

Indicazioni terapeutiche sull'utilizzo degli emocomponenti per uso non trasfusionale

Terza edizione
Giugno 2024

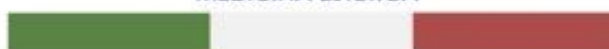
Indicazioni terapeutiche sull'uso degli emocomponenti per uso non trasfusionale

Terza edizione

Giugno 2024



COLLEGIO ITALIANO SOCIETÀ SCIENTIFICHE
MEDICINA ESTETICA



Indicazioni terapeutiche sull'utilizzo degli emocomponenti per uso non trasfusionale

Terza edizione - Giugno 2024

Elaborato dal Gruppo tecnico multidisciplinare

Carlo Magliocca - SICPRE - Board della Società Europea di Chirurgia Estetica

Emanuele Bartoletti - Medicina Estetica e del Benessere Psicofisico nella Patologia Ospedale Isola Tiberina - Gemelli Isola, Roma

Eugenio Caradonna - Dipartimento Patologia Medica e Anatomia Patologica, Centro Diagnostico Italiano, Milano

Francesca Masiello - Centro Nazionale Sangue, Istituto Superiore di Sanità

Giustina De Silvestro - Coordinamento Regionale Attività Trasfusionali Regione Veneto

Laura Mazzucco - SC Medicina Trasfusionale, AOU SS Antonio e Biagio e Cesare Arrigo, Alessandria

Luca Santoleri - Servizio di Immunoematologia e Medicina Trasfusionale, IRCCS Ospedale San Raffaele

Luigi Fontana - IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna

Marco Mozzati - ANTHEC ACADEMY of neoregenerative therapies and hemocomponents

Marco Romanelli - Clinica Dermatologica, Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana, Pisa

Marta Micheli - SSD Servizio Immuno Trasfusionale Usl Umbria 2

Massimo Danese - AO San Giovanni Addolorata, Roma

Paolo Tranquilli Leali - Ortopedia e Traumatologia, Università degli studi di Sassari

Sergio D'Antico - S.C. Banca del Sangue e Immunoematologia, A.O.U. Città della Salute e della Scienza di Torino

Simonetta Pupella - Centro Nazionale Sangue, Istituto Superiore di Sanità

Vincenzo De Angelis - Centro Nazionale Sangue, Istituto Superiore di Sanità

Si ringraziano Atanassios Dovas, Gaetano Caloprisco, Marina Buzzi e Piera Versura per la preziosa collaborazione.

Sommario

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	5
TABELLA DELLE INDICAZIONI CON GRADO DI RACCOMANDAZIONE	6
CONCLUSIONI.....	7
APPENDICE 1	8
APPENDICE 2	10
BIBLIOGRAFIA.....	14

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" e smi, il Centro nazionale sangue (CNS) coordina un gruppo di lavoro multidisciplinare (GdL), le cui finalità sono di fornire e regolarmente aggiornare la lista delle indicazioni terapeutiche sull'utilizzo degli emocomponenti per uso non trasfusionale, per le quali sono reperibili evidenze scientifiche in letteratura nei diversi ambiti di attività medica e chirurgica.

Il gruppo multidisciplinare, istituito con Decreto del Direttore del CNS - Prot. n. 0848.CNS.2016 del 13/04/2016, ha recentemente ampliato la sua composizione, che attualmente oltre alle Società scientifiche già firmatarie del presente documento tecnico, ricomprende la Società Oftalmologica Italiana (SOI) e il Collegio delle Società Scientifiche italiane di Medicina estetica (CISME).

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

- 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;
- valutazione delle evidenze scientifiche disponibili in letteratura secondo metodo "Grade" per la definizione del livello di raccomandazione e del grado di evidenza a supporto dello specifico impiego terapeutico;
- individuazione, attraverso indagini conoscitive, di quegli ambiti di applicazione che, non ricadendo nelle condizioni previste dalla normativa trasfusionale vigente, o derivando da processi di preparazione innovativi, necessitano di essere supportati da studi clinici finalizzati alla valutazione di sicurezza ed efficacia.

Dall'esame della letteratura scientifica disponibile alla data del 31/12/2023, con particolare riferimento alle più recenti meta-analisi e revisioni sistematiche, emerge come per alcuni ambiti di applicazione degli emocomponenti ad uso non trasfusionale siano presenti ancora 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 cospicua casistica suggerisce l'efficacia degli emocomponenti ad uso non trasfusionale quali presidi terapeutici alternativi o di supporto ai 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 per uso non trasfusionale possono essere prodotti di origine piastrinica, di origine plasmatica e di origine sierica.

L'utilizzo di tali emocomponenti è previsto:

- per i prodotti di origine piastrinica nell'applicazione locale di fattori stimolanti la crescita tissutale contenuti nei granuli piastrinici (in questo caso la presenza di crioprecipitato o di altri materiali plasmatici ha la finalità sostanziale di supporto a tali fattori e alle attività biologiche da essi indotte);
- per i prodotti di origine plasmatica, nell'applicazione di fattori plasmatici quali supporto ai fattori stimolanti la crescita contenuti nei granuli piastrinici o quali prodotti ad attività specifica;
- per i prodotti di origine sierica per l'applicazione locale di fattori sierici ad azione anti-infiammatoria e riparativa di lesioni tissutali.

Nell'appendice 2 sono descritte in apposite schede tecniche le specifiche di ciascun prodotto.

Per la produzione e l'applicazione degli emocomponenti ad uso non trasfusionale sono utilizzati dispositivi medici autorizzati allo specifico impiego di classe IIa o superiore ai sensi della normativa vigente in materia di dispositivi medici. In caso di dispositivi combinati, che ricomprendono apparecchi per la centrifugazione del sangue prelevato, le regole di classificazione si applicano separatamente a ciascun componente, vincolando i soli dispositivi che entrano direttamente a contatto e modificano il sangue prelevato all'appartenenza alla classe IIa o superiore.¹

Si raccomanda, in caso di utilizzo di nuovi dispositivi medici di valutarne preliminarmente la rispondenza ai requisiti previsti dalla normativa trasfusionale vigente e di verificare che le specifiche qualitative dei prodotti ottenuti siano rispondenti all'atteso rispetto allo specifico impiego.

CONTESTO NORMATIVO

Gli emocomponenti per 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 per uso non trasfusionale sono preparati all'interno dei Servizi Trasfusionali (ST) e delle loro articolazioni organizzative, in conformità alle disposizioni della vigente normativa trasfusionale per quanto riguarda raccolta, preparazione, qualificazione biologica (ove prevista), conservazione e distribuzione.

¹ Regolamento (UE) 2017/745 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 5 aprile 2017 relativo ai dispositivi medici, che modifica la direttiva 2001/83/CE, il regolamento (CE) n. 178/2002 e il regolamento (CE) n. 1223/2009 e che abroga le direttive 90/385/CEE e 93/42/CEE del Consiglio.

Gli emocomponenti autologhi per uso non trasfusionale possono essere preparati al di fuori dei servizi trasfusionali presso strutture pubbliche, private, accreditate e non accreditate, autorizzate all'esercizio delle prestazioni sanitarie, nel rispetto delle regole stabilite dalla normativa trasfusionale vigente, nell'ambito di una specifica convenzione tra la struttura sanitaria interessata e l'Azienda sanitaria sede del ST territorialmente competente, definita sulla base dell'ACSR del 25/05/2017² e smi.

Le strutture sanitarie pubbliche, private accreditate e private autorizzate all'esercizio delle attività sanitarie, sotto la propria responsabilità, effettuano la preparazione e la somministrazione terapeutica di EuNT, nel rispetto delle regole stabilite dalla normativa trasfusionale vigente, sulla base di linee guida ove esistenti o secondo le buone pratiche clinico-assistenziali, di cui all' articolo 5 della legge 8 marzo 2017, n. 24.

La produzione e l'utilizzo di EuNT con modalità diverse da quanto indicato nel presente decreto e per indicazioni cliniche nuove, sono attuati attraverso la definizione di protocolli clinici, condotti secondo le buone pratiche cliniche (GCP), comunicati al ST competente. Il CNS è informato dalla Struttura regionale di coordinamento per le attività trasfusionali (SRC) dell'avvio di tali protocolli e aggiornato in merito ai relativi risultati.

Nell'ambito delle prestazioni di assistenza specialistica ambulatoriale e ospedaliera, di cui al DPCM 12 gennaio 2017 recante "Definizione e aggiornamento dei livelli essenziali di assistenza, di cui all'articolo 1, comma 7, del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502", in relazione alle prestazioni terapeutiche che prevedono l'impiego degli emocomponenti per uso non trasfusionale, sono stati introdotti, nell'allegato 4D del sopra citato DPCM, i seguenti codici:

- 99.07.2 (SOMMINISTRAZIONE TERAPEUTICA NON TRASFUSIONALE DI EMOCOMPONENTE. Applicazione su superficie cutanea o mucosa);
- 99.07.3 (SOMMINISTRAZIONE TERAPEUTICA NON TRASFUSIONALE DI EMOCOMPONENTE. Infiltrazione intra-tissutale, intra-articolare o in sede chirurgica).

In riferimento all'impiego dei suddetti codici nella prescrizione delle somministrazioni terapeutiche degli EUNT, il 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.

Tale richiamo è da intendersi riferito alle prescrizioni ritenute erogabili dal SSN, ma non esclude né limita in alcun modo la prescrivibilità delle somministrazioni al di fuori del SSN.

Al fine di supportare le Regioni e le PPAA in merito alle condizioni di erogabilità delle somministrazioni di EuNT a carico dei SSR, ferme restando le decisioni programmatiche regionali, il CNS di concerto con il GTM effettua la revisione sistematica della letteratura scientifica allo scopo di verificare il grado di evidenza e di raccomandazione a supporto delle indicazioni terapeutiche già note e delle indicazioni terapeutiche nuove.

Su tale base sono considerate indicazioni cliniche basate su raccomandazioni forti con chiarezza dell'evidenza del rapporto rischio/beneficio quelle con gradi 1 A, 1 C+, 1B.

il presente documento tecnico fornisce e aggiorna la lista delle indicazioni cliniche nelle quali l'impiego degli emocomponenti per uso non trasfusionale è supportato da letteratura scientifica, seppur con diverso grado di raccomandazione, rimandando al Ministero della Salute e alle Regioni e Province autonome le spettanti decisioni in materia di programmazione sanitaria.

² Accordo tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano concernente "Schema tipo di convenzione tra le strutture pubbliche provviste di servizi trasfusionali e quelle pubbliche e private accreditate e non accreditate, prive di servizio trasfusionale, per la fornitura di sangue e suoi prodotti e di prestazioni di medicina trasfusionale". Accordo ai sensi dell'art. 6, comma 1, lettera a), della legge 21 ottobre 2005, n. 219.

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 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.

Alla luce della letteratura disponibile alla data del 31 dicembre 2023, la tabella di seguito riportata non è modificata rispetto alla precedente edizione (II ed. - giugno 2021).

TABELLA DELLE INDICAZIONI CON GRADO DI RACCOMANDAZIONE

PATOLOGIA	GRADO
ULCERE DEL PIEDE DIABETICO (per ciclo di trattamento corrispondente a 12 applicazioni)	1B
ULCERE E FERITE DI DIFFICILE GUARIGIONE (per ciclo di trattamento corrispondente a 12 applicazioni)	1B
ESITI DA USTIONE	1B
OSTEOARTROSI DEL GINOCCHIO E DELL'ANCA DI GRADO 1-3 SECONDO LA SCALA DI KELLGREN-LAURENCE (per ciclo di trattamento corrispondente a 3 applicazioni)	1B
OSTEOARTROSI DELL'ARTICOLAZIONE TEMPORO-MANDIBOLARE (per ciclo di trattamento corrispondente a 3 applicazioni)	2B
OSTEOARTROSI DELLA CAVIGLIA (per ciclo di trattamento corrispondente a 3 applicazioni)	2B
PSEUDOARTROSI	2B
LESIONE/RICOSTRUZIONE LEGAMENTO CROCIATO ANTERIORE	2B
TENDINOPATIA ROTULEA	2B
TRATTAMENTO INFILTRATIVO DELLE EPICONDILITI	2B
INFIAMMAZIONE TENDINE D'ACHILLE	2B
LESIONE DELLA CUFFIA DEI ROTATORI	2B
ALTRE PATOLOGIE OSTEO-MUSCOLARI LIGAMENTOSE (ES. FASCITE PLANTARE)	2B
RIALZO DEL SENO MASCELLARE	2B
RIGENERAZIONE PERIDONTALE	2B
TRATTAMENTO COADIUVANTE GUARIGIONE DELL'ALVEOLO POST-ESTRATTIVO	2B
TRATTAMENTO COADIUVANTE I PROCESSI DI GUARIGIONE DOPO CHIRURGIA ESTRATTIVA E IMPLANTARE NEI PAZIENTI CON PATOLOGIE SISTEMICHE	2B
INTERVENTI DI CHIRURGIA ORALE (ESTRAZIONE DENTI, 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
SINDROME DELL'OCCHIO SECCO	2B
LESIONI, ULCERE DELLA SUPERFICIE CORNEALE	2B
USTIONI DELLA SUPERFICIE OCULARE	2B
TRATTAMENTO DELL'ALOPECIA ANDROGENETICA IN FASE INIZIALE	2B
TRATTAMENTO DELL'ALOPECIA AREATA IN FASE INIZIALE	2B
TRATTAMENTO DI CICATRICI PATOLOGICHE	2B
TRATTAMENTO DEGLI ESITI DELLE CICATRICI DA ACNE	2B
OSTEOARTROSI DEL GINOCCHIO E DELL'ANCA DI GRADO 4 SECONDO LA SCALA DI KELLGREN-LAURENCE (per ciclo di trattamento corrispondente a 3 applicazioni)	2C
RIGENERAZIONE DEL DISCO INTERVERTEBRALE	2C
CHIRURGIA PLASTICA E MEDICINA ESTETICA PER IL TRATTAMENTO E LA PREVENZIONE DI CRONO E PHOTOAGING	2C
TRATTAMENTO DEL LICHEN GENITALE MASCHILE E FEMMINILE	2C

CONCLUSIONI

Il presente documento è il risultato condiviso di una valutazione organica e sistematica della letteratura scientifica.

La lista delle indicazioni, così come i gradi di raccomandazione sono 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, preferibilmente randomizzati a basso grado di *risk bias*, anche attraverso la stretta collaborazione tra e 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 2004³. 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.

³ Guyatt G, Schünemann HJ, Cook D, et al. Applying the grades of recommendation for antithrombotic and thrombolytic therapy. Chest 2004; 126: S179-87.

È stata analizzata la letteratura pubblicata fino alla data del 31 dicembre 2023.

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.

NOMENCLATURA IN LETTERATURA

CB-PG: Gel Piastrinico da Sangue Cordonale (cord blood)
 CB-PRP: Plasma Ricco di Piastrine da Sangue Cordonale (cord blood)
 LP-PRP: Plasma Ricco di Piastrine Povero di Leucociti
 LR-PRP: Plasma Ricco di Piastrine Ricco di Leucociti
 PC: Concentrato Piastrinico
 PG: Gel Piastrinico (platelet gel)
 PL: Lisato Piastrinico
 PLT: Piastrine
 PRF: Fibrina arricchita di Piastrine
 PRP: Plasma Ricco di Piastrine
 PRP gel: Plasma Ricco di Piastrine coagulato dopo Attivazione

Scheda tecnica n. 1. PLASMA RICCO IN PIASTRINE (PRP)

Raccolta presso i Servizi Trasfusionali e le Banche di sangue cordonale:

- a) *Allogena (donatore adulto, sangue cordonale)*
 Donazione di sangue intero (450 mL +/- 10%)
 Aferesi di piastrine o plasma-piastrine
 Donazione di sangue cordonale
- b) *Autologa (paziente)*
 Raccolta di Sangue intero (350 mL o volume inferiore)
 Raccolta in aferesi di piastrine o plasma piastrine
 Prelievo di sangue venoso periferico con device dedicato

Raccolta presso strutture sanitarie prive di servizio trasfusionale

- c) *Autologa (paziente)*
 Prelievo di sangue periferico di volume non superiore a 60 mL per singola procedura⁴.

Preparazione

- a) Volume iniziale di raccolta in mL (in base al tipo di prelievo, calibrato sulla necessità terapeutica)
- b) Tipo di Anticoagulante
 - i. ACD (*Sodio-citrato, Acido Citrico, Destrosio*)
 - ii. Sodio Citrato
- c) Metodo di preparazione: centrifugazione (RCF, tempi e cicli secondo indicazioni del produttore del *device* e della procedura di preparazione validata dal ST)
- d) Volume finale del prodotto in mL (in base al volume di partenza ed alla concentrazione piastrinica basale).

Caratteristiche qualitative minime

I parametri indicati sono raccolti per verificare il processo di produzione, qualificare il dispositivo medico impiegato e monitorare periodicamente (in base al volume di attività) il mantenimento delle specifiche attese.

- a) Concentrazione basale delle piastrine nella raccolta (PLT/ μ L)

⁴ Decreto del Ministero della Salute 1 agosto 2019. Modifiche al decreto 2 novembre 2015, recante: «Disposizioni relative ai requisiti di qualità e sicurezza del sangue e degli emocomponenti».

- b) Concentrazione finale delle piastrine nel preparato (PLT/ μ L)
- c) Globuli Rossi ($< 1 \times 10^6/\mu$ L)
- d) Globuli Bianchi:
 - i. Assenti ($< 0.5 \times 10^6/\mu$ L)
 - ii. Presenti (considerare la concentrazione rispetto al basale)
- e) Test di sterilità.

Fattori di crescita

Rappresentano i mediatori dell'azione svolta dal PRP, ciascuno in funzione della patologia per cui viene impiegato. Ove possibile, nell'ambito di studi biologici a scopo di ricerca, selezionare il fattore di crescita di interesse in funzione delle finalità d'impiego e dosarne la concentrazione su pool di PRP al fine di ridurre l'eterogeneità intrinseca dei prodotti di origine biologica.

Condizioni di conservazione

Il PRP **preparato nel Servizio Trasfusionale** è congelato e conservato secondo le modalità previste per il plasma.

- a) Temperatura inferiore a -25°C fino a ventiquattro mesi
- b) Temperatura compresa tra -18 e -25°C fino a tre mesi.

Caratteristiche di applicazione in base allo schema di trattamento

- a) Liquido, gel, scaffold, altro - Specificare se in combinazione con altri prodotti
- b) Numero di somministrazioni
- c) Modalità di applicazione (topica, infiltrativa)
- d) Dosaggio per applicazione (volume in mL) secondo la lesione da trattare.

Il PRP costituisce un *by-product* per la successiva preparazione di:

- **Gel piastrinico - PG (*Platelet Gel*)** mediante attivazione del processo coagulativo indotta da:
 - i. *Calcio gluconato*
 - ii. *Batroxobina*
 - iii. *Trombina Omologa o Autologa*
 - iv. *Crioprecipitato*

VALUTAZIONE DELLA NUMEROSITA' DELLE PIASTRINE:

1. **Efficienza di concentrazione** (recupero delle PLT) in funzione del volume del PRP di partenza e della concentrazione PLT nel PRP:

$$\text{efficienza di conc. \%} = \frac{\text{Vol PRP} \times \text{PLT}}{\text{Vol. Sangue} \times \text{PLT}}$$

Valore di riferimento: aumento del 50% della concentrazione piastrinica nel PRP.

2. **Fattore di arricchimento:**

$$\text{Fattore di arricchimento (volte)} = \frac{\text{PLT PRP}}{\text{PLT Sangue}}$$

Valore di riferimento: almeno 3 volte la concentrazione piastrinica basale, sulla base del quale si stabilisce il volume di prelievo venoso entro i limiti previsti dalla normativa trasfusionale vigente.

NOMENCLATURA IN LETTERATURA

CP: Concentrato Piastrinico ad uso collirio

CB-CP: Concentrato Piastrinico da Sangue Cordonale (cord blood) ad uso collirio

Serum eye drop: Collirio da siero autologo

PRP eye drops: PRP Collirio

PLT lysate eye drops: Lisato Piastrinico Collirio

Scheda tecnica n. 2. PREPARATI PER USO OFTALMICO

a) *Prodotti piastrinici: **concentrato piastrinico collirio***

Ottenuto dal CP mediante congelamento e scongelamento, o shock termico a -80°C per 5-10 minuti e successivo scongelamento (Lisato Piastrinico)

Ottenuto dopo coagulazione del PRP attivato e successiva centrifugazione.

PRP usato a fresco dopo opportuna diluizione.

b) *Prodotti sierici: **siero collirio***

Frazione liquida (siero) ottenuta da sangue privo di anticoagulante raccolto anche mediante device dedicati (biglie), dopo retrazione del coagulo e centrifugazione

Raccolta presso i Servizi Trasfusionali e le Banche di sangue cordonale:

a) *Allogena (donatore adulto, sangue cordonale)*

(vedi scheda tecnica PRP)

Sangue intero senza anticoagulante (dalla vena ombelicale in concomitanza della donazione di sangue cordonale) per ottenere siero

b) *Autologa (paziente)*

(vedi scheda tecnica PRP)

Preparazione

a) Volume iniziale di raccolta in mL (in base al tipo di prelievo, ed al volume desiderato finale)

b) Tipo di Anticoagulante

i. *ACD (Sodio-citrato, Acido Citrico, Destrosio)*

ii. *Sodio Citrato*

iii. *Nessun anticoagulante (siero)*

c) Metodo di preparazione: centrifugazione (RCF, tempi e cicli secondo indicazioni del produttore del device e procedura di preparazione validata dal ST)

d) Diluizione tra 30-50% per ottenere un prodotto più simile alla lacrima:

i. *Soluzione salina bilanciata*

ii. *Sostituti lacrimali (previe verifiche dei vantaggi in termini di permanenza sulla superficie oculare e di fattibilità rispetto alle specifiche del prodotto farmaceutico e alle relative specifiche autorizzative)*

e) Inattivazione al calore delle proteine del complemento (se richiesto, non costituisce procedura standard)

f) Liofilizzazione⁵

g) Volume finale del prodotto in mL (in base al volume di partenza).

⁵ Ai sensi del Regolamento (CE) n. 1394/2007 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 13 novembre 2007, sui medicinali per terapie avanzate recante modifica della direttiva 2001/83/CE e del regolamento (CE) n. 726/2004, "Non si considerano come manipolazioni rilevanti, le manipolazioni elencate all'allegato I".

Caratteristiche qualitative minime

I parametri indicati sono testati sul CP-PRP per verificare il processo di produzione, qualificare il dispositivo medico impiegato e monitorare periodicamente (in base al volume di attività) il mantenimento delle specifiche attese.

- a) Concentrazione basale delle piastrine (PLT/ μ L)
- b) Globuli Rossi ($<1 \times 10^6/\mu$ L)
- c) Globuli Bianchi:
 - iii. Assenti ($< 0.5 \times 10^6/\mu$ L)
 - iv. Presenti (considerare la concentrazione rispetto al basale)
- d) Test di sterilità.

Fattori di crescita

Rappresentano i mediatori dell'azione svolta dal PRP, ciascuno in funzione della patologia per cui viene impiegato. Ove possibile, nell'ambito di studi biologici a scopo di ricerca, selezionare il fattore di crescita di interesse in funzione delle finalità d'impiego e dosarne la concentrazione su pool di PRP al fine di ridurre l'eterogeneità intrinseca dei prodotti di origine biologica.

Condizioni di conservazione

I prodotti **preparati nei Servizi Trasfusionali** sono congelati e conservati secondo le modalità previste per il plasma.

- a) Temperatura inferiore a -25°C fino a ventiquattro mesi
- b) Temperatura compresa tra -18 e -25°C fino a tre mesi.

I prodotti preparati nei servizi trasfusionali possono essere aliquotati in dosi giornaliere e consegnati al paziente allo stato congelato mediante packaging idoneo al mantenimento della T° di conservazione durante il trasporto per almeno 2 ore. Al paziente devono essere fornite specifiche istruzioni in merito al tempo massimo e alle condizioni di conservazione a domicilio.

BIBLIOGRAFIA (AL 31/12/2023)**2023**

- Peng Y, Wang J, Liu X, Zhou Y, Jia S, Xu J, Zheng C. Efficacy of Platelet-Rich Plasma in the Treatment of Diabetic Foot Ulcers: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Vasc Surg.* 2024 Jan;98:365-373. doi: 10.1016/j.avsg.2023.05.045.
- Napit IB, Shrestha D, Neupane K, Adhikari A, Dhital R, Koirala R, Gopali L, Ilozumba O, Gill P, Watson SI, Choudhury S, Lilford RJ. Autologous blood products: Leucocyte and Platelets Rich Fibrin (L-PRF) and Platelets Rich Plasma (PRP) gel to promote cutaneous ulcer healing - a systematic review. *BMJ Open.* 2023 Dec 12;13(12):e073209. doi: 10.1136/bmjopen-2023-073209.
- Qiao X, Yan L, Feng Y, Li X, Zhang K, Lv Z, Xu C, Zhao S, Liu F, Yang X, Tian Z. Efficacy and safety of corticosteroids, hyaluronic acid, and PRP and combination therapy for knee osteoarthritis: a systematic review and network meta-analysis. *BMC Musculoskelet Disord.* 2023 Nov 30;24(1):926. doi: 10.1186/s12891-023-06925-6.
- Chan JP, Vrla M, Thompson C, Trofa DP, Li X, Wang D, Parisien RL. Statistical Fragility of Randomized Controlled Trials Evaluating Platelet-Rich Plasma Use for Knee Osteoarthritis: A Systematic Review. *Orthop J Sports Med.* 2023 Aug 21;11(8):23259671231187894. doi: 10.1177/23259671231187894.
- Lim A, Zhu JB, Khanduja V. The Use of Intra-articular Platelet-Rich Plasma as a Therapeutic Intervention for Hip Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Sports Med.* 2023 Jul;51(9):2487-2497. doi: 10.1177/036354652211095563.
- Xu J, Ren H, Zhao S, Li Q, Li C, Bao G, Kang H. Comparative effectiveness of hyaluronic acid, platelet-rich plasma, and platelet-rich fibrin in treating temporomandibular disorders: a systematic review and network meta-analysis. *Head Face Med.* 2023 Aug 26;19(1):39. doi: 10.1186/s13005-023-00369-y.
- Laohajaroensombat S, Prusmetikul S, Rattanasiri S, Thakkinstian A, Woratanarat P. Platelet-rich plasma injection for the treatment of ankle osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *J Orthop Surg Res.* 2023 May 19;18(1):373. doi: 10.1186/s13018-023-03828-z.
- McRobb J, Kamil KH, Ahmed I, Dhaif F, Metcalfe A. Influence of platelet-rich plasma (PRP) analogues on healing and clinical outcomes following anterior cruciate ligament (ACL) reconstructive surgery: a systematic review. *Eur J Orthop Surg Traumatol.* 2023 Feb;33(2):225-253. doi: 10.1007/s00590-021-03198-4.
- Masiello F, Pati I, Veropalumbo E, Pupella S, Cruciani M, De Angelis V. Ultrasound-guided injection of platelet-rich plasma for tendinopathies: a systematic review and meta-analysis. *Blood Transfus.* 2023 Mar;21(2):119-136. doi: 10.2450/2022.0087-22.
- Hohmann E, Tetsworth K, Glatt V. Corticosteroid injections for the treatment of lateral epicondylitis are superior to platelet-rich plasma at 1 month but platelet-rich plasma is more effective at 6 months: an updated systematic review and meta-analysis of level 1 and 2 studies. *J Shoulder Elbow Surg.* 2023 Sep;32(9):1770-1783. doi: 10.1016/j.jse.2023.04.018.
- Arthur Vithran DT, Xie W, Opoku M, Essien AE, He M, Li Y. The Efficacy of Platelet-Rich Plasma Injection Therapy in the Treatment of Patients with Achilles Tendinopathy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med.* 2023 Jan 28;12(3):995. doi: 10.3390/jcm12030995.
- Peng Y, Li F, Ding Y, Sun X, Wang G, Jia S, Zheng C. Comparison of the effects of platelet-rich plasma and corticosteroid injection in rotator cuff disease treatment: a systematic review and meta-analysis. *J Shoulder Elbow Surg.* 2023 Jun;32(6):1303-1313. doi: 10.1016/j.jse.2023.01.037.
- Guimarães JS, Arcanjo FL, Leporace G, Metsavaht LF, Conceição CS, Moreno MVMG, Vieira TEM, Moraes CC, Gomes Neto M. Effects of therapeutic interventions on pain due to plantar fasciitis: A systematic review and meta-analysis. *Clin Rehabil.* 2023 Jun;37(6):727-746. doi: 10.1177/02692155221143865.
- Blanchard E, Harvi J, Vasudevan J, Swanson RL 2nd. Platelet-Rich Plasma for Adhesive Capsulitis: A Systematic Review. *Cureus.* 2023 Oct 6;15(10):e46580. doi: 10.7759/cureus.46580. Blanchard E, Harvi J, Vasudevan J, Swanson RL 2nd. Platelet-Rich Plasma for Adhesive Capsulitis: A Systematic Review. *Cureus.* 2023 Oct 6;15(10):e46580. doi: 10.7759/cureus.46580.
- Machado ES, Soares FP, Vianna de Abreu E, de Souza TADC, Meves R, Grohs H, Ambach MA, Navani A, de Castro RB, Pozza DH, Caldas JMP. Systematic Review of Platelet-Rich Plasma for Low Back Pain. *Biomedicines.* 2023 Aug 28;11(9):2404. doi: 10.3390/biomedicines11092404.
- Kawabata S, Akeda K, Yamada J, Takegami N, Fujiwara T, Fujita N, Sudo A. Advances in Platelet-Rich Plasma Treatment for Spinal Diseases: A Systematic Review. *Int J Mol Sci.* 2023 Apr 21;24(8):7677. doi: 10.3390/ijms24087677.

- Varshney S, Dwivedi A, Dwivedi V. Comparing efficacies of autologous platelet concentrate preparations as mono-therapeutic agents in intra-bony defects through systematic review and meta-analysis. *J Oral Biol Craniofac Res.* 2023 Nov-Dec;13(6):671-681. doi: 10.1016/j.jobcr.2023.08.007.
- Caponio VCA, Baca-González L, González-Serrano J, Torres J, López-Pintor RM. Effect of the use of platelet concentrates on new bone formation in alveolar ridge preservation: a systematic review, meta-analysis, and trial sequential analysis. *Clin Oral Investig.* 2023 Aug;27(8):4131-4146. doi: 10.1007/s00784-023-05126-8.
- Scribante A, Ghizzoni M, Pellegrini M, Pulicari F, Spadari F. Laser Devices and Autologous Platelet Concentrates in Prevention and Treatment of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws: A Systematic Review. *Medicina (Kaunas).* 2023 May 18;59(5):972. doi: 10.3390/medicina59050972.
- Ríos-Osorio N, Caviedes-Bucheli J, Jimenez-Peña O, Orozco-Agudelo M, Mosquera-Guevara L, Jiménez-Castellanos FA, Muñoz-Alvear HD. Comparative outcomes of platelet concentrates and blood clot scaffolds for regenerative endodontic procedures: A systematic review of randomized controlled clinical trials. *J Clin Exp Dent.* 2023 Mar 1;15(3):e239-e249. doi: 10.4317/jced.60150.
- Shetty NR, Menaka KB. Effect of platelet concentrates on the treatment outcome of peri implantitis: A systematic review. *J Indian Soc Periodontol.* 2023 Mar-Apr;27(2):140-145. doi: 10.4103/jisp.jisp_622_21.
- Cruciani M, Masiello F, Pati I, Marano G, Pupella S, De Angelis V. Platelet-rich plasma for the treatment of alopecia: a systematic review and meta-analysis. *Blood Transfus.* 2023 Jan;21(1):24-36. doi: 10.2450/2021.0216-21.
- Gentile P, Garcovich S. Systematic Review: Platelet-Rich Plasma Use in Facial Rejuvenation. *Plast Reconstr Surg.* 2023 Jul 1;152(1):72e-82e. doi: 10.1097/PRS.00000000000010150.
- Maddheshiya N, Srivastava A, Rastogi V, Shekhar A, Sah N, Kumar A. Platelet-rich plasma protein as a therapeutic regimen for oral lichen planus: An evidence-based systematic review. *Natl J Maxillofac Surg.* 2023 Jan-Apr;14(1):22-26. doi: 10.4103/njms.njms_504_21.
- 2022**
- Meznerics FA, Fehérvári P, Dembrowszky F, Kovács KD, Kemény LV, Csupor D, Hegyi P, Bánvölgyi A. Platelet-Rich Plasma in Chronic Wound Management: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *J Clin Med.* 2022 Dec 19;11(24):7532. doi: 10.3390/jcm11247532.
- Zheng W, Zhao DL, Zhao YQ, Li ZY. Effectiveness of platelet rich plasma in burn wound healing: a systematic review and meta-analysis. *J Dermatolog Treat.* 2022 Feb;33(1):131-137. doi: 10.1080/09546634.2020.1729949. Epub 2020 Feb 21.
- Zhang Q, Liu T, Gu Y, Gao Y, Ni J. Efficacy and safety of platelet-rich plasma combined with hyaluronic acid versus platelet-rich plasma alone for knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *J Orthop Surg Res.* 2022 Nov 19;17(1):499. doi: 10.1186/s13018-022-03398-6.
- Belk JW, Houck DA, Littlefield CP, Kraeutler MJ, Potyk AG, Mei-Dan O, Dragoo JL, Frank RM, McCarty EC. Platelet-Rich Plasma Versus Hyaluronic Acid for Hip Osteoarthritis Yields Similarly Beneficial Short-Term Clinical Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis of Level I and II Randomized Controlled Trials. *Arthroscopy.* 2022 Jun;38(6):2035-2046. doi: 10.1016/j.arthro.2021.11.005. Epub 2021 Nov 14.
- Li S, Xing F, Luo R, Liu M. Clinical Effectiveness of Platelet-Rich Plasma for Long-Bone Delayed Union and Nonunion: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Med (Lausanne).* 2022 Jan 25;8:771252. doi: 10.3389/fmed.2021.771252.
- Lv ZT, Zhang JM, Pang ZY, Wang Z, Huang JM, Zhu WT. The efficacy of platelet rich plasma on anterior cruciate ligament reconstruction: a systematic review and meta-analysis. *Platelets.* 2022 Feb 17;33(2):229-241. doi: 10.1080/09537104.2021.1902969.
- Barman A, Sinha MK, Sahoo J, Jena D, Patel V, Patel S, Bhattacharjee S, Baral D. Platelet-rich plasma injection in the treatment of patellar tendinopathy: a systematic review and meta-analysis. *Knee Surg Relat Res.* 2022 May 4;34(1):22. doi: 10.1186/s43019-022-00151-5.
- Niemiec P, Szyluk K, Jarosz A, Iwanicki T, Balcerzyk A. Effectiveness of Platelet-Rich Plasma for Lateral Epicondylitis: A Systematic Review and Meta-analysis Based on Achievement of Minimal Clinically Important Difference. *Orthop J Sports Med.* 2022 Apr 8;10(4):23259671221086920. doi: 10.1177/23259671221086920.
- Boksh K, Elbashir M, Thomas O, Divall P, Mangwani J. Platelet-Rich Plasma in acute Achilles tendon ruptures: A systematic review and meta-analysis. *Foot (Edinb).* 2022 Dec;53:101923. doi: 10.1016/j.foot.2022.101923.
- Zhu P, Wang Z, Li H, Cai Y. Platelet-Rich Plasma Injection in Non-Operative Treatment of Partial-Thickness Rotator Cuff Tears: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Rehabil Med.* 2022 Sep 16;54:jrm00312. doi: 10.2340/jrm.v54.1434.

- Gupta A, Ortiz-Babilonia C, Xu AL, Rogers D, Vulcano E, Aiyer AA. The Statistical Fragility of Platelet-Rich Plasma as Treatment for Plantar Fasciitis: A Systematic Review and Simulated Fragility Analysis. *Foot Ankle Orthop.* 2022 Dec 24;7(4):24730114221144049. doi: 10.1177/24730114221144049.
- Migliorini F, Cuzzo F, Cipollaro L, Oliva F, Hildebrand F, Maffulli N. Platelet-rich plasma (PRP) augmentation does not result in more favourable outcomes in arthroscopic meniscal repair: a meta-analysis. *J Orthop Traumatol.* 2022 Feb 7;23(1):8. doi: 10.1186/s10195-022-00630-1.
- Reshma AP, Varghese SS, Pampadykandathil LP. Comparison between the regenerative potential of different types of platelet concentrates in periodontal intrabony defect management: A systematic review. *J Indian Soc Periodontol.* 2022 Sep-Oct;26(5):425-433. doi: 10.4103/jisp.jisp_684_20.
- Daly BJ, Sharif MO, Jones K, Worthington HV, Beattie A. Local interventions for the management of alveolar osteitis (dry socket). *Cochrane Database Syst Rev.* 2022 Sep 26;9(9):CD006968. doi: 10.1002/14651858.CD006968.pub3.
- Farshidfar N, Amiri MA, Firoozi P, Hamedani S, Ajami S, Tayebi L. The adjunctive effect of autologous platelet concentrates on orthodontic tooth movement: A systematic review and meta-analysis of current randomized controlled trials. *Int Orthod.* 2022 Mar;20(1):100596. doi: 10.1016/j.ortho.2021.10.004.
- Jongkhajornpong P, Anothaisintawee T, Lekhanont K, Numthavaj P, McKay G, Attia J, Thakkinstian A. Short-term Efficacy and Safety of Biological Tear Substitutes and Topical Secretagogues for Dry Eye Disease: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Cornea.* 2022 Sep 1;41(9):1137-1149. doi: 10.1097/ICO.0000000000002943.
- Ebrahimi Z, Alimohamadi Y, Janani M, Hejazi P, Kamali M, Goodarzi A. Platelet-rich plasma in the treatment of scars, to suggest or not to suggest? A systematic review and meta-analysis. *J Tissue Eng Regen Med.* 2022 Oct;16(10):875-899. doi: 10.1002/term.3338
- 2021**
- Qu W, Wang Z, Hunt C, Morrow AS, Urtecho M, Amin M, Shah S, Hasan B, Abd-Rabu R, Ashmore Z, Kubrova E, Prokop LJ, Murad MH. The Effectiveness and Safety of Platelet-Rich Plasma for Chronic Wounds: A Systematic Review and Meta-analysis. *Mayo Clin Proc.* 2021 Sep;96(9):2407-2417. doi: 10.1016/j.mayocp.2021.01.030. Epub 2021 Jul 3.
- Kao YC, Lin DZ, Lee SL, Chen C, Wang HJ, Chiu WK. Assisted therapy with platelet-rich plasma for burn patients: A meta-analysis and systematic review. *Burns.* 2021 Aug;47(5):1012-1023. doi: 10.1016/j.burns.2020.11.005. Epub 2020 Dec 24.
- Aw AAL, Leeu JJ, Tao X, Bin Abd Razak HR. Comparing the efficacy of dual Platelet-Rich Plasma (PRP) and Hyaluronic Acid (HA) therapy with PRP-alone therapy in the treatment of knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *J Exp Orthop.* 2021 Nov 4;8(1):101. doi: 10.1186/s40634-021-00415-1.
- Gazendam A, Ekhtiari S, Bozzo A, Phillips M, Bhandari M. Intra-articular saline injection is as effective as corticosteroids, platelet-rich plasma and hyaluronic acid for hip osteoarthritis pain: a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Sports Med.* 2021 Mar;55(5):256-261. doi: 10.1136/bjsports-2020-102179. Epub 2020 Aug 22.
- Derwich M, Mitus-Kenig M, Pawlowska E. Mechanisms of Action and Efficacy of Hyaluronic Acid, Corticosteroids and Platelet-Rich Plasma in the Treatment of Temporomandibular Joint Osteoarthritis-A Systematic Review. *Int J Mol Sci.* 2021 Jul 9;22(14):7405. doi: 10.3390/ijms22147405.
- Trinchese GF, Cipollaro L, Calabrese E, Maffulli N. Platelet-Rich Plasma, Mesenchymal Stem Cell, and Non-metallic Suture-Based Fixation Technique in a Patellar Fracture Nonunion: A Technical Note and Systematic Review. *Clin Orthop Surg.* 2021 Sep;13(3):344-351. doi: 10.4055/cios20175.
- de Andrade ALL, Sardeli AV, Garcia TA, Livani B, Belangero WD. PRP does not improve the objective outcomes of anterior cruciate ligament reconstruction: a systematic review and meta-analysis. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2021 Sep;29(9):3049-3058. doi: 10.1007/s00167-020-06348-z.
- Kemp JA, Olson MA, Tao MA, Burcal CJ. Platelet-Rich Plasma versus Corticosteroid Injection for the Treatment of Lateral Epicondylitis: A Systematic Review of Systematic Reviews. *Int J Sports Phys Ther.* 2021 Jun 1;16(3):597-605. doi: 10.26603/001c.24148.
- Wang C, Fan H, Li Y, Yun Z, Zhang Z, Zhu Q. Effectiveness of platelet-rich plasma injections for the treatment of acute Achilles tendon rupture: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2021 Oct 15;100(41):e27526. doi: 10.1097/MD.00000000000027526.
- A Hamid MS, Sazlina SG. Platelet-rich plasma for rotator cuff tendinopathy: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2021 May 10;16(5):e0251111. doi: 10.1371/journal.pone.0251111.

- Fei X, Lang L, Lingjiao H, Wei C, Zhou X. Platelet-rich plasma has better mid-term clinical results than traditional steroid injection for plantar fasciitis: A systematic review and meta-analysis. *Orthop Traumatol Surg Res.* 2021 Oct;107(6):103007. doi: 10.1016/j.otsr.2021.103007.
- Migliorini F, Kader N, Eschweiler J, Tingart M, Maffulli N. Platelet-rich plasma versus steroids injections for greater trochanter pain syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Br Med Bull.* 2021 Sep 10;139(1):86-99. doi: 10.1093/bmb/ldab018.
- Trimmel B, Gede N, Hegyi P, Szakács Z, Mezey GA, Varga E, Kivovics M, Hanák L, Rumbus Z, Szabó G. Relative performance of various biomaterials used for maxillary sinus augmentation: A Bayesian network meta-analysis. *Clin Oral Implants Res.* 2021 Feb;32(2):135-153. doi: 10.1111/clr.13690.
- Roohaninasab M, Goodarzi A, Ghassemi M, Sadeghzadeh-Bazargan A, Behrangī E, Najar Nobari N. Systematic review of platelet-rich plasma in treating alopecia: Focusing on efficacy, safety, and therapeutic durability. *Dermatol Ther.* 2021 Mar;34(2):e14768. doi: 10.1111/dth.14768.
- Daste C, Laclau S, Boisson M, Segretin F, Feydy A, Lefèvre-Colau MM, Rannou F, Nguyen C. Intervertebral disc therapies for non-specific chronic low back pain: a systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2021 Jul 16;13:1759720X211028001. doi: 10.1177/1759720X211028001.

