMed)

Om een snel overzicht van de literatuur te verkrijgen heeft de Gezondheidsraad in juli 2018 een literatuursearch uitgevoerd met de zoektermen *platelet rich plasma, therapy, safety* en *efficacy*. De exacte zoekstrategie luidde:

```
((((((Therapeutics[MeSH Terms]) OR Treatment[Title/Abstract]) OR Therapy[Title/Abstract]) OR Therapeutics[Title/Abstract])) AND (“Platelet-Rich Plasma”[Mesh]) OR (((Plasma, Platelet-Rich[Title/Abstract]) OR Platelet Rich Plasma[Title/Abstract]) OR PRP[Title/Abstract])) AND (((Safety[MeSH Terms]) OR Safety[Title/Abstract])) OR Efficacy[Title/Abstract]) Filters: Humans
```

3.3 Beschrijvende samenvatting van de resultaten

Deze search leverde 811 resultaten op in de Pubmed Library, waarbij er na exclusie van irrelevante studies en een filter op systematische reviews 60 studies overbleven. Er werden nog 6 systematische reviews uit de Cochrane Library toegevoegd.

Deze oriënterende search op Pubmed laat zien dat er een breed scala aan toepassingen is van PRP. Een literatuuronderzoek in 2015 uitgevoerd door Zorginstituut Nederland (ZiN) leverde 37 indicatiegebieden op waarvoor minstens één RCT beschikbaar was.⁸

Een van de eerste toepassingen was in de kaakchirurgie, in eerste instantie ter opvulling van grote botdefecten. Een Cochranereview uit 2010 vond geen bewijs voor effectiviteit van PRP bij sinuslift procedures voor *dental implant rehabilitation*.⁹

Een review van PRP voor *temperomandibular disorders* door middel van injecties in het gewricht vond *slight evidence* voor mogelijke positieve effecten bij mensen met artrose van het temperomandibulaire gewricht, maar merkt ook op dat een gestandaardiseerd protocol ontbreekt.¹⁰ Een review van Hou naar de klinische uitkomsten van het toevoegen van PRP aan de behandeling voor periodontale ossale defecten liet zien dat PRP positief kan bijdragen aan de *clinical attachment level* en de pocketdiepte van de leasies kan reduceren. Echter dit effect was bij een bepaald type



behandeling, de *guided tissue generation* verwaarloosbaar en elke geïnccludeerde RCT had minimaal een *moderate* risico op *bias*.

Erg populair is PRP-behandeling in de sportgeneeskunde, vooral in de Verenigde Staten waar het onder andere gepropageerd wordt door bekende sporters. PRP wordt gebruikt bij de behandeling van spierblessures, van peesontstekingen, waaronder achillespeesblessures, achillespeesrupturen, tennisarmen en knieartrose. PRP als behandeling voor een tenniselleboog (laterale epicondylaire tendinopathie) is in 2015 gewogen door ZiN in de eerdergenoemde review. Het ging daarbij om de meer algemene vraag of PRP-behandeling opgenomen zou moeten worden in het verzekerde pakket. Er is toen voor gekozen om tenniselleboog als indicatie nader onder de loep te nemen, omdat voor de effectiviteit voor die indicatie de meeste evidence zou bestaan. Het oordeel van ZiN was dat er onvoldoende gegevens beschikbaar waren om te concluderen dat het injecteren met PRP een effectieve behandeling is van een tenniselleboog en dat deze behandeling daarom ook niet in het verzekerde pakket opgenomen kon worden. Bovendien werd deze PRP-behandeling niet als kandidaat beschouwd voor voorwaardelijke toelating voor de behandeling van een tenniselleboog. Hiervoor werd de behandeling onvoldoende veelbelovend geacht.

Er is een Cochranereview gedaan naar PRP therapie voor *weak musculoskeletal injuries*, waaronder tendinopathieën van elleboog, knieschijf

(patellaire tendinopathie, *jumper's knee*) en achillespees, peesrupturen, voorste kruisbandletsels, en *rotator cuff* scheuren van de schouder, zowel als enige therapie, of als ondersteuning van een chirurgische behandeling.¹¹ Verschillende eindpunten werden bekeken, waaronder functieherstel, pijnvermindering, en patiënttevredenheid. In totaal werden 19 gerandomiseerde of semi-gerandomiseerde studies met bij elkaar ruim 1.000 patiënten geïnccludeerd. Van slechts 3 trials werd het risico op *bias* voldoende laag beschouwd. De evidence voor alle uitkomstmaten werd als *very low quality* beoordeeld. Er werden voor vrijwel alle eindpunten geen significante verschillen met de controlegroep gevonden. De conclusie van de auteurs was dat er onvoldoende bewijs was om PRP-behandeling van musculoskeletale weke delen trauma's te rechtvaardigen. Verder merkten de reviewers op dat er behoefte is aan standaardisatie van *PRP preparation methods*.

Een NICE-review uit 2014 kwam tot de conclusie dat PRP voor artrose van de knie (injectie in de gewrichtsspleet, meestal op geleide van echo-beelden) veilig leek, maar de evidence voor de werkzaamheid werd van onvoldoende kwaliteit geacht. Aanbevolen werd dat *this procedure should only be used with special arrangements for clinical governance, consent and audit or research*. Een recentere review onderzocht enerzijds de behandeling van artrose van de knie met PRP, en anderzijds van de effecten van PRP na plaatsen van een kunstknie.¹² De conclusie van de reviewers was dat er geen statistisch significante blijvende positieve



effecten van PRP waren bij osstoartrose van de knie en na het plaatsen van een kunstknie. Xing e.a. voerden een 'systematische review van systematische reviews' uit met een voor PRP positieve conclusie.¹³ Uiteindelijk baseerden zij hun oordeel dat PRP-injecties een effectieve behandeling zijn voor osteoartrose van de knie, met geen verhoogd risico op bijwerkingen, op twee andere systematische reviews, door Dai e.a., respectievelijk Meheux e.a.^{14,15} Dai e.a. includeerden 10 RCT's (in totaal 1.069 patiënten) waarin PRP-injecties in het kniegewricht werden vergeleken met injecties met hyaluronzuur (8 studies), of met zoutinjecties (3 studies; dus 1 studie met twee vergelijkingen). Hierbij dient te worden aangetekend dat hyaluronzuurinjecties in richtlijnen worden afgeraden.¹⁶ De primaire effectmaat was verandering op de Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis index (WOMAC), die uit verschillende componenten bestaat, waaronder aparte scores voor pijn en functionele verbetering. Bij vijf studies was de *follow-up* tijd 12 maanden; bij de overige studies 6 maanden (1 studie 3 maanden). Bereiding en toediening (aantallen injecties) van PRP verschilden tussen de studies. De primaire uitkomstmaat (WOMAC) werd in ongeveer de helft van de studies gerapporteerd. Na 6 maanden werd geen verschil in pijnvermindering en functionele verbetering gezien tussen hyaluronzuur en PRP. Maar na 12 maanden was er een duidelijk voordeel voor PRP wat betreft pijnvermindering (gemiddelde verschil van -2,83 (-4,24 tot -1,39); $p < 0,00001$; dit was gebaseerd op 3 studies, en de heterogeniteit was groot: $I^2=79\%$) en functionele verbetering (-12,53 (-14,58 tot -10,47); $p < 0,00001$; ook dit

was gebaseerd op 3 studies, met matige heterogeniteit; $I^2=31\%$), en ook op de WOMAC totaalscore (*standardized mean difference* -1,05 (-0,21 tot -1,89); $p < 0.01$; gebaseerd op 3 studies, met grote heterogeniteit: $I^2=94\%$). Bij 12 maanden waren de effectgroottes voor pijn en functieverbetering groter dan de *minimal clinically important difference* (MCID). Dit minimaal klinisch relevante verschil werd op basis van andere publicaties gedefinieerd als 20% van de schaal van de score. (-0,79 voor pijn, en -2,85 voor functie). Ook ten opzichte van zout-injecties (placebo-groep) was PRP meer effectief en groter dan de MCID, zowel wat betreft pijn als functionele verbetering. Dit was echter op slechts 1 studie (25 versus 23 patiënten) gebaseerd. Van 8 studies werd het risico op *bias* als hoog geschat. Er werden niet meer bijwerkingen gezien, noch in de vergelijking met hyaluronzuur, nog in de vergelijking met placebo.

De tweede systematische review, van de hand van Meheux e.a., verscheen in 2016. Zij includeerden 6 RCT's (739 patiënten). Vanwege de heterogeniteit in uitkomstmaten van de studies werd geen meta-analyse uitgevoerd, maar een *best-evidence synthesis*. In vijf van de zes studies ging het om een vergelijking van PRP-injecties met injecties met hyaluronzuur. PRP liet significant betere resultaten zien.

Ook voor de behandeling van acute spierblessures (scheuren) zijn recentelijk twee reviews verschenen die tot uiteenlopende conclusies kwamen. Volgens Grassi e.a. is er geen evidence voor effectiviteit van de behandeling, en is de kwaliteit van het bewijs laag tot zeer laag.¹⁷ Sheth e.a. vonden echter wel aanwijzingen voor een eerder herstel bij sommige



vormen van spierscheuring.¹⁸ Een review van Dzaja uit 2016 naar PRP behandeling voor heupklachten (waaronder avasculaire necrose, femoro-acetabulaire *impingement*, labrum scheuren) liet zien dat alle RCT's en prospectieve studies geen aanwijsbare effecten van PRP-behandelingen aantonen. De behandeling leek wel veilig te zijn met weinig complicaties.

Een recentere systematische review naar symptomatische tendinopathie liet wel een klinisch significant pijnstillend effect zien van PRP op de tenniselleboog.¹⁹ In deze systematische review zijn 16 RCT's geïncludeerd. Het betrof in totaal 18 groepen die PRP-behandeling vergeleken met een controle-injectie (NaCl met of zonder pijnstiller of corticosteroid met of zonder pijnstiller) bij peesaandoeningen. De uitkomstmaat was de ernst van tendinopathie(pees)pijn. De meeste PRP-producten hadden een vijfmaal verhoogde plaatjesconcentratie ten opzichte van volbloed (10 van de 18), een verhoogde leukocytenconcentratie (9 van de 17) en bereiding zonder PRP-activator (16 van de 17). Van de geïncludeerde studies was er bij 5 studies een onzeker risico op *bias*; 11 hadden een hoog risico op *bias*. Injecties met PRP resulteerden in statistisch significant minder pijn bij 8 van de 18 groepen; 10 van de 18 groepen lieten geen verschil zien. Laterale epicondylaire tendinopathie werd in 12 van de 18 geïncludeerde groepen geëvalueerd en was het meeste responsief voor PRP-behandeling (er werd een *effect size* gevonden, gedefinieerd als *Mean Standard Difference* op de gebruikte *Visual Analogue Scale* voor pijn, van 0,57).

Rotator cuff, achillespees en de patellaire pees tendinopathieën waren de *effect sizes* veel lager.

Naast de sportgeneeskunde is er vooral veel belangstelling voor PRP in de esthetische geneeskunde. Daarbinnen wordt PRP voor allerlei indicaties toegepast, waaronder kaalheid (injecties in de hoofdhuid), het tegengaan van huidveroudering (anti-rimpel), als ondersteuning van vettransplantaten (lipofilling), ter vergroting van het effect van *fractional laser resurfacing*, en als ondersteuning bij gezichtschirurgie, waaronder facelift (tegenaan van bloeditstoringen). In een poging tot een systematische review, concludeerden Frautschi e.a. uiteindelijk: *current studies produce context-dependent results with a lack of consistent reporting of PRP preparation, composition, and activation in aesthetic applications, making meaningful meta-analysis unrealistic.*²⁰

Kramer en collega's kwamen tot een vergelijkbare conclusie. Ze deden een systematische review naar het gebruik van PRP in de behandeling van kaalheid bij mannen. Ze richtten zich in het bijzonder op de bereiding en samenstelling van de gebruikte PRP-producten in de 19 studies die ze wisten te identificeren. Hun conclusie was dat in die studies de rapportage over de bereiding en de samenstelling van het product inconsistent was en onvoldoende om conclusies te trekken over de effectiviteit van de behandeling.²¹ RCT's op dit gebied zijn verder schaars. Recent is een gerandomiseerde studie gedaan naar PRP-injecties voor verjonging (*reju-*



venation) van de gezichtshuid, waarvoor 27 patiënten werden geïncludeerd. Randomisatie bestond eruit dat bij iedere deelnemer (geblindeerd) de helft van het gezicht met PRP werd behandeld, en de andere met fysiologische zoutinjecties. De primaire eindpunten bestonden uit *photoaging scores*, gebaseerd op aantallen rimpels, pigmentatie, ruwheid, en geelheid (*sallowness*), beoordeeld door twee dermatologen. Secundaire eindpunten waren subjectieve scores (door de patiënt zelf) van waargenomen verbetering en tevredenheid. Er konden slechts resultaten van 19 patiënten worden gerapporteerd. Wat betreft primaire eindpunten werd geen verschil ten opzichte van de zoutinjecties gezien, maar de secundaire eindpunten lieten betere scores zien voor huid die met PRP was behandeld.²²

Andere toepassingen van PRP zijn injecties in de geslachtsorganen (o-shot en p-shot; zie bijvoorbeeld <https://www.grohclinic.nl/o-shot/>).

Het RIVM heeft onlangs in opdracht van IGJ een literatuuronderzoek gedaan, aangevuld met interviews, naar het gebruik van PRP en andere *tissue derived products* in de cosmetische geneeskunde.²³ Ook uit deze studie kwam naar voren dat er voor deze toepassingen zeer weinig evidence is voor veiligheid en effectiviteit.

PRP komt ook meermaals terug in de behandeling van acute en chronische wonden. Een Cochranereview uit 2012 heeft gekeken naar het effect

van autologe PRP in vergelijking met placebo of alternatieve topicale therapieën op verschillende chronische wonden waaronder diabetische voetulcera, veneuze ulcera en decubituswonden.²⁴ Verschillende eindpunten werden onderzocht zoals het totale geëpithelialiseerde oppervlak, percentage wondgenezing, de tijd tot complete wondgenezing, wondcomplicaties en negatieve bijwerkingen. In totaal werden er 10 RCT's geïncludeerd met in totaal 442 deelnemers. Van slechts één studie werd het risico op *bias* laag gescoord, van drie studies hoog op tenminste 1 uitkomstmaat, en bij de rest was het risico op *bias* onzeker door slechte rapportage. Vier studies werden gefinancierd door bedrijven die PRP-apparatuur produceren. De evidence voor de uitkomstmaten werd laag tot zeer laag beoordeeld. De conclusie van de auteurs was dat het onduidelijk is of PRP de genezing van chronische wonden verbetert en dat het bestaande wetenschappelijke bewijs erg schaars is en van slechte of zeer slechte kwaliteit. Degelijke, voldoende krachtige RCT's zijn nodig om te bepalen of PRP-behandeling leidt tot een snellere wondgenezing. Een recentere RCT naar de behandeling met PRP van veneuze ulcera, waarbij 102 ulcers van 58 patiënten werden onderzocht, liet wel een significant verschil zien in het percentage genezen wondoppervlak in het voordeel van PRP-behandeling ten opzichte van de standaardbehandeling.²⁵

3.4 Aanvullend onderzoek

In aanvulling op deze overkoepelende literatuursearch is nog specifiek gezocht naar additionele relevant lijkende studies over PRP-behandeling



bij wondgenezing en weefselregeneratie. Met name betrof dit literatuur over botbreuken.

Een systematische review uit 2017 naar PRP voor de behandeling van *non-union of delayed-union* (moeilijk helende) fracturen includeerde 19 klinische studies.²⁶ Van deze studies gingen er 9 (8 RCT's, 1 caseserie) over fractuurmanagement in het algemeen, en 10 (9 caseseries, 1 RCT) specifiek over de behandeling van *non-union of delayed-union* fracturen. In de studies naar fractuurmanagement werd PRP voornamelijk topicaal toegediend gedurende de operatie. De uitkomst van de behandeling werd in sommige gevallen gerapporteerd in de vorm van een radiologische uitkomst, bij sommige studies als een klinische uitkomst (functionele scores, complicaties). De studies lieten wisselende resultaten zien; bij de studies die de functionele uitkomsten rapporteerden, lieten twee van de 5 studies een positieve bijdrage van PRP zien, bij de overige studies werd geen voordeel van PRP gezien. Bij de geïnccludeerde studies naar de moeilijk genezende fracturen werd er bij 4 studies percutaan PRP toegediend en bij 6 studies topicaal gedurende een revisie-operatie. Van de caseseries lieten er 7 een positieve bijdrage van PRP zien. De enige RCT die geïnccludeerd was voor dit onderwerp vergeleek PRP met de groeifactor BMP-7 waarbij de laatste superieur was aan PRP. De auteurs van deze klinische review concludeerden dat het bewijs echter van erg lage kwaliteit was (caseseries met kleine aantallen) en met veel heterogeniteit (wisselende anatomische plaatsen van de breuken) waardoor er weinig te

zeggen viel over het effect van PRP op de botgenezing. Een RCT uit 2016 naar het effect van PRP op de tijd van genezing van *non-union* breuken in lange pijpbeenderen liet zien dat de applicatie van PRP ten opzichte van placebo ter plaatse van de fractuur tijdens chirurgie gerelateerd was aan een significant groter genezingspercentage na 9 maanden, een kortere genezingstijd ($8,1 \pm 1,2$ versus $8,5 \pm 0,7$ maand; $p=0,003$), en minder verkorting van de aangedane ledematen. Aantallen gevallen van wondinfectie waren vergelijkbaar.²⁷

3.5 Aanvullende literatuur naar aanleiding van de hoorzitting

Van de studies die tijdens de hoorzitting naar voren zijn gebracht zijn alleen de studies in mensen nader bestudeerd. De studies hebben voornamelijk betrekking op de toepassing van autoloog PRP in de geslachtsorganen, met esthetisch doel of om de seksuele functies (libido) te verbeteren. De bewijskracht van de studies is laag. Het betreft merendeels case studies of kleine studies. Behoudens de studie van Banno e.a. waren er geen controlegroepen. Tevens was er bij sommige studies sprake van conflicterende belangen doordat onderzoekers banden hadden met de fabrikanten van PRP-apparatuur.



Het gaat om de volgende publicaties:

- Virag R, Sussman H. Ultrasound Guided Treatment of Peyronie's Disease with Plasma Rich Platelets (PRP) and Hyaluronic Acid (HA). *The Journal of Sexual Medicine* 2016; 13(5): S5-S6.

Een studie onder 50 mannen met de ziekte van Peyronie (ZvP), gefinancierd door een producent van apparaten om PRP mee te maken, die werden behandeld met hyaluronzuur (HA) + PRP. Er was geen controlegroep. 86% zou verbetering hebben van klachten (kromming van de penis, erectiele dysfunctie, etc.).

- Channappa SK. Injecting blood components for erectile dysfunction. *The Journal of Sexual Medicine* 2016; 13 (5): S94.

Studie bij 1.100 patiënten met erectiele dysfunctie, die PRP geïnjecteerd kregen in de corpora cavernosa van de penis. Vacuümpomp en meetlinten werden gebruikt voor het meten van de grootte. Geen controlegroep. Gemiddeld was er een 3,5 cm toename in penislengte na 5 injecties. Er werden geen complicaties gerapporteerd.

- Banno JJ. The Efficacy of Platelet-Rich Plasma (PRP) as a Supplemental Therapy for the Treatment of Erectile Dysfunction (ED): Initial Outcomes. *The Journal of Sexual Medicine* 2017;14(2): Supplement e59-e60

Een studie bij 9 mannen. Eenmalige toediening van PRP als toevoeging aan vacuümpomptherapie en/of medicatie voor penisvergroting en erectiele dysfunctie (ED). Patiënten werd gevraagd of zij tevens met PRP behandeld wilden worden en er was geen randomisatie. Patiënten vulden een vragenlijst in over ED pre- en post-behandeling. Er was geen significant effect ten opzichte van een controlegroep.

- Virag R, Sussman H. Evaluation of the benefit of using a combination of autologous platelet rich plasma and hyaluronic acid for the treatment of Peyronie's disease. *Sex Health Issues*. 2017.

Het betrof behandeling van ZvP (N=90) met PRP + HA. Patiënten werden behandeld met echogeleide injecties van PRP en HA in de afwijkende zone van de tunica albuginea. Er was geen controlegroep. Angulatie en verdikking waren allebei significant verbeterd na 4 sessies. Er werden betere resultaten gevonden bij jongere patiënten. 70% van de patiënten was positief over de behandeling.

- Virag R, Sussman H. Nouveau traitement de la maladie de la Peyronie par injection de plasma autologue enrichi en plaquettes (PRP) et acide hyaluronique. *Résultats préliminaires*.

Waarschijnlijk een deelonderzoek van de hierboven vermelde studie. Er zijn 13 deelnemers met ZvP geïnccludeerd. De patiënten kregen gedurende 2 maanden elke 15 dagen een echogeleide injectie met 8 ml PRP + HA. De follow-up was tot 6 maanden na laatste injectie. 77% (10 van de



13) patiënten zagen verbetering in de kromming van de penis en hadden een vermindering van het bindweefsel. Er was geen controlegroep.

- Virag R, Sussman H. Plasma rich platelets and hyaluronic acid improves Peyronie's disease. A case control study of 75 cases. The Journal of Sexual Medicine 2017;14 (4): e121.

Waarschijnlijk overlap in patiënten met de bovengenoemde studies. 75 patiënten met ZvP behandeld met PRP + HA (bereid met RegenLab SA apparatuur), geïnjecteerd in aangedane gedeelte van tunica albuginea onder echogeleiding. De deelnemers ondergingen 6 sessies met PRP-behandelingen. Uitkomstmaten waren: veranderingen in de kromming en deformatie van de penis, de dikte van het bindweefsel in de tunica albuginea, seksuele activiteit, erectiele dysfunctie (ED). Ook werden er vragenlijsten afgenomen. De kromming was verminderd met gemiddeld 37%, dikte van bindweefsel was gemiddeld met 27% verminderd, 22 patiënten met ED vermeldden een verbetering van de erectie, seks was makkelijker voor 60%. Geen controlegroep.

- Alkhayal S, Lourdes R. Corporeal rejuvenation with platelet rich plasma as a treatment for erectile dysfunction. The Journal of Sexual Medicine 2018;15(7): S254.

124 patiënten werden behandeld met 10 ml PRP-injecties volgens het protocol van de Amerikaanse academie van cosmetische en cellulaire geneeskunde. Vragenlijsten werden vooraf en nadien afgenomen. Slechts

van 40 patiënten konden alle data worden verkregen. 85% daarvan rapporteerden dat met de behandeling de hardheid van de erectie was verbeterd, 72% daarvan vond dat seks makkelijker ging. Er werden geen bijwerkingen gemeld. Er was geen controlegroep.

- Epifanova MV, Chaliy ME, e.a. Efficacy of autologous platelet-rich plasma for the treatment of erectile dysfunction. The Journal of Sexual Medicine 2018;15 (7): S238.

In deze studie werden 60 patiënten met erectiele dysfunctie gerandomiseerd. Groep A ontving wekelijks 4 ml geactiveerde PRP gedurende 3 weken. Groep B ontving PRP samen met tadalafil voor 28 dagen. Er zijn meerdere vragenlijsten afgenomen bij de geïncludeerde patiënten. Groep B liet een significante verbetering zien wat betreft de vragenlijst over ED na 4 weken en 3 maanden. Vasculaire endotheliale functie was verbeterd in beide groepen na 6 maanden vergeleken met baseline, de *resistive index* in de arterieën in de corpora cavernosa. Beiden groepen ontvingen dus PRP. Er was geen controlegroep.

- Casabona F, Priano V, Vallerino V, Cogliandro A, Lavagnino G. New surgical approach to lichen sclerosus of the vulva: The role of adipose-derived mesenchymal cells and platelet-rich plasma in tissue regeneration. Plast Reconstr Surg 2010;126:e210-1.

PRP werd samen met een aspiraatsel van vetweefsel geïnjecteerd in de vulvaire regio bij 15 vrouwelijke patiënten met lichen sclerosus. Behalve



locale pijn werden na de injecties geen andere bijwerkingen gemeld. Klachten over pijn en sexuele dysfunctie waren na vier maanden bij alle patiënten afgenomen; er was geen controlegroep.

- Runels CE, Melnick H, Roy L, DeBourbon E., A Pilot Study of the Effect of Localized Injections of Autologous Platelet Rich Plasma (PRP) for the Treatment of Female Sexual Dysfunction. J Women's Health Care 2014, 3:4.

Behandeling (N=11) wegens klachten van orgasmestoornissen, anorgasmie, dyspareunie, *hypoactive sexual arousal disorder*, met 5 ml PRP isolaat door middel van 2 injecties, in de voorste vaginawand en in de clitoris. Enige verbetering in *arousal*, *lubrication* et cetera werd beschreven; er was geen controlegroep.

- Behnia-Willison F, Pour N. Use of Platelet-rich Plasma for Vulvovaginal Autoimmune Conditions Like Lichen Sclerosus. Plast Reconstr Surg. 2016 Nov.

De onderzochte groep bestond uit 28 vrouwen met lichen sclerosus, waarvan 26 met PA bevestigd, die niet reageerden op corticosteroïdenbehandeling; ze werden over een periode van 2 jaar onderzocht. Bij 8 van de 28 onderzochte personen waren de laesies geheel verdwenen, en bij 17 van de 28 waren de laesies kleiner geworden. Er zijn geen complicaties geregistreerd. Er was geen controlegroep.

- Aguilar P. Novel technique of vulvo-vaginal rejuvenation by lipofilling and injection of combined platelet-rich-plasma and hyaluronic acid: a case-report. Springerplus 2016;5(1):1184.

Casereport lipofilling + HA + PRP.

- Seok Hwan Kim, Eun Soo Park, Tae Hee Kim. Rejuvenation Using Platelet-rich Plasma and Lipofilling for Vaginal Atrophy and Lichen Sclerosus. J Menopausal Med. 2017 Apr; 23(1): 6368.

Casereport. PRP + lipofilling

- King M. Tolson H, Goldstein AT MD. Autologous Platelet Rich Plasma (PRP) Intradermal Injections for the Treatment of Vulvar Lichen Sclerosus, J Am Acad Dermatol. 2017 Jan.

Het betreft een *pilot studie*, zonder controlegroep. 15 vrouwen met PA bewezen lichen sclerosus ontvingen 2 behandelingen met 5 ml PRP subdermaal en intradermaal. De primaire uitkomstmaat was de verandering in inflammatie in de pre- en post-behandeling biopsies. De PA-coupees werden geblindeerd beoordeeld. Secundaire uitkomstmaten waren vulvaire pijn en pruritus. 12 participanten hebben het protocol voltooid. Van de 12 patiënten hadden 7 patiënten een vermindering van inflammatie bij PA, bij 3 was er geen verbetering te zien en bij 2 een kleine toename van inflammatie. De verbetering in inflammatie was statistisch significant. Er waren geen veranderingen in pijn en jeuk.



- July Jaimes Suarez. Zoon Vulvitis Treated Successfully With Platelet-Rich Plasma: First Case Reported. *J Low Genit Tract Dis.* 2017; 21(4): e48-e51.

Case report.

- Castellani D. An innovative approach to treating vaginal mesh exposure after abdominal sacral colpopexy: endoscopic resection of mesh and platelet-rich plasma; initial experience in three women. *Int Urogynecol J.* 2017;28(2):325-327.

Onderzoek bij 3 vrouwen waarbij PRP werd gebruikt als gel om het gat te bedekken dat over was na resectie bij vrouwen die een mesh matje hadden. Geen complicaties.

- Ayman Shehata Dawood, Hesham Abdelaziz Salem. Current clinical applications of platelet-rich plasma in various gynecological disorders: An appraisal of theory and practice. *Clin Exp Reprod Med.* 2018 Jun; 45(2): 67-74.

Literatuur review waarbij alleen case series, case reports en pilot studies met kleine *sample sizes* zijn geïnccludeerd. In deze studie zijn PRP injecties in ovaria toegediend met als indicatie prematuur ovarieel falen.

- Tedesco M1 e.a. The use of prp (platelet-rich plasma) in patients affected by genital lichen sclerosus: clinical analysis and results. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018 Jul 27.

In deze studie zijn 31 patiënten geïnccludeerd met lichen sclerosus (mannen en vrouwen), die drie keer behandeld werden met 4 ml PRP elke 15 dagen. De follow-up was 1 jaar. 62% van de patiënten liet verbetering zien, 1 patiënt verergering.

- Franic D, Iternička Z, Franić-Ivanišević M. Platelet-rich plasma (PRP) for the treatment of vulvar lichen sclerosus in a premenopausal woman: A case report. *Case Rep Womens Health.* 2018 Apr. Case report.

literatuur

- ¹ Dohan Ehrenfest DM. *Classification of platelet concentrates: from pure platelet-rich plasma (P-PRP) to leucocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF).* *Trends in Biotechnology* 2008; 27(3): 158-67.
- ² Etulain J. *Platelets in wound healing and regenerative medicine.* *Platelets* 2018; 29(6): 556-68.
- ³ D'Asta F, Halstead F, Harrison P, Zecchi Orlandini S, Moiemmen N, Lord J. *The contribution of leucocytes to the antimicrobial activity of platelet-rich plasma preparations: A systematic review.* *Platelets* 2018; 29(1): 9-20.
- ⁴ Dohan Ehrenfest DM, Pinto NR, Pereda A, Jimenez P, Corso MD, Kang BS, e.a. *The impact of the centrifuge characteristics and centrifugation*



- protocols on the cells, growth factors, and fibrin architecture of a leukocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF) clot and membrane. Platelets 2018; 29(2): 171-84.*
- ⁵ Dohan Ehrenfest DM, Bielecki T, Mishra A, Borzini P, Inchingolo F, Sammartino G, e.a. *In search of a consensus terminology in the field of platelet concentrates for surgical use: platelet-rich plasma (PRP), platelet-rich fibrin (PRF), fibrin gel polymerization and leukocytes. Curr Pharm Biotechnol 2012; 13(7): 1131-7.*
- ⁶ DeLong JM, Russell RP, Mazzocca AD. *Platelet-rich plasma: the PAW classification system. Arthroscopy 2012; 28(7): 998-1009.*
- ⁷ Kaux JF, Emonds-Alt T. *The use of platelet-rich plasma to treat chronic tendinopathies: A technical analysis. Platelets 2018; 29(3): 213-27.*
- ⁸ ZIN. *Plaatjesrijk plasma injectie(s) bij een laterale epicondytaire tendinopathie. 2015.*
- ⁹ Esposito M, Grusovin MG, Rees J, Karasoulos D, Felice P, Alissa R, e.a. *Effectiveness of sinus lift procedures for dental implant rehabilitation: a Cochrane systematic review. Eur J Oral Implantol 2010; 3(1): 7-26.*
- ¹⁰ Bousnaki M, Bakopoulou A, Koidis P. *Platelet-rich plasma for the therapeutic management of temporomandibular joint disorders: a systematic review. Int J Oral Maxillofac Surg 2018; 47(2): 188-98.*
- ¹¹ Moraes VY, Lenza M, Tamaoki MJ, Faloppa F, Belloti JC. *Platelet-rich therapies for musculoskeletal soft tissue injuries. Cochrane Database Syst Rev 2014; (4): CD010071.*
- ¹² Muchedzi TA, Roberts SB. *A systematic review of the effects of platelet rich plasma on outcomes for patients with knee osteoarthritis and following total knee arthroplasty. Surgeon 2018; 16(4): 250-8.*
- ¹³ Xing D, Wang B, Zhang W, Yang Z, Hou Y, Chen Y, e.a. *Intra-articular platelet-rich plasma injections for knee osteoarthritis: An overview of systematic reviews and risk of bias considerations. Int J Rheum Dis 2017; 20(11): 1612-30.*
- ¹⁴ Dai WL, Zhou AG, Zhang H, Zhang J. *Efficacy of Platelet-Rich Plasma in the Treatment of Knee Osteoarthritis: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. Arthroscopy 2017; 33(3): 659-70 e1.*
- ¹⁵ Meheux CJ, McCulloch PC, Lintner DM, Varner KE, Harris JD. *Efficacy of Intra-articular Platelet-Rich Plasma Injections in Knee Osteoarthritis: A Systematic Review. Arthroscopy 2016; 32(3): 495-505.*
- ¹⁶ Brown GA. *AAOS clinical practice guideline: treatment of osteoarthritis of the knee: evidence-based guideline, 2nd edition. J Am Acad Orthop Surg 2013; 21(9): 577-9.*
- ¹⁷ Grassi A, Napoli F, Romandini I, Samuelsson K, Zaffagnini S, Candrian C, e.a. *Is Platelet-Rich Plasma (PRP) Effective in the Treatment of Acute Muscle Injuries? A Systematic Review and Meta-Analysis. Sports Med 2018; 48(4): 971-89.*
- ¹⁸ Sheth U, Dwyer T, Smith I, Wasserstein D, Theodoropoulos J, Takhar S, e.a. *Does Platelet-Rich Plasma Lead to Earlier Return to Sport When Compared With Conservative Treatment in Acute Muscle Injuries? A Systematic Review and Meta-analysis. Arthroscopy - Journal of*



- Arthroscopic and Related Surgery 2018; 34(1): 281-8.e1.
- ¹⁹ Miller LE, Parrish WR, Roides B, Bhattacharyya S. *Efficacy of platelet-rich plasma injections for symptomatic tendinopathy: systematic review and meta-analysis of randomised injection-controlled trials*. BMJ Open Sport Exerc Med 2017; 3(1): e000237.
- ²⁰ Frautschi RS, Hashem AM, Halasa B, Cakmakoglu C, Zins JE. *Current Evidence for Clinical Efficacy of Platelet Rich Plasma in Aesthetic Surgery: A Systematic Review*. Aesthet Surg J 2017; 37(3): 353-62.
- ²¹ Kramer ME, Keaney TC. *Systematic review of platelet-rich plasma (PRP) preparation and composition for the treatment of androgenetic alopecia*. J Cosmet Dermatol 2018; 17(5): 666-71.
- ²² Alam M, Hughart R, Champlain A, Geisler A, Paghdal K, Whiting D, e.a. *Effect of Platelet-Rich Plasma Injection for Rejuvenation of Photoaged Facial Skin: A Randomized Clinical Trial*. JAMA Dermatol 2018; 154(12): 1447-1452.
- ²³ RIVM. *Cosmetic application of human tissue derived products. An exploratory study 2017*.
- ²⁴ Martinez-Zapata MJ, Martí-Carvajal AJ, Solà I, Bellmunt-Montoya S, Cid J, Urrútia G. *Autologous platelet-rich plasma for treating surgical wounds*. Cochrane Database of Systematic Reviews; 2013(9): CD010739.
- ²⁵ Escamilla Cardenosa M, Dominguez-Maldonado G, Cordoba-Fernandez A. *Efficacy and safety of the use of platelet-rich plasma to manage venous ulcers*. Journal of tissue viability (no pagination), 2016; February 24.
- ²⁶ Roffi A, Di Matteo B, Krishnakumar GS, Kon E, Filardo G. *Platelet-rich plasma for the treatment of bone defects: from pre-clinical rational to evidence in the clinical practice. A systematic review*. Int Orthop 2017; 41(2): 221-37.
- ²⁷ Ghaffarpasand F, Shahrezaei M, Dehghankhalili M. *Effects of Platelet Rich Plasma on Healing Rate of Long Bone Non-union Fractures: A Randomized Double-Blind Placebo Controlled Clinical Trial*. Bull Emerg Trauma 2016; 4(3): 134-40.



De Gezondheidsraad, ingesteld in 1902, is een adviesorgaan met als taak de regering en het parlement 'voor te lichten over de stand der wetenschap ten aanzien van vraagstukken op het gebied van de volksgezondheid en het gezondheids(zorg)onderzoek' (art. 22 Gezondheidswet).

De Gezondheidsraad ontvangt de meeste adviesvragen van de bewindslieden van Volksgezondheid, Welzijn en Sport; Infrastructuur en Waterstaat; Sociale Zaken en Werkgelegenheid en Landbouw, Natuur en Voedselkwaliteit. De raad kan ook op eigen initiatief adviezen uitbrengen, en ontwikkelingen of trends signaleren die van belang zijn voor het overheidsbeleid.

De adviezen van de Gezondheidsraad zijn openbaar en worden als regel opgesteld door multidisciplinaire commissies van – op persoonlijke titel benoemde – Nederlandse en soms buitenlandse deskundigen.

U kunt dit document downloaden van www.gezondheidsraad.nl.

Deze publicatie kan als volgt worden aangehaald:

Gezondheidsraad. Bereiding, effectiviteit en veiligheid van PRP. Achtergronddocument bij het advies Plaatjesrijk plasma. Den Haag: Gezondheidsraad, 2019; publicatienr. 2019/01A.

Auteursrecht voorbehouden

