

Praktische toepassing van L-PRF (leukocyte- and platelet rich fibrin) bij wondzorg

Expert-based consensusdocument

20 februari 2025



Praktische toepassing van L-PRF (leucocyte- and platelet rich fibrin) bij wondzorg

Expert-based consensusdocument

Michiel Claes

Verpleegkundig specialist
wondzorg, Noorderhart
Mariaziekenhuis Pelt
Secretaris WCS België

Kris Bernaerts

Verpleegkundig specialist
wondzorg, UZ Leuven
Ondervoorzitter WCS
België

Paul Cappelier

Wondzorgconsulent AZ
Sint-Jan Brugge
Werkgroeplid WCS België

Marjan Neeckx

Wondzorgverpleegkundige
ZAS CADIX

Eric Roovers

Wondzorgcoördinator ZAS
Bestuurslid WCS België

Dr. Yannick Spaey

Mond-, kaak- en
aangezichtschirurg
Noorderhart
Mariaziekenhuis Pelt

Heidi Weedaeghe

Lector VIVES Hogeschool
Wondzorgverpleegkundige
Dermatologie Handelskaai
Kortrijk
Werkgroeplid WCS België

Patricia Wijnands

Wondzorgexpert ZAS
CADIX en
decubituscoördinator ZAS

©WCS België 2025

Eerste versie gepubliceerd op 20 februari 2025

Dit document werd opgesteld door een focusgroep bestaande uit Vlaamse zorgverleners met een bijzondere expertise op het vlak van L-PRF-toepassingen bij wondzorg. Dit op initiatief van Woundcare Consultant Society (WCS) België.

Een hartelijk woord van dank gaat uit naar Prof. Dr. Em. Marc Quirynen (Parodontologie en Orale Microbiologie, KU Leuven).

Referentie: Claes, M., Bernaerts, K., Cappelier, P., Neeckx, M., Roovers, E., Spaey, Y., Weedaeghe, H. & Wijnands, P. Praktische toepassing van L-PRF (leucocyte- and platelet rich fibrin) bij wondzorg: Expert-based consensusdocument. 2025. Beschikbaar op www.wcs-belgie.be

www.wcs-belgie.be



Inhoud

Inhoud	4
1. Introductie in autologe, bloedafgeleide celtherapie	5
1.1 Inleiding	5
1.2 Geschiedenis en technieken	5
1.3 Definitie L-PRF	6
2. Contra-indicaties en aandachtspunten	8
2.1 Contra-indicaties	8
2.2 Aandachtspunten	8
3. L-PRF applicatie	10
3.1 Wondbedvoorbereiding L-PRF	10
3.1.1 Algemeen	10
3.1.2 Huidbescherming rond de wonde	10
3.2 Techniek voor het aanbrengen van L-PRF	11
3.2.1 Bloedafname	11
3.2.2 Centrifugering	11
3.2.3 Scheiding van de L-PRF-clot	12
3.2.4 Vorming van L-PRF membranen	14
3.2.5 Plaatsing van de L-PRF membranen	15
3.2.6 Fixatie en afdekking van de membranen	16
3.3 Gebruik van L-PRF exsudaat of vloeibaar L-PRF	17
3.4 Casusillustratie	17
4. Verzorgingsfrequentie en aandachtspunten	19
4.1 Verzorgingsfrequentie	19
4.2 Aandachtspunten	19
5. Educatie patiënten en zorgverleners	21
6. Besluit	22
Referenties	23



1. Introductie in autologe, bloedafgeleide celtherapie

1.1 Inleiding

Traditionele wondzorg is erop gericht een gunstig en optimaal vochtig wondmilieu te creëren. Deze zorg ondersteunt en optimaliseert de omstandigheden waarbinnen de intrinsieke wondheling plaatsvindt. Hierbij tracht het lichaam verloren weefsel zelf te herstellen en te vervangen door nieuw weefsel (regeneratie of proliferatie). Met andere woorden: het primaire verband heelt de wonde niet, maar helpt het lichaam om de wonde te helen.

Regeneratieve wondzorg daarentegen maakt gebruik van therapeutische cellen of weefsels die als primair verband geappliqueerd worden in een wonde. Therapeutische cellen die hiervoor gebruikt kunnen worden zijn bv. stamcellen, keratinocyten, fibroblasten, bloedplaatjes en leukocyten. Weefsels die hiervoor gebruikt kunnen worden zijn bv. amniotische membranen en derma-epidermale substituten.

Therapieën en verbanden op cel- of weefselbasis vervangen het verloren weefsel of herstellen dit weefsel door o.a. actieve stimulatie van de intrinsieke wondheling en dus de facilitering van de vier fases van wondgenezing (coagulatie – inflammatie – proliferatie – maturatie). Met andere woorden: het primaire verband heelt de wonde.

Er werden de voorbije decennia verscheidene therapieën op cel- of weefselbasis ontwikkeld, inzetbaar bij wondzorg. Deze therapieën kunnen vervaardigd worden via bio-engineering, aangeleverd worden vanuit een weefselbank (niet-autoloog) of geoogst worden bij de patiënt zelf (autoloog).

In dit consensusdocument ligt de focus op slechts één regeneratieve celtherapie: L-PRF (leukocyte- and platelet-rich fibrin). Dit autoloog, bloedafgeleid plaatjesconcentraat wordt op dit moment in België beschouwd als de meest toegankelijke en meest toegepaste celtherapie, gebruikt bij wondzorg. De toegankelijkheid ervan is groot omwille van het niet-invasieve karakter, de eenvoud van de techniek, de beschikbaarheid en de betaalbaarheid. Andere cel- (bv. PRP) of weefseltherapieën (bv. amniotische membranen), eveneens beschikbaar in België, worden niet verder besproken.

Dit document is erop gericht om de lezer praktische handvaten te geven, nodig om de techniek op een correcte manier en bij de juiste indicaties toe te passen. De theoretische onderbouwing m.b.t. de bestanddelen, het exacte werkingsmechanisme en de exacte invloeden van L-PRF op de wondheling wordt niet in detail besproken in dit document.

1.2 Geschiedenis en technieken

Bij natuurlijke wondheling van een acute wonde, is het een bloedstolsel dat de wonde zal bedekken en de wondheling zal initiëren en faciliteren. Bij een bloedafgeleide celtherapie wordt er eveneens gebruik gemaakt van een bloedstolsel. Dit stolsel of plaatjesconcentraat wordt echter niet door het lichaam gevormd. Het wordt bekomen d.m.v. een bloedafname en centrifugering van het afgenomen bloed en wordt vervolgens aangebracht in de wonde. Hierdoor bevat dit stolsel hoger geconcentreerde werkzame bestanddelen en is de matrix ervan geavanceerder en sterker dan een 'natuurlijk' of 'niet gefractioneerd' stolsel (Blanco et al., 2024).

Het gebruik van plaatjesconcentraten ter ondersteuning van secundaire wondheling wordt al meer dan 50 jaar toegepast. De eerste breed geaccepteerde beschrijving van de toepassing ervan binnen regeneratieve geneeskunde dateert echter uit 1997. In de jaren daaropvolgend werden er tientallen plaatjesconcentraten geïntroduceerd. Althans de



technieken, toestellen en materialen die plaatjesconcentraten prepareren uit het eigen bloed van de patiënt (Dohan et al., 2009; Pinto et al., 2018).

Alle beschikbare plaatjesconcentraten kunnen o.b.v. hun celsamenstelling (aan- of afwezigheid van leukocyten) en hun fibrine-gehalte ondergebracht worden in 4 categorieën:

- pure platelet-rich plasma (P-PRP)
- leukocyte- and platelet-rich plasma (L-PRP)
- pure platelet-rich fibrin (P-PRF)
- leukocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF)

Bij iedere categorie maakt centrifugering van het afgenomen bloed deel uit van het bereidingsproces van het plaatjesconcentraat.

Bij de 1^{ste} generatie concentraten (P-PRP, L-PRP en P-PRF) worden er chemicaliën toegevoegd tijdens het bereidingsproces. Het bloed van de patiënt wordt daarbij niet alleen gecentrifugeerd in een of meer stappen maar ook biochemisch gemodificeerd door de toevoeging van anticoagulantia, (runder)thrombine of calciumchloride. De te nemen stappen en bereidingstijden verschillen per categorie en per product ondergebracht onder de categorieën. Globaal zijn de bereidingsprocessen van deze plaatjespreparaten eerder complex en duur.

De vierde categorie (L-PRF) is een 2^{de} generatie plaatjesconcentraat voor topicaal gebruik. L-PRF wordt bekomen door een vereenvoudigde en minder kostelijke procedure, zonder toevoeging van additieven en dus zonder biochemische manipulatie van het bloed. De afwezigheid van biochemische manipulatie en het daardoor zuiver autologe karakter, maakt dat de toepassing van L-PRF toegankelijker is en aan minder regelgevingen en normeringen is onderworpen dan 1^{ste} generatie preparaten (Dohan et al., 2009; Piaggese, 2018).

Plaatjesconcentraten kunnen beoordeeld worden op basis van een aantal karakteristieken: centrifuge-type (licht- en compactheid), bereidingsduur (< 20 min tot > 1 u), kosten, ergonomie en eenvoud van de procedure, bekomen volume, efficiëntie en grootte van de oogst, kwaliteit van de geoogste cellen, densiteit en vormingssnelheid van de fibrinematrix etc. Op al deze karakteristieken scoort L-PRF voor wondzorgtoepassingen beter dan de 1^{ste} generatie plaatjesconcentraten (Giannini et al., 2015; Dohan et al., 2009).

Andere varianten, zoals CGF (Concentrated Growth Factors), H-PRF (Horizontal PRF), T-PRF (Titanium PRF) en A-PRF (Advanced PRF), zijn ontwikkeld met kleine aanpassingen aan het originele protocol. Deze varianten beogen bepaalde eigenschappen te verbeteren, zoals de concentratie van groei- en genezingsfactoren. Ondanks dat er diverse varianten ontwikkeld zijn, blijft L-PRF de standaardterm en wordt er binnen dit consensusdocument enkel over L-PRF gesproken.

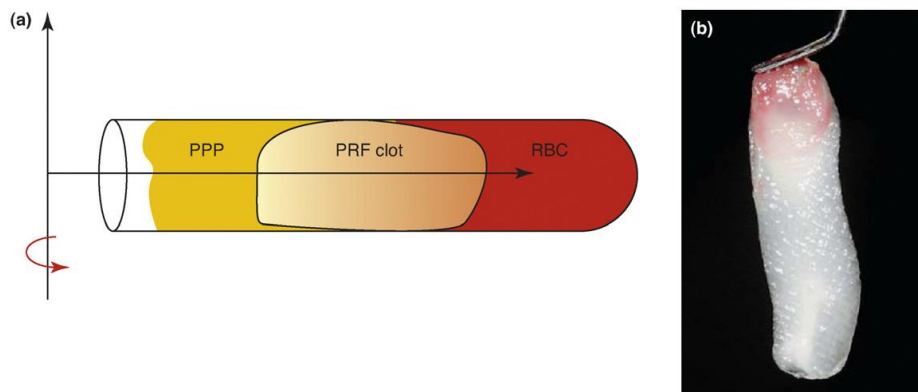
Plaatjesconcentraten hebben naast wondzorg ook toepassingsgebieden binnen de parodontologie, maxillofaciale chirurgie, dermatologie, orthopedie, esthetische chirurgie etc. Deze toepassingen worden echter niet besproken in dit document.

1.3 Definitie L-PRF

L-PRF (leukocyte- and platelet-rich fibrin) is een concentraat van leukocyten (witte bloedcellen), trombocyten (bloedplaatjes) en fibrine, vervaardigd uit het eigen bloed van de zorgontvanger m.b.v. centrifugering.

Het menselijk bloed bestaat uit twee basiscomponenten: 55% plasma en 45% bloedcellen (leukocyten, erythrocyten of rode bloedcellen en trombocyten). Door het contact van het bloed met de wand van de bloedtube tijdens het centrifugeren, stolt het bloed op gecontroleerde wijze en wordt er een platelet-rich fibrin clot (PRF-clot) gevormd tussen

platelet-poor of acellulair plasma (PPP) bovenaan in de tube en rode bloedcellen (RBC) onderaan in de tube (afbeelding 1a). Deze PRF clot bestaat uit een stevige 3D matrix of mesh, die de dragende structuur vormt voor de uit het bloed geoogste cellen. De PRF-clot wordt vervolgens gescheiden van het PPP en de RBC en tot slot met behulp van compressie omgevormd tot een dens en stevig membraan dat als primair verband wordt aangebracht in de wonde (afbeelding 1b).



[Afbeelding 1: (a) clot- en (b) membraanvorming. Uit "Classification of platelet concentrates: from pure platelet-rich plasma (P-PRP) to leucocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF)" door Dohan, D.M., Rasmusson, L., Albrektsson, T.. (2009). *Trends Biotechnology*, 27(3), 158-67.]

Volgens de huidige beschikbare evidentie bestaat L-PRF uit leukocyten, trombocyten, stamcellen, cytokines en andere proteïnen, groeifactoren en een fibrinenetwerk dat fungeert als dragende structuur en reservoir voor bovenvermelde bestanddelen. Hierbij worden, zoals de naam L-PRF doet vermoeden, leukocyten, trombocyten en fibrine beschouwd als hoofdbestanddelen. Alle drie hebben ze belangrijke effecten op de wondheling maar zijn daarnaast ook rijk aan factoren die eveneens van invloed zijn op de weefselregeneratie: groeifactoren, enkele circulerende stamcellen, cytokines en andere proteïnen.

Al deze cellen en moleculen, zowel de hoofdbestanddelen als de factoren die ze bevatten en vrijzetten, hebben een functie in processen zoals cel migratie/-differentiatie, angiogenese, extracellulaire matrixsynthese etc. Elk type cel of molecule speelt op een verschillend moment en op een verschillende wijze een belangrijke rol in het proces van weefselregeneratie.

De combinatie van de bestanddelen die L-PRF rijk is, maakt dat dit plaatsjesconcentraat zes hoofdeffecten heeft. Het werkt:

- antibacterieel,
- anti-inflammatoir,
- hemostatisch,
- pijnstillend,
- regeneratief voor weke delen en
- regeneratief voor bot (Blanco et. al., 2024).

2. Contra-indicaties en aandachtspunten

L-PRF kent toepassingen bij zowel acute (chirurgische) als moeilijke helende wonden. Of de opstart ervan geïndiceerd en opportuun is, wordt bepaald door de behandelaar. Volgende contra-indicaties en aandachtspunten dienen daarbij zeker gerespecteerd te worden. Deze opsomming is echter niet exhaustief.

2.1 Contra-indicaties

Het gebruik van L-PRF kan **niet** worden aangeraden:

- wanneer oorzakelijke en instandhoudende factoren niet of onvoldoende behandeld zijn, of wanneer de nodige preventieve maatregelen niet zijn ingesteld (de therapie zal dan weinig succesvol zijn);
- bij atypische en bijzondere (dermatologische) ulcera: pyoderma gangrenosum, calciphylaxis cutis etc.;
- bij patiënten met een actieve oncologische, hematologische problematiek;
- bij wonden die maligne weefsel bevatten (oncologisch ulcus). Oncologische wonden, waarbij het maligne weefsel werd weggenomen, komen wel in aanmerking;
- bij wonden waarbij aanwezig necrotisch weefsel niet maximaal klinisch verwijderd werd;
- bij aanwezigheid van een onbehandelde osteomyelitis, gerelateerd aan de wonde (m.a.w. waarbij geen gerichte antibiotica-therapie werd ingesteld);
- bij aanwezigheid van duidelijke klinische tekenen van een klassieke lokale infectie, een uitbreidende infectie of een systemische infectie (cf. 4.);
- bij enterocutane fistels, entero-atmosferische fistels of niet-geëxploreerde fistels van een andere aard;
- bij een onbehandeld, ernstig perifeer arterieel vaatlijden t.h.v. het betrokken lidmaat.

2.2 Aandachtspunten

- Beperkte therapietrouw en beperkte basishygiëne van de patiënt vragen extra opvolging en educatie.
- Diepe of grote wonden kunnen een relatieve contra-indicatie zijn wanneer de diepte of grootte van de wonde maakt dat de membranen niet goed gefixeerd en ter plaatse gehouden kunnen worden. Houd daarbij ook rekening met de effecten van de zwaartekracht.
- Aanwezigheid van tekenen van subtiele lokale infectie vormt een aandachtspunt (cf. 4.).
- Hoogexsudatieve wonden, waarbij de hoeveelheid exsudaat te hoog is om de membranen op hun plaats te kunnen houden, worden beschouwd als een relatieve contra-indicatie (cf. 4.).
- Het gebruik van anticoagulantia vormt geen contra-indicatie voor de toepassing van L-PRF. Het staken van anticoagulantia is dan ook niet geïndiceerd.



- De toepassing van compressietherapie is toegestaan in combinatie met een L-PRF behandeling t.h.v. het betrokken lidmaat. Daarbij zijn korte rek zwachtels, adjustable compression wraps en ulcer kits te verkiezen boven een conventionele compressiekous. Dit o.w.v. het risico op het verplaatsen van de membranen bij het aantrekken van een kous.

3. L-PRF applicatie

3.1 Wondbedvoorbereiding L-PRF

3.1.1 Algemeen

Een mechanisch debridement of grondige wondreiniging wordt uitgevoerd voor opstart van de therapie en bij iedere nieuwe membraanapplicatie. Hiervoor wordt gebruik gemaakt van een reinigingsmiddel naar keuze o.b.v. de klinische presentatie van de wonde (bv. NaCl 0.9%).

Een scherp debridement is enkel geïndiceerd voor aanvang van de therapie, m.a.w. voor de eerste L-PRF-applicatie. Concreet wordt er voor opstart van de therapie een avivering uitgevoerd van het wondbed en de wondranden. Het wondbed wordt daarbij gecuretteerd met als doel avitaal of atoon weefsel, necrose, debris en een eventueel aanwezige biofilm te verwijderen of te doorbreken. Afgebogen of avitale wondranden of atone, uitgebreide ondermijningen worden zo nodig geëxcideerd. Een zeer diepe curettage of het bewust creëren van een ondermijning als 'enveloppe' voor de L-PRF membranen zijn daarentegen niet aangewezen.

Bij de daaropvolgende L-PRF applicaties wordt er in se geen scherp debridement meer uitgevoerd. Wel wordt er een mechanisch debridement uitgevoerd en worden loszittende L-PRF membranen en loszittend avitaal weefsel verwijderd.

Ondanks de antibacteriële werking van L-PRF membranen, is het aangewezen de wonde voor opstart van de therapie en bij iedere nieuwe membraanapplicatie te ontsmetten met een niet-cytotoxisch breed spectrum antisepticum (bv. polyvidonjodium). Dit in hoofdzaak als hygiëne-maatregel en om de microbiële basisbelasting terug te dringen, gezien de membranen en de fixerende contactlaag minimaal 7 dagen in situ blijven. Het volstaat hierbij het wondbed, de wondranden en de periwound (± 4 cm rond de wonde) te ontsmetten en dus niet de brede wondomgeving. Om de contacttijd van het gekozen antisepticum zeker te respecteren, is het raadzaam om na het mechanisch (en eventueel scherp) debridement een in antisepticum gedrenkt kompres op de wonde aan te brengen en dit ter plaatse te laten tijdens het gehele bereidingsproces van de clots/membranen.

3.1.2 Huidbescherming rond de wonde

Huidbescherming wordt al dan niet voorzien o.b.v. de te verwachten hoeveelheid exsudaat en de huidstatus. Hiervoor wordt gebruik gemaakt van een barrièrefilm of -spray, dewelke wordt aangebracht op de wondranden en de periwound.

Bij twijfel over de noodzaak, wordt er steeds gekozen om huidbescherming aan te brengen. Forse periwound-irritaties leiden immers tot het moeten staken van de L-PRF therapie.

Bij een precaire huidstatus of aanwezige tekenen van maceratie is huidbescherming zeker geïndiceerd en kan zelfs het aanbrengen van een elastomeer huidbeschermmer overwogen worden (tenzij bij vermoeden van een schimmelbelasting of kritisch verhoogde bacteriële belasting).

Het gebruik van crèmes, zalven, pasta's of lotions is contra-geïndiceerd gezien deze de fixatie van de L-PRF membranen bemoeilijken.

Het gebruik van topicale antibiotica t.h.v. de periwound is eveneens contra-geïndiceerd, zelfs bij periwound-infectietekenen.



3.2 Techniek voor het aanbrengen van L-PRF

3.2.1 Bloedafname

Er zijn verscheidene bloedtubes verkrijgbaar, allen verschillen ze in samenstelling (kunststof vs. glas; droog vs. gecoat; ...) en in het toepassingsgebied waarvoor de tubes gecertificeerd zijn (in vitro diagnostiek vs. in vivo behandeling; intra-oraal vs. wondzorg; ...). Bovendien hebben deze tubes het voorbije decennium een evolutie doorgemaakt waardoor de gebruiksinstructies doorheen de jaren gewijzigd zijn. De instructies uit volgende alinea's en paragrafen zijn enkel van toepassing bij gebruik van Silfradent PV200R tubes, gecertificeerd voor de toepassing van L-PRF bij wondzorg. De PV200R tubes zijn vervaardigd uit glas, collecteren 10 ml bloed en zijn volledig droog, dus vrij van additieven of coatings.

De bloedafname kan perifeer veneus, centraal veneus of arterieel uitgevoerd worden. Gezien de snelheid waarmee de tube gevuld wordt bepalend is voor de kwaliteit van de gevormde L-PRF-clot, wordt er bij voorkeur gekozen voor de best mogelijke en beschikbare vasculaire toegang. Dit uiteraard zonder nodeloos extra invasieve handelingen te stellen. Ondanks het belang van het zo vlot mogelijk vullen van de tube tijdens de bloedafname, kan iedere gevulde tube overgebracht worden naar de centrifuge, zelfs de zeer traag gevulde tubes.

In tegenstelling tot de eerste generatie tubes, waarbij de fibrinevorming in een stilstaande tube reeds van start ging en zich bijgevolg diffuus presenteerde, is het bij de huidige generatie tubes niet nodig om deze tussen afname en centrifugering in beweging te houden.

In praktijk wordt de bloedafname vaak uitgevoerd na de wondinspectie en voor de wondbedvoorbereiding. Dit om zeker te zijn dat L-PRF geïndiceerd is en om de wachttijd tijdens het centrifugeren tot een minimum te beperken.

Het aantal tubes dat afgenomen wordt is afhankelijk van de grootte van het te behandelen letsel. Met 8 tubes kan ongeveer 36 cm² bedekt worden.

3.2.2 Centrifugering

Vlak na de bloedafname worden de tubes in het centrifugetoestel geplaatst en wordt de centrifugecyclus opgestart. Door de afwezigheid van anticoagulantia in de bloedtube, worden de bloedplaatjes bij centrifugering onmiddellijk geactiveerd door het contact van het bloed met de wand van de tube en wordt er een fibrine-klonter/L-PRF-clot gevormd (polymerisatie).

Net zoals bij de bloedtubes zijn er verscheidene centrifugetoestellen verkrijgbaar. Ook hierbij is het belangrijk gebruik te maken van een toestel dat gecertificeerd is voor (extra-oraal) wondzorgtoepassingen. De centrifuge die gebruikt wordt is een tafelmanier dat bedside op een stabiel en stevig oppervlak geplaatst wordt.

Plaats de bloedtubes steeds per paar en in tegenovergestelde houders in het toestel. Dit om de tubes goed te verspreiden, hierdoor de rotor van het centrifugetoestel uit te balanceren en een correct centrifugeproces te garanderen. Dit houdt in dat het aantal tubes dat gebruikt wordt steeds even moet zijn, met een maximum van 8 tubes per centrifugecyclus. Zo er toch een oneven aantal bloedtubes werd afgenomen, wordt er een dummy-tube (een tube gevuld met water) in het toestel geplaatst om een even aantal te bekomen.

Het type cyclus dat het toestel zal doorlopen, het aantal toeren en de duur van de cyclus zijn verschillend per toestel (bv. 2700 rpm, 12 minuten vs. gedifferentieerde centrifugatie, 14 minuten). Volg dus steeds de gebruikersinstructies van het gebruikte toestel.

Tot slot is het belangrijk de juiste tubes te gebruiken bij het juiste centrifuge toestel. Volg ook daarbij de richtlijnen behorende bij het toestel. Niet elke tube is (optimaal) combineerbaar met elk toestel.

Nadat de centrifugecyclus werd afgerond, worden de tubes uit het toestel genomen en wordt de kwaliteit van de clot visueel beoordeeld (afbeelding 2). Is deze onvoldoende gevormd (bijvoorbeeld bij gebruik van anticoagulantia)? Dan heeft het proces langer tijd nodig. Deze tijd kan bestaan uit het rechtopstaand laten rusten van de tube (bv. 10 minuten) of het opstarten van een tweede centrifugecyclus. Lijkt de clot voldoende gevormd? Dan kan er overgegaan worden tot de volgende stap nl. het scheiden van de L-PRF clot, al kan het eveneens geen kwaad om de tubes nog even te laten rusten.



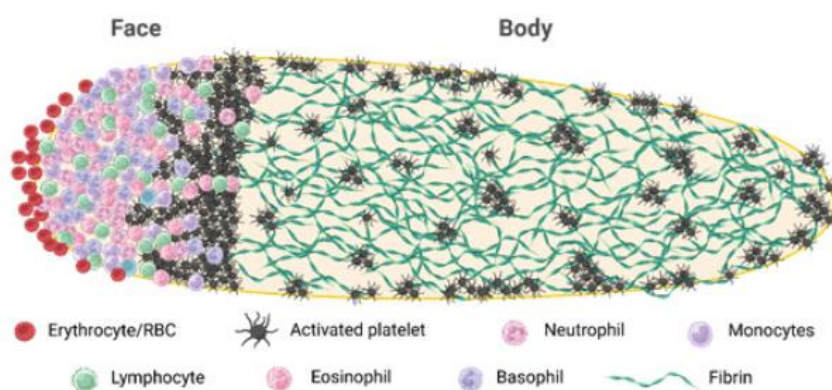
[Afbeelding 2: clotvorming in de bloedtube na centrifugering (Allmedics, 2025)]

3.2.3 Scheiding van de L-PRF-clot

In de L-PRF-clot kunnen twee grote zones onderscheiden worden:

- *face-zone*: rijk aan verscheidene leukocyten, gelegen tegen de rode bloedcellen;
- *body-zone*: bestaande uit een dens fibrine-netwerk met sterk verspreide bloedplaatjes.

Tussen deze zones bevindt zich de *transitiezone*. Een overgangszone met dicht opeengepakte, geactiveerde bloedplaatjes (afbeelding 3) (Lambrichts et al., 2023).

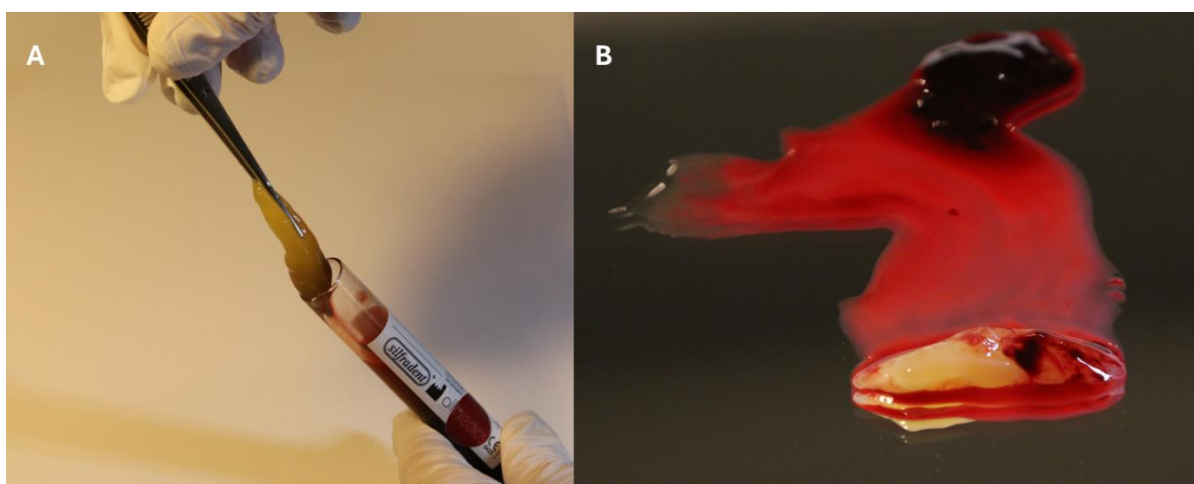


[Afbeelding 3: Grafische representatie van de structuur van een L-PRF-clot, gebaseerd op histologische bevindingen. Uit "The Effect of Leukocyte- and Platelet-Rich Fibrin on Central and Peripheral Nervous System Neurons" door Lambrichts, I., Wolfs, E., Bronckaers, A., Gervois, P., Vangansewinkel, T.. (2023) Int. J. Mol. Sci., 24, 14314]

De L-PRF clot moet voor gebruik gescheiden worden van de rode bloedcellen, die niet bruikbaar zijn bij deze behandelmethode. Wanneer de L-PRF-clot gescheiden wordt van de rode bloedcellen is het van groot belang de face-zone van de clot te bewaren. Het correct scheiden is dus van invloed op de kwaliteit en de samenstelling van het uiteindelijk bekomen membraan.

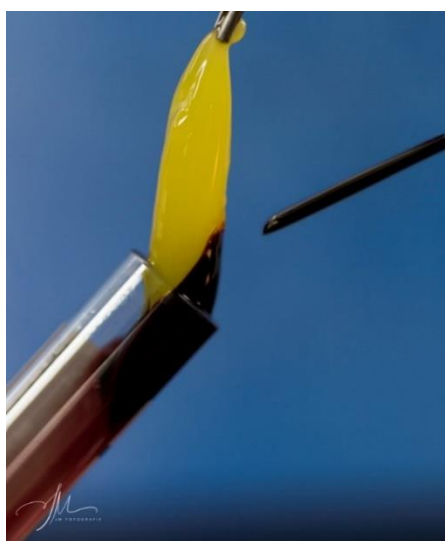
Bij de eerste generatie bloedtubes moest de clot na centrifugering zo snel mogelijk uit de bloedtube verwijderd worden. Dit om te vermijden dat de clot terug zou versmelten met de rode bloedcellen en onbruikbaar werd. Deze richtlijn is echter niet meer van toepassing bij de huidige generatie (PV200R) tubes. Deze kunnen minstens 10 tot 30 minuten onaangeroerd blijven na centrifugering (wat qua timing mogelijkheden schept bij toepassing binnen een acute, chirurgische setting).

Alvorens de L-PRF-clot te scheiden van de rode bloedcellen, wordt de clot losgemaakt van de wand van de tube. Dit met een draaiende beweging rond de clot m.b.v. een steriel instrument zoals een vlakke spatel, een pincet of een knopsonde. Na het losmaken van de clot wordt de inhoud m.b.v. een steriel pincet overgebracht op een steriel, non woven kompres of steriel plaatje (afbeelding 4a). Daarna worden de rode bloedcellen van de clot verwijderd d.m.v. een vloeiende, zachte, wrijvende beweging m.b.v. een steriel kompres, een vlakke spatel of een gesloten pincet (afbeelding 4b). De scheiding zal zeer vlot verlopen, waardoor het gebruik van een (dissectie)schaar niet noodzakelijk is. Bovendien houdt het scheiden m.b.v. een knip voor een ongetrainde uitvoerder het risico in de face-zone en transitiezone accidenteel te verwijderen.



[Afbeelding 4: (a) de clot wordt m.b.v. een steriel pincet uit te tube gehaald (b) de clot, na scheiding van de rode bloedcellen (Allmedics, 2025)]

Het scheiden van de clot kan ook in/boven de tube uitgevoerd worden (afbeelding 5), maar dit vergt een extra handigheid van de uitvoerder of zelfs een extra paar helpende handen.



[Afbeelding 5: De L-PRF-clot met aangehechte RBC wordt uit de tube verwijderd en boven de tube gescheiden m.b.v. een spatel. (Allmedics, 2025)]

Tot slot wordt enkel de L-PRF-clot (afbeelding 6) bewaard en in een volgende stap omgevormd tot een membraan. De resterende inhoud van de tube (PPP en RBC) wordt verwijderd als afval, al kan het PPP ook eventueel gebruikt worden als wondreinigingsmiddel.



[Afbeelding 6: De L-PRF-clot, gescheiden van de RBC. (Allmedics, 2025)]

3.2.4 Vorming van L-PRF membranen

Bij de vorming van het L-PRF membraan, wordt het serum of L-PRF exsudaat uit de clot verwijderd d.m.v. compressie. Het membraan vormen kan op verschillende manieren.

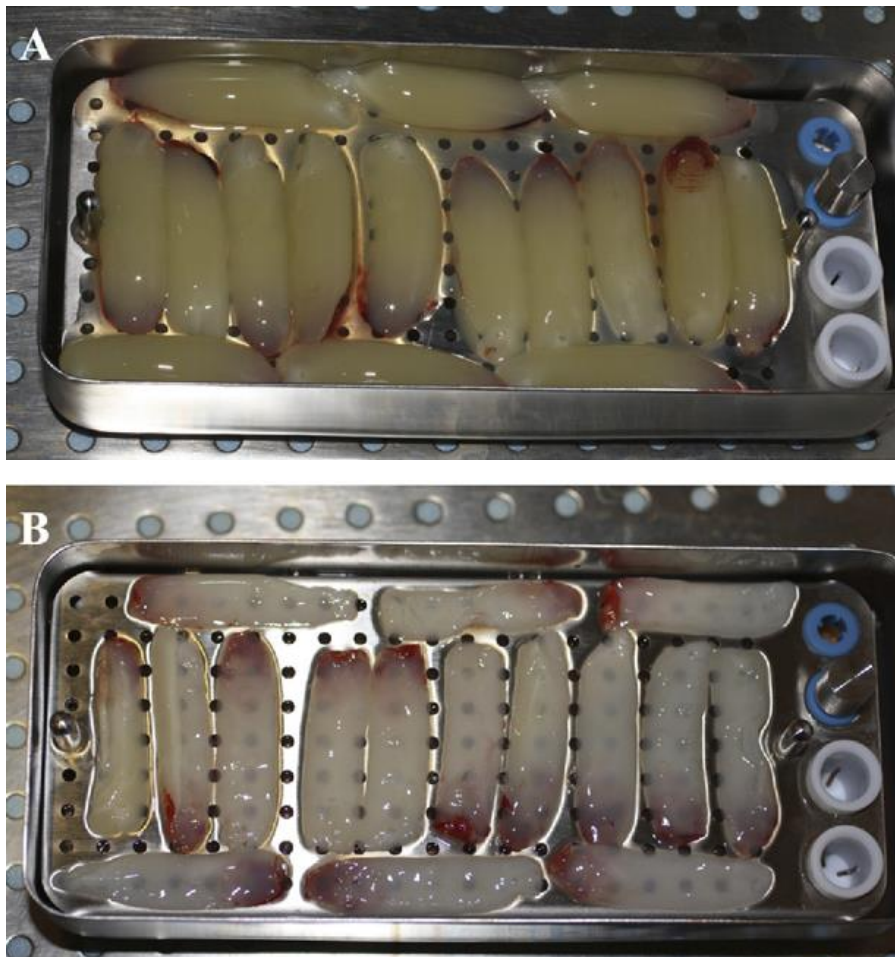
De eerste en enige gestandaardiseerde methode om de membranen te vormen bestaat uit het gebruik van een speciaal ontworpen kit. Hierbij wordt de clot met de face-zone naar onder op een geperforeerde plaat in een steriliseerbaar metalen recipiënt gelegd (afbeelding 7a). Daarop worden een drukplaat en deksel aangebracht gedurende 5 minuten. De membranen worden hierbij traag en door een gelijk verspreide druk van 350 gram gevormd tot een dikte van 1 mm (afbeelding 7b). Het L-PRF exsudaat wordt verzameld onderaan in het bakje. De mogelijke gebruikstoepassingen van dit exsudaat worden later beschreven (cf. 3.3).

Een niet verder wetenschappelijk onderzochte variant op deze werkwijze bestaat uit het manueel uitoefenen van druk m.b.v. de drukplaat, i.p.v. deze druk passief, traag, onder deksel op te laten bouwen. Door de druk manueel uit te oefenen kan er bewust gevarieerd worden in de membraan-dikte (bv. 2 mm i.p.v. 1 mm) en zal de membraanvorming korter duren dan de geijkte 5 minuten.

Daarnaast is het mogelijk om de clot in een steriel recipiënt te plaatsen en te pletten met een tweede steriel recipiënt of steriel instrument (bv. pincet). Belangrijk daarbij is het zo goed mogelijk garanderen van een gelijkmatige drukspreiding. Door gebruik te maken van deze techniek wordt het eerste L-PRF exsudaat eveneens bewaard. Een daar nauw bij aansluitende variant bestaat uit het gebruik van een speciale tang voor membraancreatie. Tot slot is het vormen van L-PRF membranen tussen non-woven of absorberende kompressen een mogelijkheid. Echter gaat bij deze techniek het eerste L-PRF exsudaat uit de clot verloren en is een gelijkmatige drukspreiding moeilijker te garanderen.

Bij de niet-gestandaardiseerde methodes dient de behandelaar aandachtig te zijn voor het garanderen van een zachte druk met een goede spreiding om beschadiging van de leukocyten en krimpen van de fibrine-matrix te voorkomen. Daarnaast houden deze methodes een risico in op het verlies van groeifactoren die in de eerste 24 uur worden vrijgezet. Na 24 uur is er echter geen significant verschil in de hoeveelheid aanwezige groeifactoren tussen de verschillende vormingsmethodes (gestandaardiseerd vs. niet-gestandaardiseerd) (Dohan, 2010). Bovendien zal iedere bloedafname tot een andere membraansamenstelling leiden, zowel bij eenzelfde patiënt als tussen verschillende patiënten. De intrinsieke variatie in het bloed van verschillende patiënten zal dus zo mogelijk groter zijn dan de variatie die bekomen wordt door de verschillende methodes voor membraanvorming.

Gezien er een gestandaardiseerde, evidence based onderbouwde werkwijze voorhanden is, nl. het gebruik van de kit, geniet deze de voorkeur bij de vorming van de membranen. Dit betekent echter niet dat de andere beschreven methodes daarom geheel off-label zijn. Al kennen deze werkwijzen een grotere variatie t.o.v. de standaard en vergen ze meer ervaring en expertise van de behandelaar, dan nog wordt de toepasbaarheid en effectiviteit van deze alternatieve werkwijzen door verschillende expertopinions gesteund.



[Afbeelding 7: Membraanvorming m.b.v. een gestandaardiseerde kit: (a) clots en (b) membranen. Uit "How to optimize the preparation of leukocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF, Choukroun's technique) clots and membranes: introducing the PRF Box." Door Dohan, D.M.. (2010). Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 110(3):275-8; author reply 278-80.]

3.2.5 Plaatsing van de L-PRF membranen

Bij het plaatsen van de membranen in de wonde wordt de face-zone naar onder gericht, daar dit de meest rijke/werkzame zone is. Dit bij voorkeur in de zone van de wonde die de meeste groeistimulatie nodig heeft. Wanneer granulatievorming nagestreefd wordt, zal dit de diepste of meest atone zone van de wonde zijn. Wanneer epithelialisatie het doel is, zal dit de wondrand zijn.

De membranen worden in principe naast elkaar geplaatst, zonder overlap. Wanneer er onvoldoende membranen beschikbaar zijn om het gehele wondoppervlak te bedekken, zullen de meest behoevende zones eerst behandeld worden. In eventueel aanwezige ondermijnningen worden steeds membranen ingebracht.

Wanneer de diepte van de wonde dit vereist, kan ervoor gekozen worden om de membranen iets dikker te maken dan de vooropgestelde 1 mm dikte (bv. 2 mm) om ze op deze manier tot op huidniveau te brengen. Al is dit zeker niet altijd het doel of een mogelijkheid. Het dubbel leggen van membranen kan geen kwaad, maar is geen doel op



zich. Het dubbele membraan zal werkzame moleculen afgeven, maar zal niet aanhechten of incorporeren in de wonde.

Bij ondertunnelingen of fisteltrajecten kan ervoor gekozen worden om de clot in te brengen en deze pas in situ te comprimeren i.p.v. een voorafgaand gecompriëerde clot of membraan in te brengen.

3.2.6 Fixatie en afdekking van de membranen

De aangebrachte L-PRF membranen worden gefixeerd onder een wondcontactlaag: een dunne, niet klevende laag van gewezen of geperforeerd materiaal waarover een secundair verband wordt aangebracht. In combinatie met L-PRF heeft een siliconen contactlaag in se de voorkeur boven een traditionele contactlaag (bv. paraffine geïmpregneerd gaas of petrolatum geïmpregneerd celluloseacetaat). Het gebruik van andere geïmpregneerde of antibacteriële verbanden (Ag, PVP-I, DACC ...) is niet geïndiceerd.

Een met silicone gecoat verband heeft de eigenschap niet in te kleven op een vochtige ondergrond maar wel aan te hechten op droge intacte huid, mits het respecteren van een overlap met de intacte huid van minimaal 2 cm. Hierdoor is een siliconen contactlaag geschikt om de L-PRF-membranen op hun plaats te houden.

Daarnaast garandeert een silicone verband een vochtig wondmilieu, zonder zelf vocht op te nemen. Door de wijdmazige perforaties in het verband kan het een teveel aan exsudaat doorgeven aan een secundair verband, dat zelf geen rechtstreeks contact maakt met de membranen. Hierdoor wordt maceratie tegengegaan.

Tot slot kan een siliconen contactlaag tot 7 dagen in situ blijven, hetgeen overeenkomt met de applicatiefrequentie van L-PRF (cf. 4).

Over de contactlaag wordt steeds een secundair verband aangebracht. Het type is afhankelijk van de te verwachten hoeveelheid exsudaat, maar bestaat doorgaans uit non-woven kompressen, al dan niet in combinatie met een absorberend kompres. Bij diepere wonden kan ervoor gekozen worden om de wonde tot aan de wondrand op te vullen met deze kompressen om een stabiele afdekking van de membranen te garanderen. Een secundair verband met een zekere absorptiecapaciteit is steeds nodig. Het gebruik van niet-inklevende bedekkende verbanden met een plastic antikleeflaag als secundair verband, wordt bij voorkeur dus vermeden. Bovendien is een dergelijk verband in combinatie met een niet-inklevende wondcontactlaag per definitie overbodig. Het rechtstreeks afdekken van de siliconen contactlaag met een polyurethaanfilm is eveneens contra-geïndiceerd omwille van het verhoogd maceratie- en infectierisico.

Het verband wordt tot slot gefixeerd volgens noodzaak (afhankelijk van de huidstatus, de locatie van de wonde, de te verwachten hoeveelheid exsudaat etc.).

Als alternatief voor bovenvermelde werkwijze (contactlaag + secundair verband + fixatie) kan er gekozen worden voor een zelfklevend schuimverband met een silicone contactlaag. Dit verband zal een groter draagcomfort geven voor de patiënt en het vochtig wondmilieu optimaal in stand houden. De toepassing ervan is echter enkel geïndiceerd bij laagexsudatieve wonden, gezien dit verband 7 dagen geheel onaangeroerd dient te blijven om de fixatie van de membranen zo goed mogelijk te garanderen. Bovendien moet de wondlocatie geschikt zijn voor het gebruik van een zelfklevend schuimverband. In geval van blootliggend bot waarbij het periost niet meer aanwezig is, kan ervoor gekozen worden om de silicone contactlaag alsnog te vervangen door een traditionele wondcontactlaag (paraffine geïmpregneerd gaas) om op dit manier te komen tot een iets vochtigere/vettigere afdekking.



3.3 Gebruik van L-PRF exsudaat of vloeibaar L-PRF

Het exsudaat dat uit de L-PRF-clot gecomprimeerd wordt tijdens het vormen van de membranen heeft eveneens antibacteriële eigenschappen, bevat groeifactoren en andere waardevolle proteïnen. Dit exsudaat kan enerzijds gebruikt worden om de wonde te reinigen of om over de membranen te sprayen nadat deze in de wonde werden aangebracht. Op deze manier verhoogt hun aanhechtingskans.

Anderzijds kan dit exsudaat ook m.b.v. een subcutaan naaldje (23 Gauge of dikker) geïnjecteerd worden in atone wondranden en in de wondomgeving om weefselregeneratie van daaruit te stimuleren. Nadeel hiervan is dat dit pijnlijk kan zijn, wat zo nodig gecounterd kan worden d.m.v. een lokaal anestheticum (gel, spray, crème ...), aangebracht op de huid.

Ondanks het feit dat dit exsudaat bewezen waardevol is, bestaat er sinds 2014 een puurder en nog waardevoller alternatief dat in het daaropvolgende decennium verder werd uitgewerkt en verbeterd: vloeibaar L-PRF, ook i-PRF (injectable PRF) of vloeibaar fibrinogeen genoemd (Miron et. al., 2023). Wanneer er besloten wordt tot het uitvoeren van injecties of fixatie van de L-PRF membranen, is vloeibaar L-PRF dus te verkiezen boven L-PRF exsudaat.

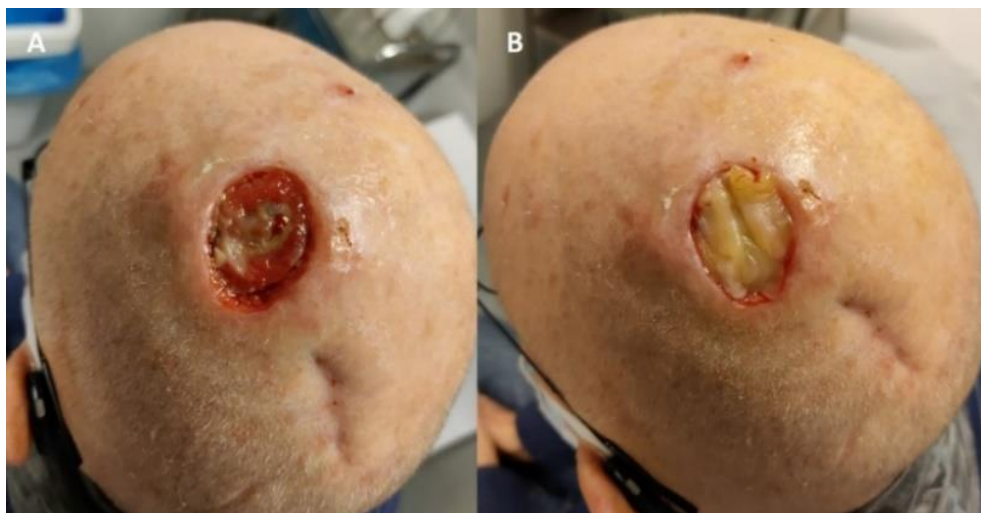
Vloeibaar L-PRF wordt bekomen door gebruik te maken van een ander type bloedtube. Een droge kunststof/PET tube (Xenoderm GPX1010), afgenomen via dezelfde bloedafname en op dezelfde wijze gecentrifugeerd als de PV200R tubes. Als alternatief voor de PET-tubes kan er gebruik gemaakt worden van PV200R tubes waaraan heparine wordt toegevoegd. Dit doorbreekt echter het autologe karakter.

Direct na centrifugering wordt het vloeibaar L-PRF m.b.v. een optreknaald opgetrokken in een spuit en bewaard op kamertemperatuur tot gebruik. i-PRF dat bekomen wordt zonder het gebruik van heparine zal echter in rust sneller stollen dan wanneer wel gebruik gemaakt werd van heparine.

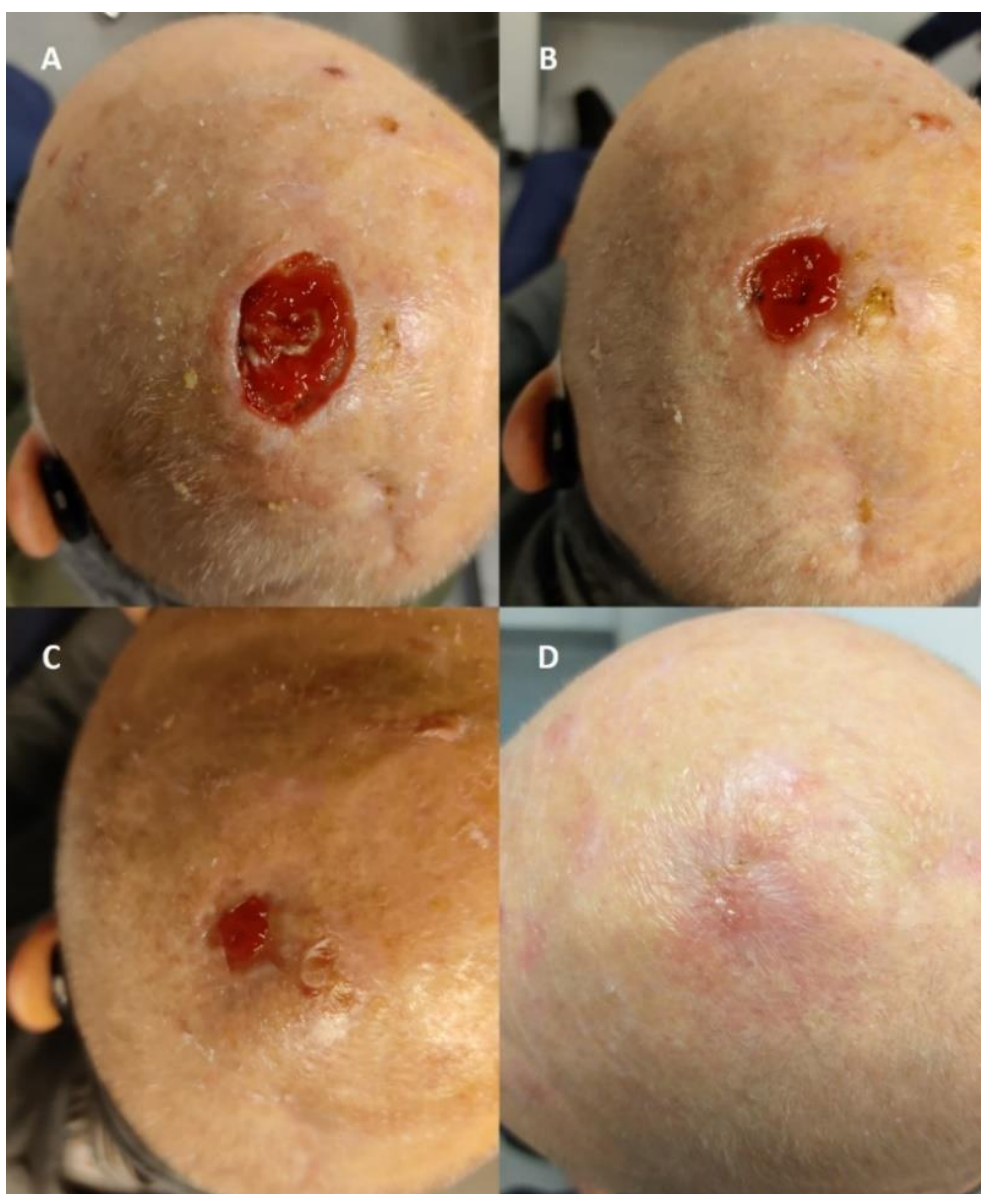
Houd er rekening mee dat iedere injectie in theorie een infectierisico inhoudt (doorbreken van de huidbarrière) alsook een risico op de vorming van iatrogene embolieën. Om te bepalen of dit risico echt relevant en significant is in deze, is verder wetenschappelijk onderzoek nodig.

3.4 Casusillustratie

Onderstaande casus illustreert het verloop van een L-PRF behandeltraject. Het betreft een 65 jarige man, status 2 maanden na re-excisie van een spinocellulair carcinoom dat werd opengelaten voor heling per secundam m.b.v. conservatieve wondzorg 1x/dag. Omwille van niet-heling werd hij doorverwezen naar een gespecialiseerde wondkliniek. L-PRF werd gestart in combinatie met injecties van vloeibaar L-PRF, 1 keer per week, gedurende 7 weken. De L-PRF membranen werden afgedekt met een schuimverband met siliconen contactlaag dat steeds 1 week onaangeroerd in situ bleef. Iedere L-PRF applicatie werd voorafgegaan door een mechanische reiniging m.b.v. een fysiologische oplossing, ontsmetting met PVP-I en huidbescherming met een barrièrespray.



[Afbeelding 8: Dag 0 voor (a) en na (b) applicatie van de L-PRF membranen. Michiel Claes, 2024]



[Afbeelding 9: Status op week 1 (a), week 3 (b), week 5 (c) en week 7 (d). Michiel Claes, 2024]

4. Verzorgingsfrequentie en aandachtspunten

4.1 Verzorgingsfrequentie

De L-PRF membranen en de fixerende wondcontactlaag blijven in principe een week onaangeroerd in situ. De daarover aangebrachte secundaire verbanden en bijhorende fixatie worden vervangen volgens noodzaak.

Betreft het een **laagexsudatieve** wonde, dan kan ook het secundair verband een week ter plaatse blijven. Betreft het een **matig tot hoog exsudatieve** wonde of een wonde/patiënt met hygiëneproblemen, dan is het raadzaam het secundair verband frequenter te vervangen om maceratie en andere periwound-problemen te vermijden. Dit met een maximum vervangingsfrequentie van 1 keer per dag. Zijn de bedekkende verbanden sneller dan 24 uur verzadigd? Dan is de wonde vermoedelijk te hoogexsudatief en daardoor niet geschikt voor L-PRF-therapie. De fixatie en de stabiliteit van de membranen komen dan immers in het gedrang.

Belangrijk daarbij is dat het louter een vervanging van de bedekkende kompressen betreft. De contactlaag en de L-PRF membranen blijven onaangeroerd. Er wordt geen reiniging uitgevoerd over de contactlaag. Zo nodig kan wel de wondomgeving gereinigd worden. Werd er gekozen voor een schuimverband met siliconen contactlaag, dan blijft dit verband 1 week geheel onaangeroerd ter plaatse. Er is immers geen afzonderlijke fixerende contactlaag aanwezig die een dislocatie van de membranen vermijdt bij het vroegtijdig verwijderen van het verband.

Na 1 week wordt de wondcontactlaag verwijderd, worden incorporerende/aanhechtende membranen onaangeroerd gelaten, worden loszittende membranen verwijderd, worden reiniging en ontsmetting uitgevoerd en zo nodig een nieuwe L-PRF applicatie. De stappen vermeld onder 'sectie 3' worden dan opnieuw doorlopen totdat de therapie niet langer geïndiceerd is.

4.2 Aandachtspunten

De belangrijkste aandachtspunten bij L-PRF-therapie zijn tekenen van periwound-irritatie of een verhoogde microbiële belasting. Beide zaken kunnen ook met elkaar in verband staan.

Wanneer het een periwound-irritatie zonder vermoeden van een bacterieel of mycotisch component betreft, zal dit behandeld worden met huidbeschermers zoals beschreven onder sectie 3.1.2. Wanneer de maceratie en/of irritatie daarmee niet onder controle te brengen is, wordt de L-PRF therapie tijdelijk gestaakt en 5 tot 7 dagen vervangen door een antiseptische therapie met een breed spectrum antisepticum (bv. PVP-I 1x/dag).

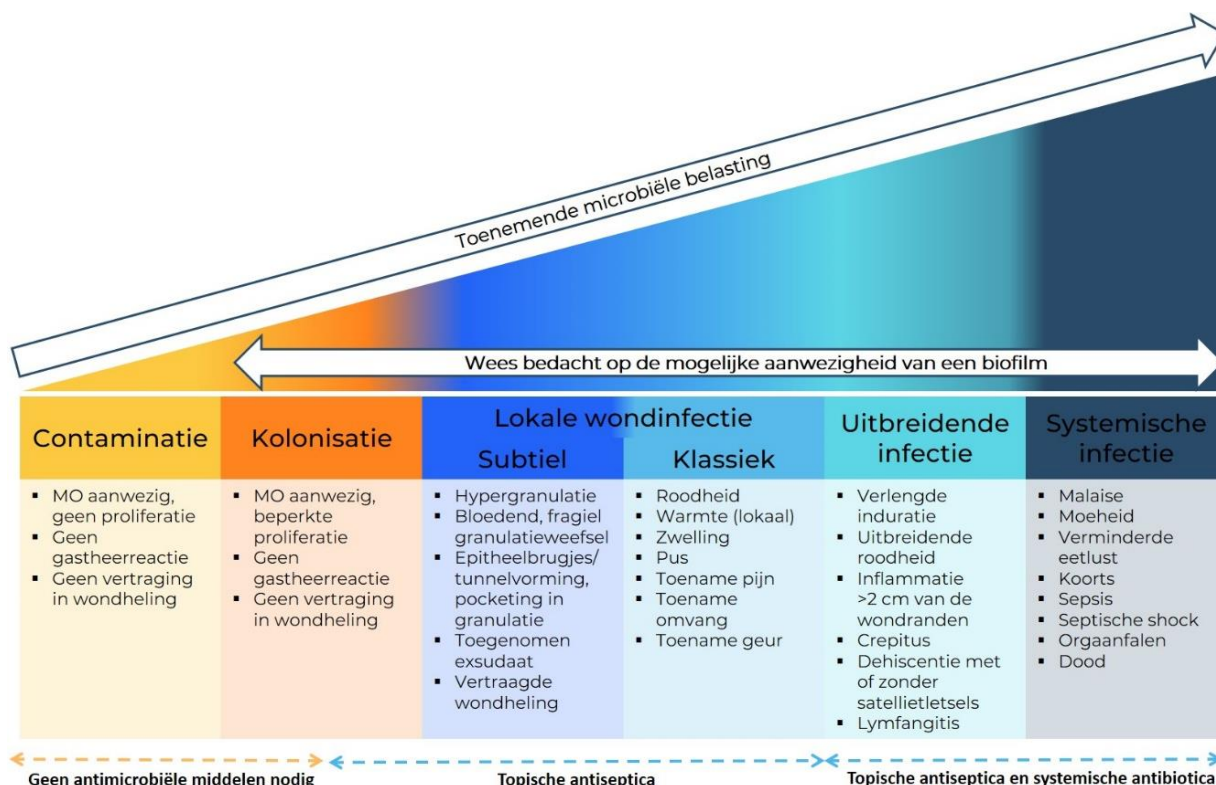
Bij tekenen van een verhoogde microbiële belasting t.h.v. de wonde en/of de periwound moet de ernst (afbeelding 10) en het vermoeden van omkeerbaarheid worden beoordeeld door de behandelaar.

Bij **contaminatie** en **kolonisatie** zijn er geen aandachtspunten en wordt de therapie verdergezet.

Bij **uitbreidende** of **systemische infectie** dient de L-PRF therapie onmiddellijk voor langere tijd gestopt te worden.

Bij tekenen van **klassieke lokale infectie** wordt de L-PRF therapie tijdelijk gestaakt en gedurende 5 tot 7 dagen vervangen door een hoog-antiseptische topicale therapie met een breed spectrum antisepticum (bv. PVP-I 2x/dag). De duur van de antiseptische behandeling dient in geval van een mycotische belasting verlengd te worden met 1 week vanaf het verdwijnen van de klinische infectietekenen.

Bij tekenen van **subtiële lokale infectie** zijn de infectietekenen mogelijk omkeerbaar mits een eenmalige grondige reiniging en desinfectie, waarna de L-PRF-therapie aansluitend hervat wordt. Echter moet *subtiële infectie* beschouwd worden als een spectrum. Binnen dit spectrum kan de behandelaar inschatten dat de graad van microbiële belasting eerder neigt naar *kolonisatie*, dan naar *klassieke infectie*, of omgekeerd. Met andere woorden schat de behandelaar de ernst en het vermoeden van omkeerbaarheid van de subtiële infectietekenen in. Bij twijfel wordt de therapie (net zoals bij klassieke infectie) tijdelijk gestaakt. Het is niet aanbevolen om de L-PRF therapie bij toenemende tekenen van infectie frequenter dan 1x/week uit te voeren. Het staken van de therapie is in dat geval de enige verantwoorde keuze.



[Afbeelding 10: IWII Wound infection Continuum – Vertaald naar het Nederlands door Michiel Claes; Uit "Wound infection in clinical practice: principles of best practice." International Wound infection institute (IWII) (2022). Wounds international.]



5. Educatie patiënten en zorgverleners

De patiënt keert na de L-PRF applicatie terug naar huis met een wonde die voor zorgverleners uit de eerste lijn een andere opvolging vraagt dan conventionele wondbehandelingen. Belangrijk hierbij is om zowel de patiënt, de mantelzorgers als zorgverleners hierover goed te informeren.

Bij volgende alarmsignalen moet de patiënt en/of zorgverlener contact nemen met de behandelaar:

- toenemend exsudaat
- een hinderlijke wond-/verbandgeur
- toenemende pijnklachten
- roodheid in de brede wondomgeving
- koorts
- felle jeuk

De behandelaar zal dan verdere instructies geven tot het verwijderen van de contactlaag en loszittende membranen of de patiënt zelf in consult zien.



6. Besluit

L-PRF-therapie vormt een mooie aanvulling op conventionele/conservatieve wondtherapieën. Door het autologe karakter en de eenvoud van de techniek wordt het beschouwd als een van de meest laagdrempelige regeneratieve wondzorgtherapieën van dit moment. Deze geavanceerde doch eenvoudige technologie zet sterk in op weefselregeneratie en het stimuleren van de intrinsieke wondheling. Dit maakt dat L-PRF zich onderscheidt van andere eveneens zeer waardevolle therapieën. Wondermiddelen bestaan echter niet. Zoals iedere therapie hebben ook plaatjesconcentraten beperkingen, aandachtspunten en contra-indicaties. De limieten van de therapie moeten gerespecteerd worden. Bovendien moet vermeden worden dat L-PRF wordt ingezet als 'laatste redmiddel' daar waar conservatieve wondtherapieën eerder faalden. Tot slot heeft de toepassing van L-PRF, net zoals andere wondtherapieën, enkel slaagkansen wanneer alle oorzakelijke en instandhoudende factoren in kaart gebracht en behandeld zijn. Hetzij door curatief ingrijpen en/of door een trouwe toepassing van preventieve en ondersteunende maatregelen (doorloop hiervoor het [TIME CDST model](#)). Mits aan deze voorwaarden voldaan wordt, is L-PRF op nagenoeg elk type wonde toepasbaar, zonder variatie in de toepassingswijzen bij verschillende soorten letsels.



Referenties

Blanco, J., Alonso, A.G., Hermida-Noguera, L., Castro, A.B.. How to explain the beneficial effects of leukocyte- and platelet-rich fibrin. *Peridontology* 2000; 2024;00:1-21.

Dohan, D.M.. How to optimize the preparation of leukocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF, Choukroun's technique) clots and membranes: introducing the PRF Box. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2010;110(3):275-8; author reply 278-80.

Dohan, D.M., Choukroun, J., Diss, A., Dohan, S.L., Dohan, A.J., 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;101(3), 37-44.

Dohan, D.M., Rasmusson, L., Albrektsson, T. Classification of platelet concentrates: from pure platelet-rich plasma (P-PRP) to leukocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF). *Trends Biotechnology.* 2009;27(3), 158-67.

Giannini, S., Cielo, A., Bonanome, L., Rastelli, C., Derla, C., Corpaci, F., Falisi, G. Comparison between PRP, PRFG and PRF: Lights and shadows in three similar but different protocols. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences.* 2015;19, 927-930.

International Wound infection institute (IWII). Wound infection in clinical practice: principles of best practice. *Wounds international*, 2022.

Lambrichts, I., Wolfs, E., Bronckaers, A., Gervois, P., Vanganswinkel, T. The Effect of Leukocyte- and Platelet-Rich Fibrin on Central and Peripheral Nervous System Neurons—Implications for Biomaterial Applicability. *Int. J. Mol. Sci.* 2023;24, 14314.

Miron, R., Gruber, R., Farshidfar, N., Sculean, A., Zhang Y. Ten Years of injectable platelet-rich fibrin. *Peridontology* 200.2023;00:1-22.

Piaggese, A., Läuchli, S., Bassetto, F., et al. EWMA document: advanced therapies in wound management: cell and tissue based therapies, physical and bio-physical therapies smart and IT based technologies. *Journal of Wound Care.* 2018;27(6), Suppl 6.

Pinto, N., Ubilla, M., Zamora, Y., Del Rio, V., Dohan, D., Quirynen, M. 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.

