

Indicazioni terapeutiche sull'uso
appropriato degli emocomponenti
per uso non trasfusionale

INDICAZIONI TERAPEUTICHE SULL'UTILIZZO APPROPRIATO DEGLI EMOCOMPONENTI PER USO NON TRASFUSIONALE

INTRODUZIONE	2
IL GRUPPO DI LAVORO E LE SUE FINALITA'	2
GLI EMOCOMPONENTI PER USO NON TRASFUSIONALE	3
MODALITA' D'IMPIEGO	3
TIPOLOGIA DI PRODOTTI	3
CONTESTO NORMATIVO	3
CLASSIFICAZIONE DELLE INDICAZIONI CLINICHE	4
TABELLA DELLE INDICAZIONI CON GRADO DI RACCOMANDAZIONE	5
CONCLUSIONI	6
APPENDICE	7
BIBLIOGRAFIA	9

INTRODUZIONE

IL GRUPPO DI LAVORO E LE SUE FINALITÀ

Ai sensi del Decreto del Ministro (DM) della Salute del 2 novembre 2015 (Supplemento ordinario alla “Gazzetta Ufficiale” n. 300 del 28 dicembre 2015 - Serie generale), “Disposizioni relative ai requisiti di qualità e sicurezza del sangue e degli emocomponenti”, il Centro nazionale sangue (CNS) ha istituito e coordina un gruppo di lavoro multidisciplinare (GdL), le cui finalità sono di fornire e regolarmente aggiornare la lista delle indicazioni terapeutiche sull’utilizzo appropriato degli emocomponenti per uso non trasfusionale, sulla base delle evidenze consolidate via via rese disponibili dalla letteratura scientifica nei diversi ambiti di attività clinica, medica e chirurgica.

Il gruppo multidisciplinare è stato istituito con Decreto del Direttore del CNS - Prot. n. 0848.CNS.2016 del 13/04/2016 e vede nella sua composizione, oltre ai rappresentanti dello stesso CNS, che ne coordinano le attività, rappresentanti delle Strutture Regionali di Coordinamento per le attività trasfusionali (SRC), rappresentanti della Società Italiana di Medicina Trasfusionale e Immunoematologia - SIMTI, della Società italiana di Emaferesi e Manipolazione cellulare – SIdEM, della Società italiana di chirurgia plastica ricostruttiva ed estetica – SICPRE, della Società italiana di ortopedia e traumatologia – SIOT, della Academy of Non Transfusion Hemo-Components – ANTHEC, della World Union of Wound Healing Societies – WUWHS. Il GdL è stato successivamente aperto alla partecipazione di rappresentanti della Società Italiana di Medicina e Chirurgia Rigenerativa Polispecialistica - SIMCRI.

Il GdL ha svolto, per il conseguimento delle finalità assegnategli, le seguenti attività:

- raccolta delle evidenze scientifiche attualmente disponibili per i differenti ambiti di applicazione degli emocomponenti ad uso non trasfusionale;
- individuazione, attraverso indagini conoscitive, di quegli ambiti di applicazione che, non ricadendo nelle condizioni regolamentate dalla normativa trasfusionale attualmente vigente, necessitano di essere consolidati da studi clinici mediante progetti di ricerca;
- istituzione di un network multidisciplinare di professionisti con competenze specifiche nell’ambito della produzione ed utilizzo clinico degli emocomponenti per uso non trasfusionale, al fine di aggiornare costantemente la lista delle indicazioni cliniche appropriate.

Dall’esame della letteratura scientifica esistente, in particolare dalle più recenti meta-analisi e revisioni sistematiche, emerge come per alcuni ambiti di applicazione degli emocomponenti ad uso non trasfusionale la letteratura scientifica disponibile presenti elevati gradi di *risk bias*. In particolare molti studi clinici appaiono poco strutturati e poco comparabili, con insufficiente solidità statistica, con difformità nella scelta dei criteri di inclusione dei pazienti e nel *timing* delle somministrazioni. D’altro canto molte sono le indicazioni ormai entrate nella pratica clinica corrente, per le quali la casistica ha suggerito l’efficacia degli emocomponenti ad uso non trasfusionale quali presidi terapeutici alternativi o di supporto a diversi trattamenti standard, con evidenza, in alcune applicazioni, di favorevole rapporto costo-efficacia.

GLI EMOCOMPONENTI PER USO NON TRASFUSIONALE

MODALITA' DI IMPIEGO

L'utilizzo di emocomponenti per uso non trasfusionale si è diffuso in diversi campi specialistici della medicina e della chirurgia. In relazione alle modalità di impiego degli emocomponenti ad uso non trasfusionale occorre distinguere:

- l'applicazione su superfici cutanee o mucose, uso topico;
- l'infiltrazione intra-tissutale o intra-articolare, uso infiltrativo;
- l'applicazione locale in sedi chirurgiche, uso chirurgico.

TIPOLOGIA DI PRODOTTI

Gli emocomponenti ad uso non trasfusionale, oggetto delle indicazioni terapeutiche contenute nel presente documento, sono quelli previsti dal DM del 2 novembre 2015 (Supplemento ordinario alla "Gazzetta Ufficiale" n. 300 del 28 dicembre 2015 - Serie generale), "Disposizioni relative ai requisiti di qualità e sicurezza del sangue e degli emocomponenti" e tariffati nell'Accordo tra il Ministro della salute, le Regioni e le Province Autonome di Trento e Bolzano sul documento recante: "Aggiornamento del prezzo unitario di cessione del sangue e degli emocomponenti tra servizi sanitari pubblici", di cui alla Conferenza Stato Regioni, seduta del 20 ottobre 2015, Repertorio Atti n. 168 del 20 ottobre 2015.

Per la produzione e l'applicazione degli emocomponenti ad uso non trasfusionale devono essere utilizzati dispositivi medici autorizzati di classe IIa o superiore ai sensi del Decreto Legislativo (D.Lgs.) 24 febbraio 1997, n. 46, recante: "Attuazione della direttiva 93/42/CEE concernente i dispositivi medici" (GU Serie Generale n.86 del 14 aprile 1998) e sue successive m.i. e del Regolamento Europeo (MDR 2017/745/UE).

CONTESTO NORMATIVO

Gli emocomponenti ad uso non trasfusionale, per le dimostrate capacità rigenerative, riparative dei tessuti e di facilitazione della guarigione di lesioni cutanee e mucose, sono impiegati diffusamente in ambiti clinici appartenenti a differenti branche specialistiche della medicina e chirurgia, in regimi di assistenza sanitaria pubblica e privata.

I pazienti possono essere trattati in regime di ricovero (ordinario, *day-hospital*), oppure attraverso accessi ambulatoriali o di *day-surgery*. Le prestazioni possono essere erogate all'interno di strutture sanitarie pubbliche, private accreditate e non accreditate, in studi medici e odontoiatrici.

Gli emocomponenti autologhi e allogenic ad uso non trasfusionale sono preparati all'interno dei Servizi Trasfusionali (ST) e delle loro articolazioni organizzative, in conformità alle disposizioni del DM 2 novembre 2015 per quanto riguarda raccolta, preparazione, qualificazione biologica (ove prevista), conservazione e distribuzione.

Gli emocomponenti autologhi ad uso non trasfusionale possono essere preparati presso strutture private, accreditate e non accreditate, nell'ambito di una specifica convenzione tra la struttura sanitaria interessata e l'Azienda sanitaria sede del ST territorialmente competente, nel rispetto di quanto indicato nell'Allegato X, punto E, del DM 2 novembre 2015.

Il ST garantisce la tracciabilità dei processi e dei prodotti ed esercita attività di emovigilanza per quanto riguarda gli emocomponenti ad uso non trasfusionale sia preparati e impiegati direttamente dal ST sia preparati e impiegati presso le strutture sanitarie pubbliche, private accreditate e non accreditate, che operano in convenzione con il ST di riferimento.

Il ST favorisce lo sviluppo di protocolli clinici finalizzati alla produzione di evidenze scientifiche per quelle indicazioni non ancora consolidate o ancora oggetto di risultati discordi.

Ai sensi del comma 3 dell'Articolo 20 del DM 2 novembre 2015, per quelle indicazioni cliniche non ancora consolidate dalle evidenze disponibili in letteratura, o per modalità di produzione e di impiego di emocomponenti ad uso non trasfusionale diverse da quelle regolamentate dalla normativa vigente, sono promossi specifici progetti di ricerca condotti secondo le normative in tema di sperimentazioni cliniche previo coinvolgimento dei ST e delle strutture sanitarie utilizzatrici. L'avvio di tali progetti è comunicato anche al CNS.

In relazione alle modalità di erogazione delle prestazioni terapeutiche, che prevedono l'impiego degli emocomponenti ad uso non trasfusionale, sono stati introdotti, nell'allegato 4D del Decreto del presidente del Consiglio dei Ministri (DPCM) "Definizione e aggiornamento dei livelli essenziali di assistenza, di cui all'articolo 1,

comma 7, del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502" del 12 gennaio 2017 relativo alle prestazioni specialistiche ambulatoriali, i seguenti codici: 99.07.2 (SOMMINISTRAZIONE TERAPEUTICA NON TRASFUSIONALE DI EMOCOMPONENTE. Applicazione su superficie cutanea o mucosa) e 99.07.3 (SOMMINISTRAZIONE TERAPEUTICA NON TRASFUSIONALE DI EMOCOMPONENTE. Infiltrazione intra-tissutale, intra-articolare o in sede chirurgica). Per l'applicazione dei suddetti codici il citato DPCM richiama la nota n. 89 (Allegato 4 D del DPCM 12 gennaio 2017) che recita: **CONDIZIONE DI EROGABILITA' Secondo le indicazioni definite dal decreto attuativo degli artt. 3 e 21 della Legge 219/2005.**

CLASSIFICAZIONE DELLE INDICAZIONI CLINICHE

La classificazione delle indicazioni cliniche per l'impiego degli emocomponenti per uso non trasfusionale deriva dalla valutazione sistematica della letteratura scientifica esistente, condotta secondo la metodologia illustrata nell'**Appendice 1**.

Per le finalità del presente documento, il termine appropriatezza è inteso come la misura dell'adeguatezza dell'impiego degli emocomponenti ad uso non trasfusionale in relazione al contesto clinico e sanitario in cui si colloca, ai criteri di efficacia, sicurezza ed efficienza, sulla base delle evidenze scientifiche a supporto.

Sulla base della letteratura scientifica esaminata sono stati individuati tre gruppi di indicazioni:

1. Indicazioni cliniche all'utilizzo **appropriato** di emocomponenti per uso non trasfusionale basate su **raccomandazioni forti**.
 - Indicazioni cliniche con **grado di raccomandazione 1B** (Tabella I, Appendice 1): raccomandazione forte con chiara evidenza del rapporto rischio/beneficio, probabilmente applicabile alla maggior parte dei pazienti.
2. Indicazioni cliniche all'utilizzo di emocomponenti per uso non trasfusionale basate su **raccomandazioni deboli**.
 - Indicazioni cliniche con **grado di raccomandazione 2B** (Tabella I, Appendice 1): raccomandazione debole con incerta evidenza del rapporto rischio/beneficio; approcci alternativi probabilmente sono migliori in certi pazienti e in certe circostanze.
3. Indicazioni cliniche all'utilizzo di emocomponenti per uso non trasfusionale basate su **raccomandazioni molto deboli**.
 - Indicazioni cliniche con **grado di raccomandazione 2C** (Tabella I, Appendice 1): raccomandazione molto debole con incerta evidenza del rapporto rischio/beneficio; altre scelte possono essere ugualmente ragionevoli.

TABELLA DELLE INDICAZIONI CON GRADO DI RACCOMANDAZIONE

PATOLOGIA	GRADO DI RACCOMANDAZIONE
ULCERE DIABETICHE (per ciclo di trattamento corrispondente a 12 applicazioni)	1B
ULCERE E FERITE DI DIFFICILE GUARIGIONE (per ciclo di trattamento corrispondente a 12 applicazioni)	1B
TRATTAMENTO DELLE OSTEOARTROSI (per ciclo di trattamento corrispondente a 3 applicazioni)	1B
RICOSTRUZIONE TENDINE CROCIATO ANTERIORE	2B
TRATTAMENTO DELLA PSEUDOARTROSI	2B
TRATTAMENTO DELLA TENDINOPATIA ROTULEA	2B
TRATTAMENTO INFILTRATIVO DELLE EPICONDILITI	2B
TRATTAMENTO DELLE LESIONI DEL LEGAMENTO CROCIATO ANTERIORE	2B
TRATTAMENTO DELLE LESIONI DEL TENDINE DI ACHILLE	2B
ALTRE PATOLOGIE OSTEO-MUSCOLARI LIGAMENTOSE	2B
SINDROME DELL'OCCHIO SECCO	2B
LESIONI, ULCERE DELLA SUPERFICIE CORNEALE	2B
USTIONI DELLA SUPERFICIE OCULARE	2B
TRATTAMENTO DEL RIALZO DEL SENO MASCELLARE	2B
RIGENERAZIONE PERIDONTALE	2B
TRATTAMENTO COADIUVANTE LA GUARIGIONE DELL'ALVEOLO POSTESTRATTIVO	2B
TRATTAMENTO COADIUVANTE I PROCESSI DI GUARIGIONE DOPO CHIRURGIA ESTRATTIVA E IMPLANTARE NEI PAZIENTI CON PATOLOGIE SISTEMICHE	2B
INTERVENTO DI CHIRURGIA ORALE (ESTRAZIONE DENTI INCLUSI, EXERESI LESIONI CISTICHE) PER PROMUOVERE L'EPITELIZZAZIONE DELLE FERITE E ACCELERARE LA FORMAZIONE DEL SIGILLO MUCOSO	2B
INTERVENTI DI CHIRURGIA ORALE IN PAZIENTI IN TERAPIA CON BIFOSFONATI ENDOVENA ED ANTIANGIOGENETICI	2B
EXERESI CHIRURGICA DI MRONJ	2B
INTERVENTI DI IMPLANTOLOGIA	2B
INTERVENTI DI INNESTI OSSEI E RIGENERAZIONE COME SUPPORTO ALLA GUARIGIONE DEI TESSUTI MOLLI E COADIUVANTE DEI MATERIALI DA INNESTO	2B
TRATTAMENTO DI CICATRICI PATOLOGICHE	2B
TRATTAMENTO DELL'ALOPECIA ANDROGENETICA IN FASE INIZIALE	2B
TRATTAMENTO DELL'ALOPECIA AREATA IN FASE INIZIALE	2B
RIGENERAZIONE DEL DISCO INTERVERTEBRALE	2C
TRATTAMENTO DEGLI ESITI DELLE CICATRICI DA ACNE	2C
TRATTAMENTO DEL LICHEN GENITALE MASCHILE E FEMMINILE	2C

CONCLUSIONI

Il presente documento è il risultato condiviso di una prima valutazione organica e sistematica della letteratura scientifica volta ad individuare le indicazioni terapeutiche sull'utilizzo appropriato degli emocomponenti per uso non trasfusionale nei diversi ambiti di attività clinica, medica e chirurgica.

La lista delle indicazioni, così come i gradi di appropriatezza dovranno essere oggetto di periodico aggiornamento e revisione in relazione alle nuove evidenze scientifiche che verranno prodotte in materia.

L'esame della letteratura scientifica attualmente esistente rileva la presenza di diversi studi con scarsa comparabilità e debolezza statistica, determinata da disomogeneità nella scelta dei criteri di inclusione dei pazienti, del timing delle somministrazioni e degli *outcome* clinici considerati. Pertanto, è auspicabile che sia incentivata una maggiore e migliore produzione di evidenze scientifiche, derivanti dalla progettazione e conduzione di studi clinici randomizzati a basso grado di *risk bias*, anche attraverso la stretta collaborazione tra i ST e le strutture sanitarie utilizzatrici e con il fattivo supporto delle società scientifiche coinvolte.

APPENDICE 1 - METODOLOGIA PER LA VALUTAZIONE DELLA LETTERATURA SCIENTIFICA

Per la definizione del grado di raccomandazione e di evidenza scientifica delle indicazioni cliniche riportate in letteratura è stata adottata la metodologia della Consensus Conference dell'American College of Chest Physicians del 2004¹. La misura delle raccomandazioni segue il sistema di classificazione per gradi, espressi in numeri arabi (1, 2), in funzione della forza, e in lettere (A, B, C), in funzione dell'evidenza emersa e del tipo di studi (Tabella 1).

Tabella I - Gradi di raccomandazione

GRADO DI RACCOMANDAZIONE	CHIAREZZA DELL'EVIDENZA DEL RAPPORTO RISCHIO/BENEFICIO	FORZA METODOLOGICA	IMPLICAZIONI
1A	Chiara	Trial randomizzati senza importanti limitazioni.	Raccomandazione forte; si può applicare alla maggior parte dei pazienti nella maggior parte delle circostanze senza riserva.
1C+	Chiara	Non trial clinici randomizzati ma risultati di chiara forza estrapolati senza equivoci da trial clinici randomizzati o evidenza abbondante da studi osservazionali.	Raccomandazione forte; si può applicare alla maggior parte dei pazienti nella maggior parte delle circostanze.
1B	Chiara	Trial randomizzati con importanti limitazioni (risultati discordi, problemi metodologici).	Raccomandazione forte; probabilmente applicabile alla maggior parte dei pazienti.
1C	Chiara	Studi osservazionali.	Raccomandazione di forza intermedia; può essere cambiata nel caso che si renda disponibile un'evidenza più forte.
2A	Incerta	Trial randomizzati senza importanti limitazioni.	Raccomandazione di forza intermedia; la migliore azione può essere diversa secondo le circostanze o i valori del paziente o della società.
2C+	Incerta	Non trial clinici randomizzati ma risultati di chiara forza estrapolati senza equivoci da trial clinici randomizzati o evidenza abbondante da studi osservazionali.	Raccomandazione debole; la migliore azione può essere diversa secondo le circostanze o i valori del paziente o della società.
2B	Incerta	Trial randomizzati con importanti limitazioni (risultati discordi, problemi metodologici).	Raccomandazione debole; approcci alternativi probabilmente sono migliori in certi pazienti e in certe circostanze.
2C	Incerta	Studi osservazionali, opinione di esperti autorevoli o di comitati di esperti o del gruppo di lavoro responsabile di queste raccomandazioni.	Raccomandazione molto debole; altre scelte possono essere ugualmente ragionevoli.

¹ Guyatt G, Schünemann HJ, Cook D, et al. Applying the grades of recommendation for antithrombotic and thrombolytic therapy. Chest 2004; 126: S179-87.

E' stata **analizzata la letteratura** pubblicata **fino** alla data del **28 febbraio 2017**.

La revisione della letteratura è stata condotta a partire dai riferimenti bibliografici forniti dalle Società Scientifiche, rappresentate all'interno del Gruppo di Lavoro Multidisciplinare, completata con ulteriori pubblicazioni emerse dalla ricerca sui database PubMed/Medline, Cochrane e Call Detail Recording (CDR). La ricerca è stata effettuata inserendo alcune restrizioni finalizzate a filtrare studi poco significativi per tipologia.

In particolare sono stati valutate le seguenti tipologie di lavori scientifici:

- revisioni della Cochrane Library;
- review sistematiche, meta-analisi e review;
- clinical trial controllati, clinical trial randomizzati e studi osservazionali pubblicati successivamente all'ultima review sistematica/metanalisi, ove disponibili.

Le pubblicazioni, emerse dalla ricerca, sono state suddivise in base alla singola patologia o per disciplina medico-chirurgica. Dall'analisi di ogni singolo lavoro si è estrapolato il relativo livello di evidenza circa l'efficacia terapeutica degli emocomponenti ad uso non trasfusionale; successivamente, laddove vi fossero sufficienti elementi di valutazione, è stato formulato il grado di raccomandazione emerso dalla sintesi dei suddetti livelli di evidenza. In caso di discordanza delle conclusioni degli studi presi in esame, il grado di raccomandazione è stato elaborato tenendo conto della metodologia, delle limitazioni e della data di pubblicazione di ciascun lavoro analizzato.

Per alcune indicazioni d'uso non esistono, allo stato attuale, studi clinici che rientrino nei criteri adottati per gli scopi di questo documento.

Cionondimeno, gli autori riconoscono che, nell'ambito della materia oggetto del presente documento, le raccomandazioni con forza superiore possono non essere indiscriminatamente applicabili in ogni circostanza e per ogni paziente, e che alcune raccomandazioni con forza inferiore potrebbero risultare invece efficaci in alcune categorie di pazienti e in alcune circostanze, ad esempio in assenza di alternative terapeutiche.

BIBLIOGRAFIA (AL 28/02/2017)

- Abdul-Wahab TA, et al. Initial treatment of complete rotator cuff tear and transition to surgical treatment: systematic review of the evidence. *Muscles, Ligaments and Tendons Journal* **2016**; 6(1): 35-47.
- Abuaf OK, et al. Histologic Evidence of New Collagen Formulation Using Platelet Rich Plasma in Skin Rejuvenation: A Prospective Controlled Clinical Study. *Ann Dermatol* **2016**; 28(6): 718-24.
- Ahmad Z, et al. The effect of platelet-rich plasma on clinical outcomes in lateral epicondylitis. *Arthroscopy* **2013**; 29(11):1851-62.
- Ahmed M, et al. Platelet-Rich Plasma for the Treatment of Clean Diabetic Foot Ulcers. *Ann Vasc Surg* **2017**; 38: 206-211.
- Alio JL, et al. Eye platelet-rich plasma in the treatment of ocular surface disorders. *Curr Opin Ophthalmol* **2015**; 26(4): 325-32.
- Andia I, Maffulli N. Muscle and tendon injuries: the role of biological interventions to promote and assist healing and recovery. *Arthroscopy* **2015**; 31(5): 999-1015.
- Andriolo L, et al. PRP Augmentation for ACL Reconstruction. *Biomed Res Int* **2015**; 2015: 371746.
- Anitua E, et al. Autologous serum and plasma rich in growth factors in ophthalmology: preclinical and clinical studies. *Acta Ophthalmol* **2015**; 93(8): e605-14.
- Anitua E, et al. Plasma Rich in Growth Factors for the Treatment of Ocular Surface Diseases. *Curr Eye Res* **2016**; 41(7): 875-82.
- Anitua E, et al. The potential impact of the preparation rich in growth factors (PRGF) in different medical fields. *Biomaterials* **2007**; 28 (31): 4551-60.
- Arirachakaran A, et al. Platelet-rich plasma versus autologous blood versus steroid injection in lateral epicondylitis: systematic review and network meta-analysis. *J Orthopaed Traumatol* **2016**; 17:101–112.
- ArRejaie A, et al. Platelet-Rich Plasma Gel Combined with Bovine-Derived Xenograft for the Treatment of Dehiscence Around Immediately Placed Conventionally Loaded Dental Implants in Humans: Cone Beam Computed Tomography and Three-Dimensional Image Evaluation. *Int J Oral Maxillofac Implants* **2016**; 31(2): 431-8.
- Arshdeep Kumaran MS. Platelet-rich plasma in dermatology: boon or a bane? *Indian J Dermatol Venereol Leprol* **2014**; 80(1): 5-14.
- Bae JH, et al. Effects of platelet-rich plasma on sinus bone graft: meta-analysis. *J Periodontol* **2011**; 82(5): 660-7.
- Balasubramaniam U, et al. Efficacy of platelet-rich plasma injections in pain associated with chronic tendinopathy: A systematic review. *Phys Sportsmed* **2015**; 43(3): 253-61.
- Barona-Dorado C, et al. Efficacy of platelet-rich plasma applied to post-extraction retine lower third molar alveoli. A systematic review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* **2014**; 19(2): e142-8.
- Basso M, et al. What is the clinical evidence on regenerative medicine in intervertebral disc degeneration? *Musculoskelet Surg* **2017** doi: 10.1007/s12306-017-0462-3. [Epub ahead of print]
- Behnia-Willison F, et al. Use of Platelet-rich Plasma for Vulvovaginal Autoimmune Conditions Like Lichen Sclerosus. *Plast Reconstr Surg Glob Open* **2016**; 4(11): e1124.
- Boyapati L, Wang HL. The role of platelet-rich plasma in sinus augmentation: a critical review. *Implant Dent* **2006**; 15(2): 160-70.
- Cai YZ, et al. Efficacy of platelet-rich plasma in arthroscopic repair of full-thickness rotator cuff tears: a meta-analysis. *J Shoulder Elbow Surg* **2015**; 24(12): 1852-9.
- Campbell KA, et al. Does Intra-articular Platelet-Rich Plasma Injection Provide Clinically Superior Outcomes Compared With Other Therapies in the Treatment of Knee Osteoarthritis? A Systematic Review of Overlapping Meta-analyses. *Arthroscopy* **2015**; 31(11): 2213-21.
- Casabona F, et al. Autologous platelet-rich plasma (PRP) in chronic penile lichen sclerosis: the impact on tissue repair and patient quality of life. *Int Urol Nephrol*. **2017**; 49(4): 573-580.
- Chahal J, et al. The role of platelet-rich plasma in arthroscopic rotator cuff repair: a systematic review with quantitative synthesis. *Arthroscopy* **2012**; 28(11): 1718-27.
- Chang KV, et al. Comparative effectiveness of platelet-rich plasma injections for treating knee joint cartilage degenerative pathology: a systematic review and meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil* **2014**; 95(3): 562-75.
- Cohn CS, et al. The use of autologous platelet-rich plasma in the orthopedic setting. *Transfusion* **2015**; 55(7): 1812-20.
- Dai WL, et al. 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
- de Vos R-J, et al. Autologous growth factor injections in chronic tendinopathy: a systematic review. *Br Med Bull* **2010**; 95(1): 63-77.
- de Vos R-J, et al. Strong evidence against platelet-rich plasma injections for chronic lateral epicondylar tendinopathy: a systematic review. *Br J Sports Med* **2014**; 48: 952-56.
- Del Corso M, et al. Current knowledge and perspectives for the use of platelet-rich plasma (PRP) and platelet-rich fibrin (PRF) in oral and maxillofacial surgery part 1: periodontal and dentoalveolar surgery. *Curr Pharm Biotechnol* **2012**; 13(7): 1207-30.

- Del Fabbro M, et al. Autologous platelet concentrate for post-extraction socket healing: a systematic review. *Eur J Oral Implantol* **2014**; 7(4): 333-44.
- Del Fabbro M, et al. Autologous platelet concentrates for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw treatment and prevention. A systematic review of the literature. *Eur J Cancer* **2015**; 51(1): 62-74.
- Del Fabbro M, et al. Effect of autologous growth factors in maxillary sinus augmentation: a systematic review. *Clin Implant Dent Relat Res* **2013**; 15(2): 205-16.
- Del Fabbro M, et al. Is autologous platelet concentrate beneficial for post-extraction socket healing? A systematic review. *Int J Oral Maxillofac Surg* **2011**; 40(9): 891-900.
- Del Fabbro M, et al. Is platelet concentrate advantageous for the surgical treatment of periodontal disease? A systematic review and meta-analysis. *J Periodontol* **2011**; 82(8): 1100-11.
- Di Matteo B, et al. Biologic agents for anterior cruciate ligament healing: A systematic review. *World J Orthop* **2016**; 7(9): 592-603.
- Di Matteo B, et al. Platelet-rich plasma: evidence for the treatment of patellar and Achilles tendinopathy-a systematic review. *Musculoskelet Surg* **2015**; 99(1):1-9.
- Dold AP, et al. Platelet-rich plasma in the management of articular cartilage pathology: a systematic review. *Clin J Sport Med* **2014**; 24(1): 31-43.
- Driver VR, et al. A Prospective, Randomized, Controlled Trial of Autologous Platelet-Rich Plasma Gel for the Treatment of Diabetic Foot Ulcers. *Ostomy Wound Manage* **2006**; 52(6):68-87.
- Elder BD, et al. A systematic assessment of the use of platelet-rich plasma in spinal fusion. *Ann Biomed Eng* **2015**; 43(5): 1057-70.
- Esposito M, et al. Interventions for replacing missing teeth: augmentation procedures of the maxillary sinus. *Cochrane Database Syst Rev* **2014**; 5: CD008397.
- Everhart JS, et al. Treatment Options for Patellar Tendinopathy: A Systematic Review. *Arthroscopy* Everhart JS, et al. Treatment Options for Patellar Tendinopathy: A Systematic Review. *Arthroscopy* **2017**; 33(4): 861-72.
- Figueroa D, et al. Platelet-rich plasma use in anterior cruciate ligament surgery: systematic review of the literature. *Arthroscopy* **2015**; 31(5): 981-8.
- Filardo G, et al. Platelet-rich plasma in tendon-related disorders: results and indications. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. **2016** Sep 24. [Epub ahead of print]
- Filardo G, et al. Platelet-rich plasma: why intra-articular? A systematic review of preclinical studies and clinical evidence on PRP for joint degeneration. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* **2015**; 23: 2459-74.
- Fitzpatrick J, et al. The Effectiveness of Platelet-Rich Plasma in the Treatment of Tendinopathy. *Am J Sports Med* **2017**; 45(1): 226-33.
- Frautschi RS, et al. Current Evidence for Clinical Efficacy of Platelet Rich Plasma in Aesthetic Surgery: A Systematic Review. *Aesthet Surg J* **2017**; 37 (3): 353-62.
- Fu CJ, et al. Evaluation of platelet-rich plasma and fibrin matrix to assist in healing and repair of rotator cuff injuries: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rehabil* **2017**; 31(2): 158-172.
- Ghaffarpasand F, et al. 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.
- Griffin XL, et al. Platelet rich therapies for long bone healing in adults. *Cochrane Database Syst Rev* **2012**; (7): CD009496.
- Griffin XL, et al. Platelet-rich therapy in the treatment of patients with hip fractures: a single centre, parallel group, participant blinded, randomised controlled trial. *BMJ* **2013**; 3(6): pii. e002583
- Gupta AK, Carviel JL. Meta-analysis of efficacy of platelet-rich plasma therapy for androgenetic alopecia. *J Dermatolog Treat* **2017**; 28(1): 55-8.
- Khouly I, Veitz-Keenan A. Insufficient evidence for sinus lifts over short implants for dental implant rehabilitation. *Evid Based Dent* **2015**; 16: 21-22.
- Jarka ES, et al. Dry-eye-is inflammation just the tip of the iceberg? *Optometry* **2012**; 83(3): 111-3.
- Jeong DU, et al. Clinical applications of platelet-rich plasma in patellar tendinopathy. *Biomed Res Int* **2014**; 2014: 249498.
- Kanchanatawan W, et al. Short-term outcomes of platelet-rich plasma injection for treatment of osteoarthritis of the knee. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* **2016**; 24(5):1665-77.
- Khoshbin A, et al. The efficacy of platelet-rich plasma in the treatment of symptomatic knee osteoarthritis: a systematic review with quantitative synthesis. *Arthroscopy* **2013**; 29(12): 2037-48.
- Kuang MJ, et al. The efficacy of intraoperative autologous platelet gel in total knee arthroplasty: A meta-analysis. *Int J Surg* **2016**; (36): 56-65.
- Lai LP, et al. Use of Platelet-Rich Plasma in Intra-Articular Knee Injections for Osteoarthritis: A Systematic Review. *PM R* **2015**; 7(6): 37-48.
- Laudy ABM, et al. Efficacy of platelet-rich plasma injections in osteoarthritis of the knee: a systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med* **2015**; 49: 657-72.
- Laver L, et al. PRP for Degenerative Cartilage Disease: A Systematic Review of Clinical Studies. *Cartilage* **2016**:1-24

- Lemos CA, et al. Effects of platelet-rich plasma in association with bone grafts in maxillary sinus augmentation: a systematic review and meta-analysis. *Int J Oral Maxillofac Surg* **2016**; 45(4): 517-25.
- Leo MS, et al. Systematic review of the use of platelet-rich plasma in aesthetic dermatology. *J Cosmet Dermatol* **2015**; 14(4): 315-23.
- Li FX, et al. Topical use of platelet-rich plasma can improve the clinical outcomes after total knee arthroplasty: A systematic review and meta-analysis of 1316 patients. *Int J Surg* **2017**; 38: 109-116.
- Liddle AD, et al. Platelet-Rich Plasma in the Treatment of Patellar Tendinopathy. *Am J Sports Med* **2015**; 43(10): 2583-90.
- Longo UG. Tissue engineered strategies for pseudoarthrosis. *Open Orthop J* **2012**; 6: 564-70.
- Lopez-Jornet P, et al. Medication-related osteonecrosis of the jaw: Is autologous platelet concentrate application effective for prevention and treatment? A systematic review. *J Craniomaxillofac Surg* **2016**; 44(8): 1067-72.
- Lynch MD, Bashir S. Applications of platelet-rich plasma in dermatology: A critical appraisal of the literature. *J Dermatolog Treat* **2016**; 27(3): 285-9.
- Maffulli N, et al. Tissue engineering for rotator cuff repair: an evidence-based systematic review. *Stem Cells Int* **2012**; 2012: 418086.
- Maria-Angeliki G, et al. Platelet-rich Plasma as a Potential Treatment for Noncicatrical Alopecias. *Int J Trichology* **2015**; 7(2): 54-63.
- Martinez-Zapata MJ, et al. Autologous platelet-rich plasma for treating chronic wounds. *Cochrane Database Syst Rev* **2016**; (5):CD006899.
- Meheux CJ, et al. Efficacy of Intra-articular Platelet-Rich Plasma Injections in Knee Osteoarthritis: A Systematic Review. *Arthroscopy* **2016**; 32(3):495-505.
- Metcalf KB, et al. Application of Platelet-Rich Plasma to Disorders of the Knee Joint. *Cartilage* **2013**; 4(4): 295-312.
- Mihaylova Z, et al. Use of platelet concentrates in oral and maxillofacial surgery: an overview. *Acta Odontol Scand* **2017**; 75(1): 1-11.
- Mohammadi MH, et al. Evaluation of wound healing in diabetic foot ulcer using platelet-rich plasma gel: A single-arm clinical trial. *Transfus Apher Sci* **2017**; 56 (2); 160-64.
- Monfett M et al. Intradiscal platelet-rich plasma (PRP) injections for discogenic low back pain: an update. *Int Orthop* **2016**; 40(6): 1321-8.
- Moraes VY, et al. Platelet-rich therapies for musculoskeletal soft tissue injuries. *Cochrane Database Syst Rev* **2014**; (4): CD010071.
- Moraschini V, et al. Effect of autologous platelet concentrates for alveolar socket preservation: a systematic review. *Int J Oral Maxillofac Surg* **2015**; 44(5): 632-41.
- Mozzati M, et al. Failure risk estimates after dental implants placement associated with plasma rich in growth factor-endoret in osteoporotic women under bisphosphonate therapy. *J Craniofac Surg* **2015**; 26(3): 749-55.
- Murray DJ, et al. Platelet-Rich-Plasma Injections in Treating Lateral Epicondylitis: a Review of the Recent Evidence. *J Hand Microsurg* **2015**; 7(2): 320-5.
- Nourissat G, et al. Current concept for the use of PRP in arthroscopic surgery. *Orthop Traumatol Surg Res* **2013**; 99(8 Suppl): S407-10.
- Pan Q, et al. Autologous serum eye drops for dry eye. *Cochrane Database Syst Rev* **2017**; 2: CD009327.
- Panda S, et al. Additive effect of autologous platelet concentrates in treatment of intrabony defects: a systematic review and meta-analysis. *J Investig Clin Dent* **2016**; 7(1): 13-26.
- Pas HI, et al. Efficacy of rehabilitation (lengthening) exercises, platelet-rich plasma injections, and other conservative interventions in acute hamstring injuries: an updated systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med* **2015**; 49(18):1197-205.
- Patel AN, et al. Evaluation of autologous platelet rich plasma for cardiac surgery: outcome analysis of 2000 patients. *Journal of Cardiothoracic Surgery* **2016**; 11: 62.
- Pocaterra A, et al. Effectiveness of platelet-rich plasma as an adjunctive material to bone graft: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Int J Oral Maxillofac Surg* **2016**; 45(8): 1027-34.
- Pourmoussa A, et al. An update and review of cell-based wound dressings and their integration into clinical practice. *Ann Transl Med* **2016**; 4(23): 457.
- Rodik T, McDermott B. Platelet-Rich Plasma Compared With Other Common Injection Therapies in the Treatment of Chronic Lateral Epicondylitis. *J Sport Rehabil* **2016**; 25(1): 77-82.
- Roffi A, et al. 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): 221-237.
- Rosello-camps A, et al. Platelet-rich plasma for periodontal re generation in the treatment of intrabony defects: a meta-analysis on prospective clinical trials. *Oral Surg oral Med Oral Pathol Oral radiol* **2015**; 120(5): 562-74.
- Saad Setta H, et al. Platelet-rich plasma versus platelet-poor plasma in the management of chronic diabetic foot ulcers: a comparative study. *Int Wound J* **2011**; 8(3): 307-12.
- Sadabad HN, et al. Efficacy of Platelet-Rich Plasma versus Hyaluronic Acid for treatment of Knee Osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. *Electronic Physician* **2016**; 8(3): 2115-22.
- Sadoghi P, et al. The role of platelets in the treatment of Achilles tendon injuries. *J Orthop Res.* **2013**; 31(1): 111-8.

- Saltzman BM, et al. Does the Use of Platelet-Rich Plasma at the Time of Surgery Improve Clinical Outcomes in Arthroscopic Rotator Cuff Repair When Compared With Control Cohorts? A Systematic Review of Meta-analyses. *Arthroscopy* **2016**; 32(5): 906-18.
- Sclafani AP, Azzi J. Platelet Preparations for Use in Facial Rejuvenation and Wound Healing: A Critical Review of Current Literature. *Aesthetic Plast Surg* **2015**; 39(4): 495-505.
- Shen L, et al. The temporal effect of platelet-rich plasma on pain and physical function in the treatment of knee osteoarthritis: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research* **2017**; 12:16.
- Simonpieri A, et al. Current knowledge and perspectives for the use of platelet-rich plasma (PRP) and platelet-rich fibrin (PRF) in oral and maxillofacial surgery part 2: Bone graft, implant and reconstructive surgery. *Current Pharm Biotechnol* **2012**; 13(7): 1207-30.
- Soni NG, Jeng BH. Blood-derived topical therapy for ocular surface disease. *Br J Ophthalmol* **2016**; 100(1): 22-7.
- Taylor DW, et al. A systematic review of the use of platelet-rich plasma in sports medicine as a new treatment for tendon and ligament injuries. *Clin J Sport Med* **2011**; 21(4): 344-52.
- Tuakli-Wosornu YA, et al. Lumbar Intradiskal Platelet-Rich Plasma (PRP) Injections: A Prospective, Double-Blind, Randomized Controlled Study. *PM R*. **2016**; 8(1):1-10; quiz 10.
- Van der Meer PF, et al. Quality Standards, Safety and Efficacy of Blood-Derived Serum Eye Drops: A Review. *Transfus Apher Sci* **2016**; 54 (1): 164-167.
- Vannini F, et al. Platelet-rich plasma for foot and ankle pathologies: a systematic review. *Foot Ankle Surg* **2014**; 20(1): 2-9.
- Vavken P, et al. Platelet-Rich Plasma Reduces Retear Rates After Arthroscopic Repair of Small- and Medium-Sized Rotator Cuff Tears but Is Not Cost-Effective. *Am J Sports Med* **2015**; 43(12): 3071-6.
- Villela DL, Santos VL. Evidence on the use of platelet-rich plasma for diabetic ulcer: a systematic review. *Growth Factors* **2010**; 28(2):111-6.
- Wang L, Gu Z, Gao C. Platelet-rich plasma for treating acute wounds: a meta-analysis. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* **2014**; 94(28):2169-74.
- Wang SZ, et al. Enhancing intervertebral disc repair and regeneration through biology: platelet-rich plasma as an alternative strategy. *Arthritis Res Ther* **2013**; 15(5): 220.
- Wang SZ, et al. Growth factors and platelet-rich plasma: promising biological strategies for early intervertebral disc degeneration. *Int Orthop* **2015**; 39(5): 927-34.
- Warth RJ, et al. Clinical and structural outcomes after arthroscopic repair of full-thickness rotator cuff tears with and without platelet-rich product supplementation: a meta-analysis and meta-regression. *Arthroscopy* **2015**; 31(2): 306-20.
- Yang J, et al. Can patients get better clinical outcomes by using PRP in rotator cuff repair: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Sports Med Phys Fitness* **2016**; 56(11):1359-67.
- Zhang Q, et al. Are platelet-rich products necessary during the arthroscopic repair of full-thickness rotator cuff tears: a meta-analysis. *PLoS One* **2013**; 8(7): e69731.