

9	Autologe Hämotherapie	233
9.1	Autologe Erythrozytenpräparationen	233
9.1.1	Grundlagen	233
9.1.2	Präoperative Eigenblutentnahme	234
9.1.3	Akute normovolämische Hämodilution (ANH)	235
9.1.4	Maschinelle Autotransfusion (MAT)	235
9.2	Autologe Präparationen aus Thrombozyten, Plasma und/oder Serum	236
9.2.1	Autologe Thrombozytenkonzentrate (TK)	236
9.2.2	Autologes gefrorenes Frischplasma (AGFP)	236
9.2.3	Autologer Fibrinkleber	236
9.2.4	Autologes plättchenreiches Plasma (APRP) und autologes plättchenreiches Fibrin (APRF)	236
9.2.5	Autologe Serumaugentropfen (ASA)	236
9.3	Autologe Stammzellpräparationen	237
9.4	Autologe Plazentabluttransfusion	237
9.5	Literatur	238

9 Autologe Hämotherapie

Wichtiger Hinweis:

Präoperativ entnommenes Eigenblut oder Eigenblutbestandteile unterliegen als Arzneimittel der Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung (AMWHV), dem Arzneimittelgesetz (AMG), dem Gesetz zur Regelung des Transfusionswesens (Transfusionsgesetz – TFG) sowie der Richtlinie zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Richtlinie Hämotherapie) der Bundesärztekammer in der jeweils gültigen Fassung. In der Richtlinie Hämotherapie finden sich u. a. Vorgaben zu Spendereignung, Kontraindikationen, Herstellung, Prüfung, Lagerung und Verschreibung.

9.1 Autologe Erythrozytenpräparationen

9.1.1 Grundlagen

Die Herstellung autologer Erythrozytenpräparationen kann über drei Wege erfolgen: mittels präoperativer Eigenblutentnahme, präoperativer akuter normovolämischer Hämodilution (ANH) oder durch Aufbereitung von intra- und/oder postoperativ gewonnenem Wund-/Drainageblut mittels Maschinelles Autotransfusion (MAT) (vgl. [1]).

Die klinische Bedeutung der o. g. Herstellungsverfahren autologer Erythrozytenpräparationen hat sich in den letzten Jahren gewandelt.

Als grundsätzliche Vorteile sind neben der Senkung des Bedarfs an allogenen Blutprodukten und dem Ausschluss von seltenen unerwünschten Wirkungen der Transfusion allogener Blutkomponenten wie Plasmaunverträglichkeiten, Bildung irregulärer erythrozytärer blutgruppenspezifischer Alloantikörper oder verzögerter hämolytischer Transfusionsreaktionen vor allem die Vermeidung der Übertragung pathogener Viren angeführt worden. Angesichts der großen Fortschritte in der Virussicherheit allogener Blutprodukte hat dieser Aspekt jedoch schon seit längerer Zeit an Bedeutung verloren [2].

Voraussetzung jeder autologen Hämotherapie sind eine exakte Indikationsstellung unter Berücksichtigung der Kontraindikationen und eine möglichst frühe Planung anhand der notwendigen Basisdaten (Blutbild und Hämatokrit (Hk), minimal akzeptabler intra- und postoperativer Hk/Hämoglobin (Hb), Blutvolumen, voraussichtlicher Blutverlust bei der vorgesehenen Operation anhand aktueller krankenhausgener Bedarfslisten) [3].

Anders als bei der präoperativen Eigenblutspende und der akuten normovolämischen Hämodilution geht im Falle der Maschinellen Autotransfusion vom intraoperativen Auffangen des Wundblutes kein Gefährdungsmoment aus, so dass die Indikation hierzu wesentlich großzügiger gestellt werden kann.

Bei der Indikationsstellung zu autologen Erythrozytenpräparationen soll eine individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen, die u. a. folgende Punkte berücksichtigt:

- Transfusionswahrscheinlichkeit
- Individuelle Risiken bei Transfusion allogener Blutprodukte (z. B. schwierige Versorgung polysensibilisierter Patienten, hohes Immunisierungsrisiko bei Fehlen häufiger Blutgruppenmerkmale)

1 C+

9.1.2 Präoperative Eigenblutentnahme

Das wesentliche Ziel der präoperativen Eigenblutentnahme liegt in der Vermeidung einer Fremdbluttransfusion. Das kann prinzipiell auf zwei verschiedenen Wegen erreicht werden:

- durch die Reduktion des Erythrozytenverlustes intraoperativ durch die vorherige Entnahme und Lagerung der Erythrozyten (siehe auch Prinzip der Hämodilution),
- durch einen objektivierbaren Zugewinn an Erythrozyten (extrakorporal gelagert plus in vivo regeneriert).

Entscheidend für diesen Zugewinn ist ein Entnahmekonzept, welches ein Zeitintervall zwischen der letzten Eigenblutentnahme und der geplanten Operation von mindestens drei Wochen beinhaltet. Nur so kann aufgrund der zeitabhängigen, physiologischen Gegebenheit der Erythropoese eine adäquate Erythrozytenregeneration stattfinden. Die Tatsache einer inversen, exponentiellen Beziehung zwischen Hk und Erythropoetinplasmaspiegel intensiviert die Erythropoese, je niedriger der Hk ist. In Kenntnis dieser entscheidenden Determinante führen konservative Eigenblut-Entnahmeprogramme, jeweils 1 Einheit im zeitlichen Abstand von 1 bis 2 Wochen bis kurz vor dem Operationstermin, nicht zu einem optimalen Erythrozytengewinn. Intensivierte Eigenblut-Entnahmeprogramme mit kurz aufeinanderfolgenden Entnahmen führen zu einem verstärkten erythropoetischen Stimulus und einem signifikanten Zugewinn an Erythrozytenmasse gegenüber Entnahmen im konventionellen Programm [4, 5]. Die gleichzeitige Entnahme mehrerer Erythrozytenkonzentrate mittels Apherese kann zu einem höheren Zugewinn an Erythrozyten führen [6].

Bei der Indikationsstellung zur Eigenblutentnahme muss insbesondere berücksichtigt werden, dass ein Patient nur dann von einer Eigenblutentnahme profitieren kann, wenn die Präparate auch tatsächlich transfundiert werden, die Risiken aber bereits mit Durchführung der Entnahme entstehen. So wurden im Jahr 2017 in Deutschland von 1.268 autologen Erythrozytenkonzentraten nur 528 transfundiert (42%) [7]. Ein älteres Cochrane-Review zeigte bei Patienten nach Eigenblutentnahme zwar ein um 63% erniedrigtes Risiko für allogene Transfusionen, aber zugleich ein um 29% erhöhtes Gesamt-Transfusionsrisiko (autologe oder allogene Präparate) [8].

Bei der Indikationsstellung zur Eigenblutentnahme sollen individuelle Risiken der Entnahme berücksichtigt werden.	1C+
Bei der Planung einer präoperativen Eigenblutentnahme soll eine minimale Hämoglobinkonzentration vor Eigenblutentnahme festgelegt werden, die eine transfusionsbedürftige Anämie nach Eigenblutentnahme sicher vermeidet (vgl. Kapitel 1).	1 C+
Die präoperative Eigenblutentnahme kann, sofern es der klinische Zustand des Patienten zulässt, in einem intensivierten Entnahmeprogramm erfolgen, bei dem innerhalb kurzer Zeit (1 Woche) die angestrebte minimale Hämoglobinkonzentration erreicht wird, sodass neben einem stärkeren Absinken des Hämatokrit und dadurch verstärkter Stimulation der Erythropoese auch ein längerer Zeitraum zur Erythrozytenregeneration bis zur Operation besteht.	2 C+

Studien liefern Anhaltspunkte, dass die Effektivität der Eigenblutentnahme durch die Gabe von Erythropoetin in Kombination mit Eisenpräparaten erhöht werden kann [9, 10]. Eine

alleinige Eisensubstitutionstherapie bei Patienten ohne Eisenmangel führte in zwei Studien jedoch nicht zu einem höheren Zugewinn an Erythrozyten [11, 12].

Die Kryokonservierung von Eigenblut ist nur in wenigen Zentren etabliert [13]. Die Indikation ist auf polysensibilisierte Patienten mit komplexem Antikörperspektrum sowie Patienten mit seltenen Blutgruppen und potenzieller Gefahr der Immunisierung gegen hochfrequente Antigene beschränkt.

9.1.3 Akute normovolämische Hämodilution (ANH)

Das wesentliche Ziel der ANH liegt in der Reduktion des intraoperativen Erythrozytenverlustes durch die vorherige Entnahme und Lagerung der Erythrozyten. Die ANH kommt für Patienten mit hochnormalen präoperativen Hk/Hb-Werten infrage, bei denen ein intraoperativer Blutverlust von mehr als 50% des Körperblutvolumens zu erwarten ist und die aufgrund ihres Gesamtzustandes eine Verdünnungsanämie tolerieren können [14, 15]. Im Rahmen der Nutzen-Risiko-Abwägung ist zu beachten, dass der Einspareffekt bei höchstens 1 bis 1,5 allogenen Erythrozytenkonzentraten liegt [16, 17]. Da viele Studien zur ANH mit kolloidalen Volumenersatzlösungen oder Albumin durchgeführt wurden, die aktuell in Deutschland für diese Indikation nicht zugelassen sind, kann zur Zeit keine sichere Empfehlung in Bezug auf eine ANH ausgesprochen werden.

9.1.4 Maschinelle Autotransfusion (MAT)

Das aus dem Wundgebiet steril abgesaugte Blut wird maschinell aufgearbeitet und als gewaschene Erythrozytensuspension retransfundiert. Die Vorgaben der Richtlinie Hämotherapie sind zu beachten [1].

Nach aktuellen Meta-Analysen führt die intraoperative MAT zu einer Verringerung des Transfusionsbedarfes und könnte auch mit einem geringeren Risiko für Infektionen einhergehen [18–20]. Die postoperative MAT war ebenfalls mit einer Einsparung von Blutprodukten verbunden [19]. Die Evidenz für die Auswirkungen sowohl der intra- als auch der postoperativen MAT ist nach Ansicht der Autoren des Cochrane-Reviews sowie des britischen *National Clinical Guideline Centre* allerdings niedrig, da nur Studien mit durchweg hohem *Confounding*-Risiko vorliegen und die Effektgrößen nicht sicher klinisch relevant sind.

Die MAT ist vor allem bei Operationen indiziert, bei denen ein Blutverlust von mehr als 10% des Körperblutvolumens erwartet wird, z. B. bei orthopädischen oder gefäßchirurgischen Eingriffen, bzw. akut eintritt (Notfalloperation) [18, 21, 22].

Zur Prophylaxe des Krankheitsbildes einer Fruchtwasserembolie kann bei geburtshilflichen Operationen zur Retransfusion des MAT-Blutes ein Leukozytenfilter verwendet werden. Dieser kann gelegentlich Hypotensionen auslösen und erlaubt nur niedrige Reinfusionsraten, so dass die Verwendung in den britischen Leitlinien nicht empfohlen wird [22]. Unabhängig von der Verwendung eines Leukozytenfilters traten in aktuellen Studien keine Fruchtwasserembolien auf. Auch das bei geburtshilflichen Operationen theoretisch existierende Risiko eines Morbus hämolyticus bei Folgeschwangerschaften durch Transfusion fetaler Erythrozyten ließ sich nicht nachweisen [23, 24]. Auf der Basis dieser Daten ist die MAT auch im geburtshilflichen Bereich sicher durchführbar.

Sowohl bei zu erwartendem als auch bei intraoperativ akut auftretendem Blutverlust von mehr als 10% des Körperblutvolumens [22] außerhalb der Tumorchirurgie soll der Einsatz der Maschinellen Autotransfusion unter Beachtung der Kontraindikationen geprüft werden.

1 C+

Bei Patienten mit erwartetem hohem postoperativem Blutverlust (100 ml/Stunde in den ersten 6 Stunden) [22] sollte der Einsatz der Maschinellen Autotransfusion erwogen werden.

2 A

Bei der Entscheidung über die Retransfusion des aufbereiteten MAT-Blutes sind die in Kapitel 1 genannten Trigger nicht uneingeschränkt übertragbar. Bei der Indikationsstellung zur Retransfusion aufbereiteten MAT-Blutes sind insbesondere die Kreislauftsituation und der Volumenstatus des Patienten sowie der postoperative Blutverlust zu berücksichtigen.

9.2 Autologe Präparationen aus Thrombozyten, Plasma und/oder Serum

9.2.1 Autologe Thrombozytenkonzentrate (TK)

Die Anwendung ist auf spezielle Indikationen beschränkt, da die Haltbarkeit von autologen TK ebenso wie bei allogenen Produkten durch die Gefahr der bakteriellen Kontamination auf wenige Tage beschränkt ist [1]. Vereinzelt wurde über den Einsatz von autologen TK bei kardiochirurgischen Operationen [25] und als supportive Behandlung bei Hochdosis-Chemotherapie [26] berichtet. Die Kryokonservierung von autologen TK ist nur in einzelnen Zentren etabliert, speziellen Indikationen vorbehalten und geht mit einer geringeren in vivo Recovery einher [27].

9.2.2 Autologes gefrorenes Frischplasma (AGFP)

Im Rahmen der Auftrennung bei der Herstellung von Eigenblut [1] wird regelmäßig AGFP produziert, welches intra- und postoperativ zur Verfügung steht. Bzgl. der Indikationen für Therapeutisches Plasma wird auf Kapitel 4 verwiesen. Bei langfristig planbaren Operationen mit absehbar großem Blutverlust, z. B. Hüftendoprothesenwechsel oder Wirbelsäulenoperationen, stellt die präoperative Gewinnung mehrerer Einheiten AGFP mittels Plasmapherese eine Möglichkeit dar, in Kombination mit MAT-Blut einen autologen Volumenersatz auch bei Verlust großer Mengen durchzuführen.

9.2.3 Autologer Fibrinkleber

Als Alternative zu Fibrinklebern aus gepooltem Plasma wurde autologer Fibrinkleber erfolgreich angewendet, ohne dass bislang ein einheitliches Vorgehen etabliert ist [28].

9.2.4 Autologes plättchenreiches Plasma (APRP) und autologes plättchenreiches Fibrin (APRF)

APRP wird aus geringen Mengen (ca. 10 bis 80 ml) antikoaguliertem Eigenblut mittels Zentrifugation gewonnen. Zur Herstellung von APRF wird Vollblut ohne Zusatz von Antikoagulans zentrifugiert, so dass das Blut während der Zentrifugation gerinnt. Beide Präparationen werden zur Förderung der Wundheilung nach lokaler Applikation verwendet [29–37]. Ebenfalls wird APRP in der Augenheilkunde in der Therapie des Makulaforamens angewandt [38].

Als Wirkmechanismus wird die Freisetzung von Wachstumsfaktoren aus den Thrombozyten angesehen. Die Zusammensetzung der Produkte variiert je nach Präparationsweise [34].

Von der *European Association for Osseointegration* (EAO) wird der Einsatz von APRF zum Kieferkammerhalt nach Zahnextraktion (*Ridge Preservation*) empfohlen [29].

9.2.5 Autologe Serumaugentropfen (ASA)

Zur Herstellung von ASA wird Serum aus einer nicht antikoagulierten Vollblutspende des Patienten gewonnen. Teilweise erfolgt eine Verdünnung des Serums, z. B. mit normotoner

Kochsalzlösung [39, 40]. Das Produkt wird auf jeweils eine Tagesdosis enthaltende Applikatoren verteilt und tiefgefroren. Die Lagerung erfolgt bei -20 °C oder kälter. Nach dem Auftauen beträgt die Haltbarkeit bei einer Lagerungstemperatur von +2 °C bis +8 °C noch 24 Stunden. Je nach Dosierung der Therapie können Vollblutspenden alle 3 Monate erforderlich sein. Bei regelmäßiger autologer Spende zur Herstellung von ASA sind Maßnahmen zur Vermeidung einer Anämie aufgrund repetitiver Blutentnahmen erforderlich (z. B. Eisensubstitution).

Nach der Leitlinie der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft und des Berufsverbands der Augenärzte Deutschlands sind ASA eine Option zur lokalen Therapie des Trockenen Auges bei unzureichender Wirkung konventioneller Tränenersatzmittel [41]. Die Leitlinien des *Royal College of Ophthalmologists* in Großbritannien empfehlen den Einsatz bei unzureichender Wirkung konventioneller Tränenersatzmittel, z. B. bei Sjögren Syndrom, neurotropher Keratopathie oder Immunerkrankungen der Augenoberfläche wie Stevens-Johnson Syndrom, okulärer Graft-versus-host-Erkrankung oder okulärem Pemphigoid, sowie als supportive Therapie nach bestimmten ophthalmologischen Operationen [39]. Trotz vieler, oft kleiner Beobachtungsstudien liegen zum Vergleich mit herkömmlichen Tränenersatzmitteln nur wenige randomisierte Studien mit sehr geringen Fallzahlen vor [39, 40, 42].

9.3 Autologe Stammzellpräparationen

Auf die Richtlinien der Bundesärztekammer zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Richtlinie Hämotherapie) [1] und zur Herstellung und Anwendung von hämatopoetischen Stammzellzubereitungen [43] wird verwiesen.

9.4 Autologe Plazentabluttransfusion

Etwa die Hälfte des gesamten fetoplazentaren Blutvolumens befindet sich in der Plazenta. Verzögertes Abnabeln um 30 bis 120 s bei Frühgeborenen vergrößert das zirkulierende Blutvolumen, erhöht den Hk und die Hb-Konzentration, verringert die Transfusionshäufigkeit, stabilisiert die Zirkulation, reduziert die Mortalität sowie die Rate an Hirnblutungen und nekrotisierender Enterokolitis [44–47]. Allerdings muss mit einer stärkeren Hyperbilirubinämie gerechnet werden [47]. Eine kürzlich veröffentlichte randomisierte Studie zeigte keinen signifikanten Unterschied im kombinierten Zielkriterium Tod oder schwere Morbidität bei 36 postmenstruellen Wochen. Allerdings gab es in der Gruppe mit verzögertem Abnabeln zahlreiche Protokollverletzungen [48]. In den britischen Leitlinien zur fetalen und pädiatrischen Transfusion von 2016 wird verzögertes Abnabeln für reife Neugeborene und Frühgeborene empfohlen [49].

Bei reifen Neugeborenen, die keine Reanimation benötigen, soll eine autologe Plazentabluttransfusion, z. B. durch verzögertes Abnabeln, durchgeführt werden.	1B
Bei Frühgeborenen soll eine autologe Plazentabluttransfusion, z. B. durch verzögertes Abnabeln, durchgeführt werden.	1B

Mehrmaliges Ausstreichen der Nabelschnur scheint einen ähnlichen Effekt zu haben wie verzögertes Abnabeln [50–52]. In der Post-hoc-Analyse einer randomisierten Studie an 474 Frühgeborenen, die verzögertes Abnabeln mit mehrfacher Ausstreichen der Nabelschnur verglich, traten jedoch bei extremen Frühgeborenen (23 bis 27 Schwangerschaftswochen) nach Ausstreichen der Nabelschnur häufiger intrakranielle Blutungen auf [53].

9.5 Literatur

1. Bundesärztekammer: Richtlinie zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Richtlinie Hämotherapie): Gesamtnovelle 2017, mit Erratum und Anpassungen 2019. Köln: Deutscher Ärzteverlag.
2. Brecher ME, Goodnough LT: The rise and fall of preoperative autologous blood donation. *Transfusion* 2001; 41(12): 1459–62.
3. Axelrod FB, Pepkowitz SH, Goldfinger D: Establishment of a schedule of optimal preoperative collection of autologous blood. *Transfusion* 1989; 29(8): 677–80.
4. Singbartl G: Preoperative autologous blood donation - part I. Only two clinical parameters determine efficacy of the autologous predeposit. *Minerva Anestesiologica* 2007; 73(3): 143–51.
5. Singbartl G, Malgorzata S, Quoss A: Preoperative autologous blood donation - part II. Adapting the predeposit concept to the physiological basics of erythropoiesis improves its efficacy. *Minerva Anestesiologica* 2007; 73(3): 153–60.
6. Singbartl G: Pre-operative autologous blood donation: clinical parameters and efficacy. *Blood Transfus* 2011; 9(1): 10–8.
7. Paul-Ehrlich Institut: Berichte nach § 21 Transfusionsgesetz (TFG). <https://www.pei.de/DE/infos/meldepflichtige/meldung-blutprodukte-21-transfusionsgesetz/berichte/berichte-21tfg-node.html> (last accessed on 26 April 2019).
8. Henry DA, Carless PA, Moxey AJ, et al.: Pre-operative autologous donation for minimising perioperative allogeneic blood transfusion. *Cochrane Database Syst Rev* 2002(2): CD003602.
9. Alghamdi AA, Albanna MJ, Guru V, Brister SJ: Does the use of erythropoietin reduce the risk of exposure to allogeneic blood transfusion in cardiac surgery? A systematic review and meta-analysis. *J Card Surg* 2006; 21(3): 320–6.
10. Li Y, Yin P, Lv H, Meng Y, Zhang L, Tang P: A meta-analysis and systematic review evaluating the use of erythropoietin in total hip and knee arthroplasty. *Ther Clin Risk Manag* 2018; 14: 1191–204.
11. Weisbach V, Skoda P, Rippel R, et al.: Oral or intravenous iron as an adjuvant to autologous blood donation in elective surgery: a randomized, controlled study. *Transfusion* 1999; 39(5): 465–72.
12. Tseliou P, Apostolopoulos DJ, Chronopoulos G, Antonopoulos A, Korovesis P: Experience with predeposition of autologous blood in elective orthopaedic and plastic surgery: the role of oral iron medication. *Haematologia (Budap)* 2002; 32(4): 355–61.
13. Mempel W: Tiefgefrierung der Erythrozyten bereits eine Routinemaßnahme. In: Schleinzner W, Singbartl G (eds.): *Fremdblutsparende Maßnahmen in der operativen Medizin [CAT-Symposium, Hamburg, 18. - 19. Januar 1991]*. Basel: Karger 1993; 223–227.
14. Kick O, Daniel E: Mathematical considerations in the practice of acute normovolemic hemodilution. *Transfusion* 1997; 37(2): 141–3.
15. Terai A, Terada N, Yoshimura K, et al.: Use of acute normovolemic hemodilution in patients undergoing radical prostatectomy. *Urology* 2005; 65(6): 1152–6.
16. Bryson GL, Laupacis A, Wells GA: Does acute normovolemic hemodilution reduce perioperative allogeneic transfusion? A meta-analysis. *The International Study of Perioperative Transfusion. Anesth Analg* 1998; 86(1): 9–15.
17. Deutsche Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie: Effectiveness of acute normovolemic hemodilution to reduce the need for allogeneic blood.: Statement of the Working Group „Autologous Haemotherapy“ der DGTI. *Transfus Med Hemother* 2000; 27(4): 213–6.

18. National Institute for Health and Care Excellence (NICE): Blood Transfusion: NICE Guideline, No. 24. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK327570/> (last accessed on 3 February 2020).
19. Carless PA, Henry DA, Moxey AJ, O'Connell D, Brown T, Fergusson DA: Cell salvage for minimising perioperative allogeneic blood transfusion. *Cochrane Database Syst Rev* 2010(3): CD001888.
20. Meybohm P, Choorapoikayil S, Wessels A, Herrmann E, Zacharowski K, Spahn DR: Washed cell salvage in surgical patients: A review and meta-analysis of prospective randomized trials under PRISMA. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95(31): e4490.
21. Seyfried T, Hansen E: Maschinelle Autotransfusion. *Anaesthesist* 2019; 68(2): 69–82.
22. Klein AA, Bailey CR, Charlton AJ, et al.: Association of Anaesthetists guidelines: cell salvage for peri-operative blood conservation 2018. *Anaesthesia* 2018; 73(9): 1141–50.
23. Sullivan IJ, Ralph CJ: Obstetric intra-operative cell salvage: a review of an established cell salvage service with 1170 re-infused cases. *Anaesthesia* 2019; 74(8): 976–83.
24. Khan KS, Moore P, Wilson M, et al.: A randomised controlled trial and economic evaluation of intraoperative cell salvage during caesarean section in women at risk of haemorrhage: the SALVO (cell SALVage in Obstetrics) trial. *Health Technol Assess* 2018; 22(2): 1–88.
25. Yokomuro M, Ebine K, Shiroma K, et al.: Safety and efficacy of autologous platelet transfusion in cardiac surgery: comparison of cryopreservation, blood collection on the day before surgery, and blood collection during surgery. *Cryobiology* 1999; 38(3): 236–42.
26. Torretta L, Perotti C, Pedrazzoli P, et al.: Autologous platelet collection and storage to support thrombocytopenia in patients undergoing high-dose chemotherapy and circulating progenitor cell transplantation for high-risk breast cancer. *Vox Sang* 1998; 75(3): 224–9.
27. Gerber B, Alberio L, Rochat S, et al.: Safety and efficacy of cryopreserved autologous platelet concentrates in HLA-alloimmunized patients with hematologic malignancies. *Transfusion* 2016; 56(10): 2426–37.
28. Montana M, Tabélé C, Curti C, et al.: Organic glues or fibrin glues from pooled plasma: efficacy, safety and potential as scaffold delivery systems. *J Pharm Pharm Sci* 2012; 15(1): 124–40.
29. Schliephake H, Sicilia A, Nawas BA, et al.: Drugs and diseases: Summary and consensus statements of group 1. The 5th EAO Consensus Conference 2018. *Clin Oral Implants Res* 2018; 29 Suppl 18: 93–9.
30. Panda S, Karanxha L, Goker F, et al.: Autologous Platelet Concentrates in Treatment of Furcation Defects-A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Mol Sci* 2019; 20(6): 1347.
31. Chang H-C, Sung C-W, Lin M-H: Efficacy of Autologous Platelet-Rich Plasma Combined With Ablative Fractional Carbon Dioxide Laser for Acne Scars: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Aesthet Surg J* 2019; 39(7): NP279-NP287.
32. Del Pino-Sedeño T, Trujillo-Martín MM, Andia I, et al.: Platelet-rich plasma for the treatment of diabetic foot ulcers: A meta-analysis. *Wound Repair Regen* 2019; 27(2): 170–82.
33. Houck DA, Kraeutler MJ, Thornton LB, McCarty EC, Bravman JT: Treatment of Lateral Epicondylitis With Autologous Blood, Platelet-Rich Plasma, or Corticosteroid Injections: A Systematic Review of Overlapping Meta-analyses. *Orthop J Sports Med* 2019; 7(3): 2325967119831052.
34. Le ADK, Enweze L, DeBaun MR, Dragoo JL: Current Clinical Recommendations for Use of Platelet-Rich Plasma. *Curr Rev Musculoskelet Med* 2018; 11(4): 624–34.

35. Li A, Yang H, Zhang J, Chen S, Wang H, Gao Y: Additive effectiveness of autologous platelet-rich fibrin in the treatment of intrabony defects: A PRISMA-compliant meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2019; 98(11): e14759.
36. Navani A, Manchikanti L, Albers SL, et al.: Responsible, Safe, and Effective Use of Biologics in the Management of Low Back Pain: American Society of Interventional Pain Physicians (ASIPP) Guidelines. *Pain Physician* 2019; 22(1S): S1-S74.
37. Wang Y, Han C, Hao J, Ren Y, Wang J: Wirksamkeit von Injektionen mit „platelet-rich plasma“ zur Behandlung einer Achillessehnenentzündung Systematischer Review von qualitativ hochwertigen randomisierten kontrollierten Studien. *Orthopäde* 2019; 48(9): 784–91.
38. Engelmann K, Sievert U, Hölig K, et al.: Wirkung von autologem Thrombozytenkonzentrat auf den anatomischen und funktionellen Erfolg bei der Chirurgie des Makulaforamens im Spätstadium Eine retrospektive Analyse. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2015; 58(11-12): 1289–98.
39. Rauz S, Koay S-Y, Foot B, et al.: The Royal College of Ophthalmologists guidelines on serum eye drops for the treatment of severe ocular surface disease: executive summary. *Eye (Lond)* 2018; 32(1): 44–8.
40. Soni NG, Jeng BH: Blood-derived topical therapy for ocular surface diseases. *Br J Ophthalmol* 2016; 100(1): 22–7.
41. Bundesverband der Augenärzte Deutschlands, Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft: Leitlinie Nr. 11, Trockenes Auge. <https://augeninfo.de/leit/leit11.pdf>.
42. Pan Q, Angelina A, Marrone M, Stark WJ, Akpek EK: Autologous serum eye drops for dry eye. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 2: CD009327.
43. Bundesärztekammer: Richtlinie zur Herstellung und Anwendung von hämatopoetischen Stammzellzubereitungen – Erste Fortschreibung. DOI: 10.3238/arztebl.2019.rl_haematop_sz02 (last accessed on 20 August 2019).
44. Backes CH, Rivera BK, Haque U, et al.: Placental transfusion strategies in very preterm neonates: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2014; 124(1): 47–56.
45. Fogarty M, Osborn DA, Askie L, et al.: Delayed vs early umbilical cord clamping for preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2018; 218(1): 1–18.
46. Rabe H, Diaz-Rossello JL, Duley L, Dowswell T: Effect of timing of umbilical cord clamping and other strategies to influence placental transfusion at preterm birth on maternal and infant outcomes. *Cochrane Database Syst Rev* 2012(8): CD003248.
47. Rabe H, Gyte GM, Díaz-Rossello JL, Duley L: Effect of timing of umbilical cord clamping and other strategies to influence placental transfusion at preterm birth on maternal and infant outcomes. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 9: CD003248.
48. Tarnow-Mordi W, Morris J, Kirby A, et al.: Delayed versus Immediate Cord Clamping in Preterm Infants. *N Engl J Med* 2017; 377(25): 2445–55.
49. New HV, Berryman J, Bolton-Maggs PHB, et al.: Guidelines on transfusion for fetuses, neonates and older children. *Br J Haematol* 2016; 175(5): 784–828.
50. Al-Wassia H, Shah PS: Efficacy and safety of umbilical cord milking at birth: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Pediatr* 2015; 169(1): 18–25.
51. March MI, Hacker MR, Parson AW, Modest AM, Veciana M de: The effects of umbilical cord milking in extremely preterm infants: a randomized controlled trial. *J Perinatol* 2013; 33(10): 763–7.
52. Rabe H, Jewison A, Alvarez RF, et al.: Milking compared with delayed cord clamping to increase placental transfusion in preterm neonates: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2011; 117(2 Pt 1): 205–11.

53. Katheria A, Reister F, Essers J, et al.: Association of Umbilical Cord Milking vs Delayed Umbilical Cord Clamping With Death or Severe Intraventricular Hemorrhage Among Preterm Infants. JAMA 2019; 322(19): 1877–86.