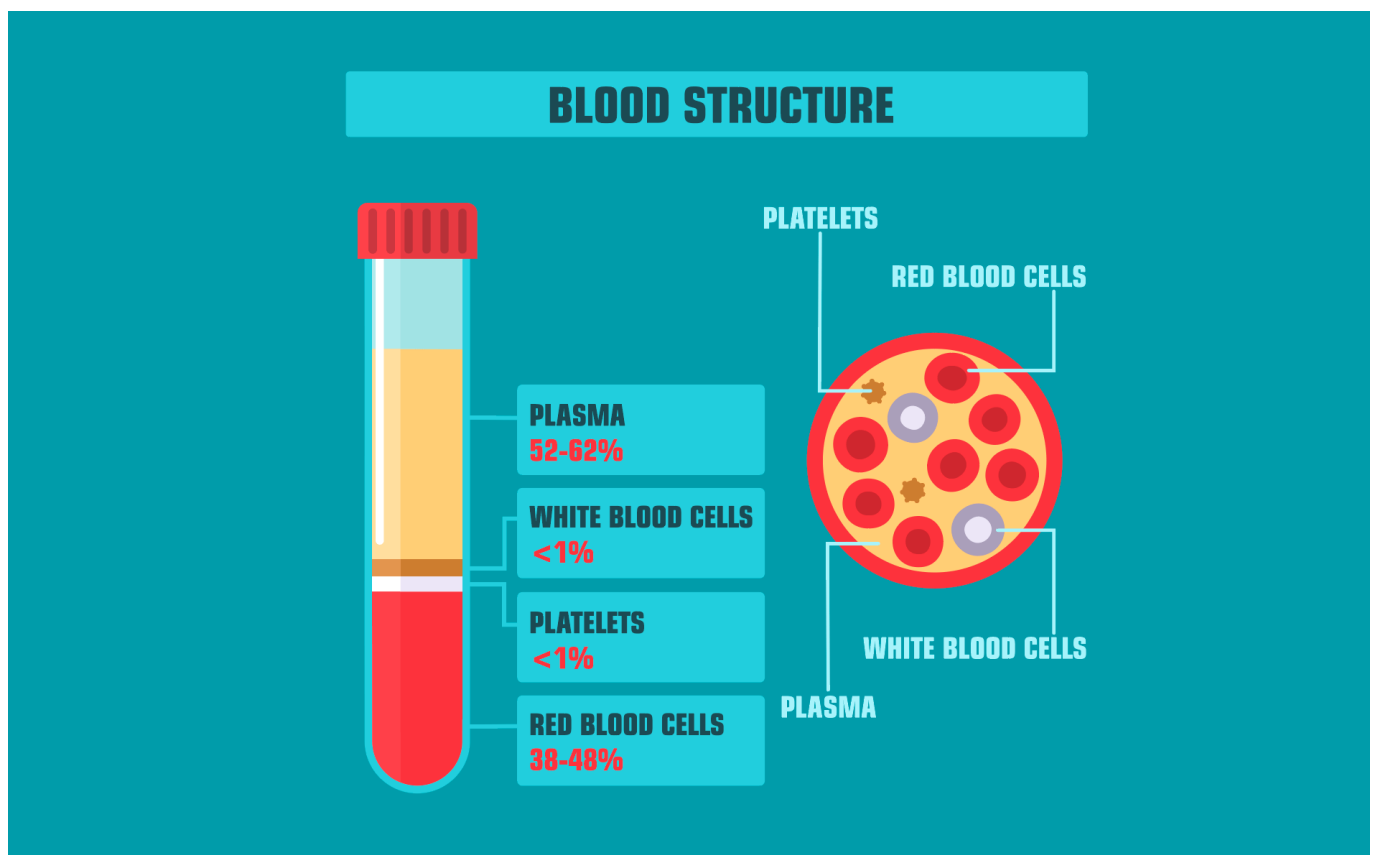


REVIEW

Evidence in autologous blood therapies: PRP, ACP, ACS

SPORTS AND TECHNOLOGY / SPORTS MEDICINE



Evidenz in Eigenbluttherapien: PRP, ACP, ACS

Erggelet Ch1, Vavken P^{1, 2, 3}

¹ alphaclinic Zürich, Zürich

¹ Klinik für Orthopädie und Unfallchirurgie, Universität Freiburg, D

² Division of Orthopaedic Surgery, Children's Hospital Boston, Harvard Medical School, Boston, MA, USA

³ Harvard Center for Population and Development Studies, Harvard School of Public Health, Boston, MA, USA

Abstract

Autologous blood injections have received considerable attention in recent time and are being employed for a variety of indications. Their mechanism of action is to fill or cover a defect and then locally release growth factors which will initiate and maintain wound healing processes. Building on these processes, positive Effects of autologous blood have been shown for the treatment of tendons, ligaments and cartilage defects. Currently, research is being done to expand these indications by the deliberate addition of cells or supporting biomaterials. This paper elucidates the effect of and indications for the use of autologous blood from the shoulder to the ankle.

Zusammenfassung

Eigenbluttherapien haben in letzter Zeit viel Aufmerksamkeit erfahren und wurden für zahlreiche Indikationen eingesetzt. Die Wirkweise von Eigenblutbehandlungen zielt darauf ab, einen Defekt zu füllen und lokale Wachstumsfaktoren freizusetzen, um Wundheilung zu initiieren und zu unterhalten. Im Rahmen dieser Wirkweise wurden positive Effekte von Eigenbluttherapien für Behandlungen von Sehnen, Bändern, und Knorpelschäden nachgewiesen. Gegenwärtig wird geforscht, wie diese Indikationen durch die gezielte Beimengung von Zellen oder durch unterstützende Biomaterialien erweitert werden kann. Diese Arbeit beleuchtet die Wirkung von Eigenbluttherapien und deren Effekt für einzelne Indikationen von der Schulter bis zum Sprunggelenk.

Einleitung

Biologisch-regenerative Verfahren sind aktuell in der Orthopädie von besonders grossem Interesse [1,2]. Techniken, die Zellen oder Biomaterialien zum Einsatz bringen, sind verfügbar, aber noch wenig verbreitet und nicht alle sind komplett erforscht. Eigenbluttherapien, wie Platelet-rich Plasma (PRP) oder Autologous Conditioned Plasma/Serum (ACP/ACS), hingegen gehören aktuell zu den am intensivsten erforschten regenerativen Behandlungskonzepten. Dies stimmt besonderes für die Sportmedizin. Für eine erfolgreiche und gezielte therapeutische Anwendung in der Klinik ist es hilfreich, die zellulären Wirkmechanismen in den Grundzügen zu verstehen. Ziel dieser Übersichtarbeit ist es, einen Überblick über Eigenbluttherapien sowie Möglichkeiten und Grenzen der Anwendung zu geben. Dies soll durch Beispiele aus der aktuellen Literatur und Evidenz untermauert werden. Für diese Arbeit werden Eigenbluttherapien als PRP zusammengefasst.

Methodik/Wirkungsweise

Was sind PRP/ACP/ACS?

Platelet-rich Plasma (PRP) steht stellvertretend für eine autologe, konzentrierte Thrombozytensuspension. ACP oder autologous conditioned plasma ist eine PRP-Form mit einem geringen Anteil weisser Blutzellen. ACS oder autologous conditioned serum ist eine PRP-Form, die einen hohen Gehalt an IL-1Ra (Interleukin-1 receptor antagonist) aufweist, und daher für anti-rheumatische und anti-inflammatorische Zwecke eingesetzt wird. Direkte Vergleiche einzelner Produkte haben eine verhältnismässig grosse Variabilität der Inhalte gezeigt, und für den Gebrauch im klinischen Alltag kann von einer grossen Überlappung von

PRP/ACP/ACS in Wesen und Effekt ausgegangen werden [3].

In der klinischen Anwendung wurde PRP ursprünglich vor allem in der plastischen, der kardiovaskulären und der Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie verwendet [4,5]. Die frühen Studien aus diesen Fachrichtungen zeigten positive Effekte für die Wundheilung, die Gewebsregeneration und die Knochenheilung. Als verantwortlich dafür wurden bioaktive Proteine sowie Wachstumsfaktoren gemacht [6,7]. Aber auch die extrazelluläre Matrix des geronnenen PRP wurde aufgrund ihrer mechanischen und strukturellen Eigenschaften als möglicher Signalgeber für regenerative Prozesse diskutiert [1]. Weiters bestätigte sich, dass die autologen Zellen keine unerwünschten immunologischen Reaktionen oder auch Erkrankungen auslösen/übertragen, welche beispielsweise mit Bluttransfusionen assoziiert sein können.

Kurz zusammengefasst kann eine Eigenbluttherapie einen Defekt füllen oder bedecken, lokal Wachstumsfaktoren freisetzen, die die für die Wundheilung notwendigen Zellen anziehen, und diese Zellen zu erhöhter Aktivität stimulieren. Im Rahmen dieser Prozesse kann eine Eigenbluttherapie Wundheilung anfachen und unterhalten. Die Patienten müssen wissen, dass nach der Injektion für einige Tage vermehrt Schmerzen auftreten können, die eine Behandlung mit NSAR oder Paracetamol erfordern. Auch die Schonung der betroffenen Regionen/Gelenke für 6–8 Wochen kann empfohlen werden.

Konzentration

Sowohl experimentell als auch klinisch werden PRP-Anwendungen mit verschiedenen Konzentrationen benutzt. Evidenz zur optimalen Thrombozytenkonzentration existiert bis dato nicht, und die Relation von Konzentration und Effekt ist unklar. Kommerzielle Gruppen vertreten vornehmlich die Meinung, dass eine hohe Konzentration einen hohen Effekt erzielt. Andere Gruppen wiederum konnten keine klinischen Unterschiede zeigen, oder berichten sogar von negativen Teilaspekten wie z.B. der Hemmung der Osteoblasten [8]. Tierexperimentell zeigten sich zum Beispiel für 3–5x konzentriertem PRP gleich gute biomechanische Ergebnisse für Bandregeneration, wie bei noch höheren Konzentrationen [9]. Dies konnte auch für Rotatorenmanschettenzellen gezeigt werden [10]. Zuletzt konnte sogar gezeigt werden, dass eine 1,2–2x Konzentrationen von PRP, sprich nahezu normales Eigenblut, einen guten Effekt in der Weichteilheilung erreichen können [9]. Eine zu hohe Konzentration von Wachstumsfaktoren kann eine «Panikreaktion» der an der Heilung beteiligten Zellen nach sich ziehen, und eine schlecht ausdifferenzierte, sprich mechanisch schwache Narbe ergeben [11]. Es erscheint sinnvoll, eine reduzierte PRP-Konzentration zu nutzen, welche noch vollen Effekt hat, aber wenig mögliche Nebenwirkungen zeigt.

Zellbeimengungen

Bei PRP handelt es sich nicht um eine reine Thrombozytensuspension, bei ACP oder ACS wird sogar eine reduzierte Beimengung von weissen Blutzellen beworben. Es hat sich gezeigt, dass sowohl die roten Blutzellen als auch Leukozyten den Effekt der Thrombozyten auf Fibroblasten modulieren [12]. Aufgrund der Tatsache, dass PRP die Wundheilung unterstützen, aber nicht überstimulieren soll, ist dieses Zusammenwirken mit Erythrozyten und Leukozyten wünschenswert, wenn auch die Evidenz hier gering ist [12]. Aktuell gibt es auch keinen Goldstandard bezüglich der Ionen- oder Elektrolytkonzentration, noch ist festgelegt, wie hoch die Proteinfraction sein sollte.

Applikationsformen

PRP kann als Suspension injiziert, oder als Spray oder als Gel (auf einen Träger) verwendet werden. Eine

vergleichende Bewertung dieser Anwendungen oder des Effekts abhängig von der Applikationsform gibt es nicht. Eine Beeinflussung der Enzymkinetik durch die Applikationsform ist aber wahrscheinlich. Bislang gibt es hierzu keine einheitliche Meinung hinsichtlich der Überlegenheit einer der Therapieformen. Je nach Anwendung kann aber eine Applikationsform die anderen dominieren, z. B. wenn das PRP festgenäht oder eingespritzt werden soll.

Herstellung

PRP wird in der Regel durch das Zentrifugieren von antikoaguliertem Blut gewonnen. Vollständige, markterhältliche PRP-Systeme liefern ein fertiges Produkt und erfordern kein weiteres Equipment. Meist reichen 20–30 mL und eine knappe halbe Stunde Zeit, um PRP herzustellen. Genaue Daten zur Haltbarkeit des PRP sind schwer zu interpretieren, aber es scheint, dass bei Raumtemperatur bis zu 24h nach Herstellung noch Wachstumsfaktoren freigesetzt werden. Wenig beachtet ist die Tatsache, dass die Manipulation des PRP mit kleinen Nadeln die Thrombozyten mechanisch aktivieren kann. Die meisten PRP-Systeme bieten weitere Zentrifugationsschritte zur Zellreinigung und andere Vorteile, insbesondere was den Bedienkomfort und die Geschwindigkeit der Herstellung angeht. Eine gezielte Auswahl von Zellkonzentrationen, sowohl für Plättchen als auch andere Zellen, gibt es zurzeit bei keinem System. Manche Systeme bieten die Möglichkeit, durch die Beigaben von Thrombin (und Calcium) einen clot herzustellen.

Wirkweise

Die Wirkungsweise von Eigenbluttherapien wird vor allem pro-inflammatorischen Komponenten zugeschrieben, da Thrombozyten eine Vielzahl von Wachstumsfaktoren sezernieren und deren Freisetzung durch andere Zellen stimulieren, z.B. Wachstumsfaktoren werden sezerniert, hier insbesondere VEGF, PDGF, TGF, IGF und EGF [4]. Dadurch wird die Entzündungskaskade initiiert und am Laufen gehalten. Der Heilungsprozess soll so unterstützt oder angeregt werden [5]. Zudem bilden die Thrombozyten ein Gerinnsel, den sog. Clot, der als Leitstruktur oder Baugerüst dient.

Therapieindikationen – Evidenz und Outcome

In der Sportmedizin werden Eigenbluttherapien im Rahmen vieler, unterschiedlicher Krankheitsbilder eingesetzt. Die folgende Auflistung über einige wesentliche Krankheitsbilder soll einen Überblick über die derzeitige Evidenz verschaffen:

Knie, Bänder und Sehnen

Level-II-Evidenz

In der Behandlung von Kreuzband-Rupturen gibt es zwei Anwendungsgebiete für PRP. Auf der einen Seite kann PRP benutzt werden, um ein Graft-Remodeling und die Tunnelheilung nach VKB-Rekonstruktion zu unterstützen. Acht kontrollierte Studien untersuchten 380 Patienten nach VKB-Rekonstruktion mit oder ohne PRP [13]. Sieben der Studien konnten eine Verbesserung des Graft-Remodelings histologisch und/oder MR-tomographisch nachweisen, aber es konnten keine Verbesserung der Tunnelheilung oder

verbesserte klinische Ergebnisse gezeigt werden. Die Anwendung von PRP auf einem Trägermaterial zeigte bessere Ergebnisse als die Anwendung von PRP ohne Trägermaterial [14]. Auf der anderen Seite kann PRP zur VKB-Regeneration eingesetzt werden. Die Forschungsgruppe um Murray et al. entwickelte eine Nahttechnik für VKB-Rupturen, die auf PRP und einem Kollagenbiomaterial basiert [2,15,16]. In Grosstiermodellen zeigte diese Technik eine signifikant bessere Bandheilung und zuletzt in randomisierten, kontrollierten Studien äquivalente Ergebnisse im Vergleich zu VKB-Rekonstruktion mit einem Patellarsehnenallograft [16]. In den USA ist diese Therapie als IDE zugelassen, und eine klinische Studie (BEAR-trial) läuft in zweiter Phase am Boston Children's Hospital.

In der Behandlung von Verletzungen der Seitenbänder und Tendinopathien der Patellarsehne gibt es auch Evidenz pro PRP, wenn auch die Evidenz nicht ganz klar ist. Das Review von Mafulli et al. beleuchtet die Anwendung von Eigenblut hier [17].

Knie, Arthrose

Level-I-Evidenz

Die Arthrose des Knies war eine der ersten Indikationen für Eigenbluttherapien. Zahlreiche Studien existieren und sind in einer Reihe von Meta-Analysen zusammenfasst, die den positiven Effekt von PRP et al. dokumentieren. Campbell et al. zeigten einen besseren Effekt als Hyaluronat [18]. Auch Laudy et al. zeigten einen signifikant bessere Reduktion von Schmerz und Zugewinn von Funktion nach PRP im Vergleich zu Placebo und Hyaluronsäure [19]. Bei multiplen Injektionen in kurzer Zeit zeigten sich aber mehr lokale Reaktionen als bei HA [18].

Sprunggelenk, Achillessehnenruptur

Level-II-Evidenz

Das klinische Ergebnis nach offener Achillessehnennaht kann durch PRP signifikant verbessert werden, sowohl was biomechanische Ergebnisse als auch den funktionellen Outcome und die Rückkehr zum Sport betrifft [20].

Sprunggelenk, Achillessehnentendinopathie

Level-I-Evidenz

Für die Tendinopathie der Achillessehnen konnte in 2 randomisierten, kontrollierten Studien kein klinischer Nutzen von PRP zusätzlich zu Physiotherapie gefunden werden [21,22]. Eine dieser Studien beschreibt jedoch eine bessere Gewebestruktur in der PRP-Gruppe im Ultraschall 6 Wochen nach der Behandlung sowie eine rasche Schmerzreduktion und einen raschen Funktionsaufbau [22].

Schulter, Rotatorenmanschette

Level-I-Evidenz

PRP wird bei Rotatorenmanschettenrekonstruktionen verwendet, um die Heilung und Regeneration nach einer Naht der Rotatorenmanschette zu unterstützen. Eine rezente Meta-Analyse (2015) der Level-I- und -II-Daten hat gezeigt, dass die Rerupturrate bei kleinen und mittleren Rupturen (bis 3 cm) signifikant gesenkt werden kann, nicht jedoch bei grossen oder Massenrupturen (>3cm) [23]. Unter gegenwärtigen Marktbedingungen ist diese Therapie jedoch nicht kosten-effektiv [23]. Bei Partialrupturen der Rotatorenmanschette oder bei Impingement zeigte PRP einen besseren Effekt als Kortison, aber diese Differenz equilibrierte sich nach 6 Monaten [24].

Ellenbogen, Tennisarm

Level-I-Evidenz

In der Anwendung von Eigenbluttherapien ist der Ellbogen, neben der Früharthrose, einer der grössten Gewinner. Die Enthesiopathie der Extensoren am lateralen Epicondylus, vulgo Tennisarm, hat sich als exzellente Anwendungsoption für PRP erwiesen. Im Vergleich zu den konventionellen und in der orthopädischen Praxis am häufigsten eingesetzten Verfahren, der Steroid- und Analgetikainjektion, zeigten sich in randomisierten Studien signifikant bessere Ergebnisse, insbesondere eine signifikant länger anhaltende Reduktion der Schmerzen (VAS-Skala) und eine Funktionssteigerung (DASH-Skala, Disabilities of the Arm, Shoulder and Hand) [25]. Eine Studie zeigte sogar eine signifikante Verbesserung über 2 Jahre nach einmaliger Applikation [26]. Es soll aber hier nicht übergangen werden, dass rezente Studien gezeigt haben, dass der Grossteil (bis zu 75%!!!) der Fälle chronischer (>9 Monate) Tennisarme eigentlich eine andere zugrundeliegende Pathologie haben. Am häufigsten handelt es hierbei um Instabilitäten aufgrund von Bandinsuffizienzen, bei denen die Kompensationsversuche der Extensoren zu schmerzhaften Überlastungen führen [27]. Diese wiederum sprechen auf PRP an (s.u.).

Ellbogen, Bänder

Level-III-Evidenz

Eine wichtige sportmedizinische Entität im Bereich Überkopf- und Wurfesport ist die Insuffizienz bzw. die Teilruptur des Innenbands des Ellbogens. Bei Wurfesportlern wird diese oft durch ein glenohumerales Innenrotationsdefizit (GIRD) weiter verschlimmert. Chirurgische Behandlungen sind zwar sehr erfolgreich, ziehen aber ein bis zwei Jahre Rekonvaleszenz nach sich. Jüngere Studien haben aber gezeigt, dass durch gezielte Eigenbluttherapie ein Return-to-Sports bei 88% der Patienten binnen 5 Wochen, ein Return-to-Competition binnen 12 Wochen möglich ist [28,29]. Dies ist signifikant mehr und schneller als bei der reinen konservativen Therapie. Auch für die Behandlung des Aussenbandkomplexes gibt es gute Ergebnisse für PRP, aber noch keine grösseren Studien.

Ellbogen, distale Bicepssehne

Level-III-Evidenz

Partialrupturen der distalen Bicepssehne sind relativ selten, aber unter Kraft- und Ausdauersportlern gehäuft. Sie können überraschend schmerzhaft sein, und eine protrahierte Bursitis der Bursa bicipitoradialis auslösen. Diese Bursitis kann so gross werden, dass sie am MRT manchmal als Tumor fehlinterpretiert wird – und wird dann pseudotumoröse Bursitis genannt. Zwei Studien haben gezeigt, dass PRP in Fällen von Partialrupturen oder Tendinopathien der distalen Bicepssehne sowohl Schmerz ausschalten als auch Beweglichkeit verbessern kann [30,31]. Dies jeweils besser und länger als Kortison.

Aussicht in die Zukunft

Eigenbluttherapien haben eine hohe regenerative Effektivität bewiesen, wenn sie gezielt und überlegt eingesetzt werden. Intra-artikulär haben sich sehr gute Erfolge in der Behandlung von Knorpelschäden und früher Arthrose gezeigt, extra-artikulär kann die Regeneration von Sehnen und Bändern signifikant unterstützt werden. Kurz, Eigenbluttherapien können Heilung beschleunigen und verbessern, wo Heilung stattfinden kann. Das sind zumeist umschriebene und stabile Defekte. Beim Versuch Heilung zu erzwingen, wo biologisch kein Heilungsprozess existiert, stossen Eigenbluttherapien an ihre Grenzen. Hier geschieht aktuell viel Forschung auf dem Gebiet kombinierter Therapien. PRP wird um Trägermaterialien und/oder Zellen ergänzt, um verlorene mechanisch-strukturelle oder biologische Eigenschaften wiederherzustellen. Ein gutes Beispiel hierfür ist der oben erwähnte BEAR trial (<http://www.childrenshospital.org/centers-and-services/anterior-cruciate-ligament-program/bridge-enhanced-acl-repair-trial>), eine FDA-zugelassene Studie zur regenerativen Kreuzbandbehandlung. Hierbei wird ein Kollagen-PRP-Komposit benutzt, um eine Kreuzbandheilung statt einen Kreuzbandersatz zu ermöglichen. Ähnliche Anwendungen könnten helfen, die Indikationen für und den Erfolg von Eigenbluttherapien weiter auszudehnen. So wird zum Beispiel auf dem Gebiet der Gonarthrose zurzeit viel mit PRP-Zell-Gemischen gearbeitet. Zumeist handelt es sich hier um mesenchymale Vorläuferzellen aus dem Knochenmark oder Fettgewebe. Erste Studien haben hier beachtliche Erfolge in der Behandlung arthrotischer Knie gezeigt, aber es gibt nur sehr wenig Langzeitdaten.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Ch. Erggelet
alphaclinic Zürich
Kraftstrasse 29
8044 Zürich
Tel. +41 44 388 84 11
Fax +41 44 388 84 21
erggelet@alphaclinic.ch



Referenzen

1. Vavken P, Gruber M, Dorotka R. Tissue engineering in orthopaedic surgery-clinical effectiveness and cost effectiveness of autologous chondrocyte transplantation. *Z Orthop Unfall*. 2008;146(1):26-30.
2. Vavken P, Murray MM. Translational Studies in Anterior Cruciate Ligament Repair. *Tissue Eng Part B Rev*; 2010;16(1):5-11.
3. Mazzocca AD, McCarthy MBR, Chowanec DM, Cote MP, Romeo AA, Bradley JP, et al. Platelet-Rich Plasma Differs According to Preparation Method and Human Variability. *JBJS*. 2012;94(4):308-16.
4. Taylor DW, Petrera M, Hendry M, Theodoropoulos JS. 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.
5. El-Sharkawy H, Kantarci A, Deady J, Hasturk H, Liu H, Alshahat M, et al. Platelet-Rich Plasma: Growth Factors and Pro- and Anti-Inflammatory Properties. *Journal of Periodontology*. 2007;78(4):661-9.
6. Fufa D, Shealy B, Jacobson M, Kevy S, Murray MM. Activation of platelet-rich plasma using soluble type I collagen. *J Oral Maxillofac Surg*. 2008;66(4):684-90.
7. Cenni E, Perut F, Ciapetti G, Savarino L, Dallari D, Cenacchi A, et al. In vitro evaluation of freeze-dried bone allografts combined with platelet rich plasma and human bone marrow stromal cells for tissue engineering. *Journal of materials science*; 2008;20(1):45-50.
8. Huh J-Y, Choi B-H, Zhu S-J, Jung J-H, Kim B-Y, Lee S-H. The effect of platelet-enriched fibrin glue on bone regeneration in autogenous bone grafts. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. Elsevier; 2006;101(4):426-31.
9. Mastrangelo AN, Vavken P, Fleming BC, Harrison SL, Murray MM. Reduced platelet concentration does not harm PRP effectiveness for ACL repair in a porcine in vivo model. *J Orthop Res*. 2011;29(7):1002-7.
10. Sadoghi P, Lohberger B, Aigner B, Kaltenecker H, Friesenbichler J, Wolf M, et al. Effect of platelet-rich plasma on the biologic activity of the human rotator-cuff fibroblasts: A controlled in vitro study. *J Orthop Res*. 2013;31(8):1249-53.
11. Rodeo SA, Potter HG, Kawamura S, Turner AS, Kim HJ, Atkinson BL. Biologic augmentation of rotator cuff tendon-healing with use of a mixture of osteoinductive growth factors. *JBJS*. 2007;89(11):2485-97.
12. Harrison SL, Vavken P, Murray MM. Erythrocytes inhibit ligament fibroblast proliferation in a collagen scaffold. *J Orthop Res*. 2011;29(9):1361-6.
13. Vavken P, Sadoghi P, Murray MM. The Effect of Platelet Concentrates on Graft Maturation and Graft-Bone Interface Healing in Anterior Cruciate Ligament Reconstruction in Human Patients: A Systematic Review of Controlled Trials. *Arthroscopy*. 2011;27(11):1573-83.
14. Radice F, Yáñez R, Gutiérrez V, Rosales J, Pinedo M, Coda S. Comparison of Magnetic Resonance Imaging Findings in Anterior Cruciate Ligament Grafts With and Without Autologous Platelet-Derived Growth Factors. *Arthroscopy*. 2010;26(1):50-7.
15. Vavken P, Murray MM. The potential for primary repair of the ACL. *Sports medicine and arthroscopy review*. 2011;19(1):44-9.
16. Vavken P, Fleming BC, Mastrangelo AN, Machan JT, Murray MM. Biomechanical Outcomes After Bioenhanced Anterior Cruciate Ligament Repair and Anterior Cruciate Ligament Reconstruction Are Equal in a Porcine Model. *Arthroscopy*. 2012;28(5):672-80.
17. Andia I, Maffulli N. Use of Platelet-Rich Plasma for Patellar Tendon and Medial Collateral Ligament Injuries: Best Current Clinical Practice. *J Knee Surg*. Thieme Medical Publishers; 2015;28(1):11-8.
18. Campbell KA, Saltzman BM, Mascarenhas R, Khair MM, Verma NN, Bach BR Jr., 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.
19. Laudy ABM, Bakker EWP, Rekers M, Moen MH. Efficacy of platelet-rich plasma injections in

- osteoarthritis of the knee: a systematic review and meta-analysis. *British Journal of Surgery*. 2015;49(10):657-72.
20. Sadoghi P, Rosso C, Valderrabano V, Leithner A, Vavken P. The role of platelets in the treatment of Achilles tendon injuries. *Journal of Orthopedic Research* 2013;31(1):111-8.
 21. de Vos R-J, Windt J, Weir A. Strong evidence against platelet-rich plasma injections for chronic lateral epicondylar tendinopathy: a systematic review. 2014;48(12):952-6.
 22. de Jonge S, de Vos RJ, van Schie HTM, Verhaar JAN, Weir A, Tol JL. One-year follow-up of a randomised controlled trial on added splinting to eccentric exercises in chronic midportion Achilles tendinopathy. *British Journal of Surgery*. 2010;44(9):673-7.
 23. Vavken P, Sadoghi P, Palmer MP, Rosso C, Müller AM, Szoelloesy G, 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*. 201;43(12):3071-6.
 24. Shams A, El-Sayed M, Gamal O, Ewes W. Subacromial injection of autologous platelet-rich plasma versus corticosteroid for the treatment of symptomatic partial rotator cuff tears | SpringerLink. *Eur J Orthop Surg Traumatol*. 2016;26(8):837-42.
 25. Arirachakaran A, Sukthuyat A, Sisayanarane T, Laoratanavoraphong S, Kanchanatawan W, Kongtharvonskul J. Platelet-rich plasma versus autologous blood versus steroid injection in lateral epicondylitis: systematic review and network meta-analysis. *J Orthopaed Traumatol*. 2015;17(2):101-12.
 26. Gosens T, Peerbooms JC, van Laar W, Oudsten den BL. Ongoing Positive Effect of Platelet-Rich Plasma Versus Corticosteroid Injection in Lateral Epicondylitis. *Am J Sports Med*; 2011;39(6):1200-8.
 27. Vavken P. Wenn ein Tennisarm kein Tennisarm ist... Differenzialdiagnosen des lateralen Ellbogenschmerzes. *Praxis*. 2017;106(1):29-36.
 28. Podesta L, Crow SA, Volkmer D, Bert T, Yocum LA. Treatment of Partial Ulnar Collateral Ligament Tears in the Elbow With Platelet-Rich Plasma. *Am J Sports Med*. 2013;41(7):1689-94.
 29. Dines JS, Williams PN, ElAttrache NS, Conte S, Tomczyk T, Osbahr DC, et al. Platelet-Rich Plasma Can Be Used to Successfully Treat Elbow Ulnar Collateral Ligament Insufficiency in High-Level Throwers. *Am J Sports Med*. 2016;45(5):296-300.
 30. Sanli I, Morgan B, van Tilborg F, Funk L, Gosens T. Single injection of platelet-rich plasma (PRP) for the treatment of refractory distal biceps tendonitis: long-term results of a prospective multicenter cohort study. *Knee Surg Sports Traumatol Arthr*. 2014 Dec 11;24(7):2308-12.
 31. Barker SL, Bell SN, Connell D, Coghlan JA. Ultrasound-guided platelet-rich plasma injection for distal biceps tendinopathy. *Shoulder & Elbow*. 2015;7(2):110-4.