

Health Technology Assessment (HTA)

Allograft vid perifer nervkirurgi

Allograft in peripheral nerve surgery

ALLOGRAFT VID PERIFER NERVKIRURGI

HTA Syd
Region Skåne

Sakkunniggrupp

Anette Chemnitz, överläkare, med dr, specialist i handkirurgi, VO specialiserad kirurgi, sektion handkirurgi, Sus Malmö (medicinsk projektledare)

Lars B. Dahlin, överläkare, professor i handkirurgi, VO specialiserad kirurgi, sektion handkirurgi, Sus Malmö, Institutionen för translationell medicin, Lunds universitet

Drifa Frostadottir, specialist i handkirurgi, doktorand, VO specialiserad kirurgi, sektion handkirurgi, Sus Malmö

Linn Johansson, leg arbetsterapeut, VO specialiserad kirurgi, sektion handkirurgi, Sus Malmö

Projektorganisation, se Appendix A

Citera denna rapport enligt följande:

HTA Syd. Allograft vid perifer nervkirurgi [Allograft in peripheral nerve surgery]. Lund: Region Skåne. 2022: 59 s. [hämtad dd-mm-åååå]

HTA Syd: Rapport 2022:4
ISBN: 978-91-987655-0-2

Publiceringsdatum:
12-05-2022

Innehållsförteckning

Innehållsförteckning	3
Sammanfattning	5
English summary	6
Rapportens innehåll	7
Förkortningar	8
1 Bakgrund	10
2 Metoder och material	14
2.1 Klinisk frågeställning	14
2.1.1 PICO	14
2.1.2 Litteratursökning	15
2.1.3 Urval och dataextraktion	15
2.2 Praxisundersökning	16
2.3 Organisatoriska, ekonomiska och etiska aspekter	16
3 Samlad bedömning av klinisk evidens	17
3.1 Litteratursökning och urvalsprocess	17
3.1.1 Flow chart according to PRISMA	18
3.2 Beskrivning av inkluderade artiklar	18
3.2.1 Originalartiklar	19
3.3 Kort beskrivning av exkluderade artiklar	20
3.3.1 Originalartiklar	20
3.3.2 Systematiska översikter	21
3.4 Resultat från inkluderade artiklar	21
3.4.1 Utfallsmått O1: Funktion postoperativt	21
3.4.2 Utfallsmått O2: Biverkan/komplikationer	22
3.4.3 Utfallsmått O3: Effektmått för utvärdering av rehabiliteringspotential	23
3.4.4 Utfallsmått O4: Hälsorelaterad livskvalitet	23
3.4.5 Utfallsmått O5: Hälsoekonomiska aspekter	23
3.5 Analys av effektmått	24
3.6 Evidensgradering	24
3.7 Sammanställning av kunskapsläget	24
4 Riktlinjer och rekommendationer	25
5 Praxisundersökning	26
6 Organisatoriska och hälsoekonomiska aspekter	27
6.1 Kostnadsbeskrivning	27
7 Etiska aspekter	30
8 Identifierade kunskapsluckor	32
9 Diskussion	33
10 Referenser	35

Appendix A: Projektorganisation	39
Appendix B: Sökstrategier och databaser.....	41
Appendix C: Inkluderade artiklar.....	45
Appendix D: Exkluderade artiklar	46
Appendix E: Pågående studier	50
Appendix F: Summary of included studies	51
Appendix G: Sammanfattning av resultat från inkluderade studier	55

Sammanfattning

Trauma med åtföljande perifera nervskador i de övre extremiteterna drabbar ofta unga personer och kan leda till förlust av såväl känsel som motorik, vilket påverkar livskvalitén. Försök att återställa eller förbättra funktionen är viktigt för att underlätta återgång till arbete, undvika permanent funktionsnedsättning och kroniska smärttillstånd.

Återställande av funktion efter en nervskada där en bit av nerven saknas är en kirurgisk utmaning. I situationer där man inte har möjlighet att sy ihop de skadade nervändarna utan alltför mycket stramhet, krävs rekonstruktion som kan överbrygga defekten. Oftast används då en del av en annan nerv från patienten som tas från ett område där nerven inte bedöms lika funktionsmässig (så kallat autograft). Vid kortare nervdefekter används konstgjorda tuber som guidar nervutväxten över defekten. Ett nyare alternativ till autograft och konstgjorda tuber är så kallad nervallograft (på engelska, processed nerve allograft: PNA, i rapporten härefter benämnd allograft). Allograft är en kommersiellt tillgänglig produkt som tillverkas och marknadsförs som Avance® Nerve Graft av Axogen Corporation och utgörs av en specialbehandlad perifer nerv från avlidna personer. Vävnaden är hanterad och processad för att ta bort alla cellprodukter samtidigt som den tredimensionella mikroarkitekturen bevaras för att stödja de utväxande nervfibrerna. Allograft kan även användas vid operation av smärtsamma nervknutor (neurom) som kan uppstå som komplikation till nervkirurgi.

Eftersom allograft är en ny behandlingsform för perifera nervskador finns ett behov av en HTA analys för att genomlysna användbarhet och risker vid kirurgi samt utifrån ett hälsoekonomiskt perspektiv värdera nyttan.

Genomgång av den tillgängliga vetenskapliga litteraturen visar att man inte kan dra några slutsatser avseende skillnader i resultat av kirurgisk behandling mellan användning av allograft jämfört med konventionell behandling, då den tillgängliga evidensen för utfallsmåtten bedöms ha otillräcklig tillförlitlighet (⊕○○○). De flesta publicerade studier saknar kontrollgrupp vilket omöjliggör jämförelse med konventionell behandling. För studier med kontrollgrupp bedöms den vetenskapliga tillförlitligheten som låg för utfallsmåtten eftersom studierna innehåller få patienter samt har stora och odefinierade bortfall av patienter. I flera fall bedöms författarna ha koppling till kommersiella företagsintressen.

Kostnadsbeskrivningen visar att allograft kostar omkring 20 000 kronor mer än autologt graft vid en mindre nervskada. Mellanskillnaden är mindre (drygt 3 000 kr) vid en större nervskada utifrån antaganden om att det krävs två operatörer och ett ineliggande vård dygn vid operation med autologt graft.

English summary

Traumatic peripheral nerve injuries of the upper extremities often affect young people and may result in loss of sensation and motor function impacting overall quality of life. Attempts to restore or improve nerve function are crucial, to facilitate the return to work as well as to avoid permanent disabilities and chronic pain syndromes.

Reconstruction of a defect after nerve injury poses a significant surgical challenge. In cases where a tension free end-to-end nerve suture is not possible, restoring the peripheral nerve function may necessitate a reconstruction with another tissue or an artificial material. In many cases a segment from another healthy nerve, harvested from a less critical area in the patient is used to provide the missing tissue (autograft). For shorter nerve defects, an artificial hollow tube can be used, serving as a bridge to guide the outgrowing nerve fibres. An alternative method to autografts or the tubes is a processed nerve allograft (PNA). PNA is a commercially available nerve graft from donated human peripheral nerve tissue produced and manufactured by Axogen Corporation as Avance® Nerve Graft. The tissue is processed to selectively remove cellular debris while preserving the three-dimensional scaffold to support outgrowth of the nerve fibres across a defect. Allografts can also be used for surgery of neuromas (painful abnormal growth of nerve tissue). Neuromas can arise as a complication to nerve surgery.

As nerve allografts are a new phenomenon in treating peripheral nerve injuries, there is a need for a HTA report to clarify the advantages or disadvantages, the risks as well as the health economic aspects of the use of the product.

Review of the available scientific literature shows that no conclusions can be drawn regarding differences in the results of surgical treatment between the use of allografts compared with conventional treatment, as the available evidence for the outcome measures is assessed to have insufficient reliability and show low certainty of evidence (⊕○○○). Most of the published studies lack a control group which makes the comparison with conventional treatment impossible. For studies with a control group the scientific reliability was considered poor for outcome measurements since the studies had few patients and large and undefined loss of patients in follow-up. In addition, the potential commercial interests of the involved authors must be considered.

Cost analyses show that the use of one allograft is about 20 000 SEK more expensive compared to autograft when used for small peripheral nerve surgery. The excessive cost is not as pronounced (3 000 SEK) for larger peripheral nerve surgery as there is a need for two surgeons as well as 24 h inpatient hospital care for autograft in larger peripheral surgery.

Rapportens innehåll

- Metodbeskrivning
- PICO
- Uttömmande litteratursökning
- Flödesschema
- Relevansbedömning
- Kvalitetsgranskning
- Tabelldata
- Sammanvägning av resultat
- Metaanalys
- Narrativ analys
- Evidensgradering
- Sammanfattning
- Ekonomi
- Praxisundersökning
- Organisation
- Etik
- Pågående studier
- Exkluderade studier
- Sakkunniggrupp
- Extern granskning
- Kunskapsluckor
- Jävsdeklarationer

Förkortningar

Förkortning	Förklaring
2PD	2-Punkts Diskrimination; 2-Point Discrimination
ADL	Activities of Daily Living
DASH	Disabilities of the Arm, Shoulder, and Hand outcome measure
GRADE	Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations
hANG	human Acellular Nerve Graft
HTA	Health Technology Assessment
ITT	Intention To Treat
m2PD	moving 2-Point Discrimination
MRC	Medical Research Council
NRS	Numeric Rating Scale
PIN	Posterior Interosseus Nerve
PNA	Processed Nerve Allograft
PP	Per Protocol
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses
PROMIS	Patient-Reported Outcomes Measurement Information System
RANGER	Registry of Avance Nerve Graft's utilization and Recovery outcomes post peripheral nerve reconstruction
RCT	Randomized Controlled Trials
ROBIS	Risk Of Bias In Systematic reviews
s2PD	statisk 2-Punkts Diskrimination; static 2-Point Discrimination
SBU	Statens Beredning för medicinsk och social Utvärdering
Sus	Skånes Universitetssjukhus
SW	Semmes Weinstein
SWM	Semmes-Weinstein Monofilament
SWMT	Semmes-Weinstein Monofilament Test

VAS	Visuell Analog Skala; Visual Analogue Scale
VO	Verksamhetsområde

1 Bakgrund

Den perifera nervskadan

Nervskador i övre och nedre extremiteterna förekommer efter skär- och slitskador orsakade av vassa mindre eller större föremål i hemmet, i samband med arbete, eller uppkomma i samband med frakturer i extremiteterna. Ett tryck mot en nerv kan också ge en nervskada. Beroende på drabbad nerv och omfattningen av skadan kan den leda till en varierande, ibland svår, funktionsnedsättning med en risk för livslång smärta hos individen. Dessa skador kan också leda till stora kostnader för samhället, då de drabbar främst yngre individer i arbetsför ålder. Detta kan leda till långa sjukskrivningsperioder med risk för att bli permanent arbetsoförmögen.

Fingrarnas nerver (digitalnerver) leder inga impulser till muskler utan förmedlar enbart känselimpulser från hudområden, medan större nerver är uppbyggda av både känsel- (sensoriska) och muskel- (motoriska) nervtrådar. Skador på digitalnerver utgör den vanligaste kompletta perifera nervskadan med en förekomst av 6,2/100 000 invånare/år och män drabbas oftare än kvinnor (Thorsen et al. 2012). Det primära målet med att reparera nervskador är att försöka återställa funktionen i den skadade nervens målorgan, dvs. muskler och känselkroppar.

Kirurgisk behandling av perifera nervskador

Vid en tryckskada kan i vissa fall enbart en nervfriläggning ge förbättrad funktion. Vid kompletta nervskador orsakade av en skär- eller slitskada krävs kirurgisk reparation eller rekonstruktion, där man i sistnämnda fallet ofta behöver använda någon ”reservdel” (nervgrafting). Efter en nervskada försvinner nervtrådarna bortom skadan, medan nervens bindvävskomponenter kvarstår. Målet med den kirurgiska behandlingen är att få nervtrådarna att växa ut till sina målorgan igen. Nervtrådarna växer med en hastighet av 1–2 mm/dag under optimala förhållanden.

En nerv som inte repareras kan orsaka ett neurom (van der Avoort et al. 2013), en nervknota, då nervtrådarna inte kan växa ut igen. Symptomen vid neurom kan innebära stora besvär med smärta, obehag och köldkänslighet (Nyman et al. 2022).

En primär nervreparation, som innebär att man syr ihop nervändarna med hjälp av fina trådar, kan utföras hos ca 80 % av patienterna (Mermans et al. 2012; Lohmeyer et al. 2009) och för detta krävs att skademekanismen tillåter att reparationen kan göras utan spänning (Mermans et al. 2012, Brown 1972). Vid komplexa skador, med substansförlust i nerven eller då nervreparation inte utförs i det akuta skedet, medför skadan att en nervdefekt uppkommer varför det oftast krävs att man ersätter defekten med annan vävnad. Användning av kroppseget autologt nervgraft (autograft) är väl beprövat och betraktas som referensmetod vid nervrekonstruktion. Detta innebär att man använder en mindre

viktig nerv hos patienten för att rekonstruera en nerv med en viktigare funktion. Exempel på autograft som ofta används är *nervus suralis* som tas ut från underbenets baksida, mindre viktiga känselnerv på insidan av underarmen eller slutgrenen av *nervus interosseus posterior* som tas strax ovan handleden. Användandet av autograft vid nervrekonstruktion kan dock innebära risk för komplikationer vid tagstället med risk för neurombildning. Den totala operationstiden förlängs också, vilket medför ett ökat behov av operationsresurser. Det kan också vara ett problem att para ihop storleken på nervgraftet med storleken på den skadade nerven.

Ett alternativ vid avsaknad av nervvävnad är utnyttjande av kommersiellt tillgängliga nervtuber, vilka är uppbyggda av exempelvis kollagen eller polymerer (Lohmeyer et al. 2009). Den skadade nervens ändar stoppas in i tuben, varvid överväxten av nya nervtrådar mot den distala delen av nerven underlättas. Studier har visat att resultaten efter nervrekonstruktion med tuber fungerar bäst då defekten är mindre än 3 cm. (Mackinnon & Dellon 1990, Mackinnon 2011, Meek & Coert 2002, Weber et al. 2000).

Sedan 2007 erbjuds ytterligare en kommersiellt tillgänglig produkt, som ett alternativ till autograft eller användning av tuber vid perifer nervrekonstruktion eller kirurgisk behandling av neurom. Produkten utgörs av en del av en donerad nerv från en avliden person. För att göra denna nervgraft immunologiskt inaktivt har den genomgått en speciell extraktionsprocess för att ta bort celler och cellkomponenter. Denna process gör att det inte behövs någon efterföljande immunhämmande behandling efter att man opererat in nervgraften även om den kommer från en annan människa. Denna extraherade nervgraft, kallas på engelska Peripheral Nerve Allograft (PNA), och på svenska nervallograft, i rapporten hädanefter benämnd som allograft. Allograft, är tillgänglig på den europeiska och svenska marknaden, har godkänts av European Medicines Agency (EMA), och säljs av företaget Axogen Corporation., Gainesville, FL, USA med produktnamnet Avance® Nerve Graft.

Faktaruta 1

- En perifer nerv består av långa små nervtrådar, omgivna av bindväv, som förmedlar impulser till muskler samt från olika känselkroppar i extremiteter.
- Efter en skada måste nervtrådarna växa ut från skadeområdet (växer ca 1–2 mm/dag) ner till sina målorgan.
- När nerven är avskuren kan man oftast direkt sy ihop nervändarna vid mikrokirurgi med hjälp av fina trådar som sätts i nervens bindväv.
- Vid slitskador uppstår en defekt mellan nervändarna, vilken måste överbryggas med en reservdel.
- Vid en nervrekonstruktion, för att överbrygga en defekt, kan principiellt tre olika typer av reservdelar användas:
 1. En autolog nervgraft är en kroppsegen nerv som ”offras” för att överbrygga defekten.
 2. En nervallograft, en kemiskt behandlad nerv från avlidna som inte ger immunologiskt svar, kan också användas.
 3. Konstgjorda nedbrytningsbara tomma tuber (”rör”) kan utnyttjas vid kortare defekter.
- Icke behandlade, eller ofullständigt behandlade, nervskador kan ge neurom (”nervknuta”), med smärttillstånd, vilka ibland behöver opereras med nervrekonstruktion.

Faktaruta 1. Kort om nervskador och kirurgi

Komplikationer vid nervkirurgi

Det är viktigt att beakta den kliniska allvarlighetsgraden av de olika komplikationerna till nervkirurgi. En postoperativ sårinfektion kan variera i grad av allvarlighet från mild övergående rodnad och behov av peroral antibiotikabehandling till allvarliga infektioner som måste behandlas på sjukhus med intravenös antibiotika. Allvarliga infektioner kan också medföra behov av reoperation, eller i kritiska fall amputation.

Neurombildning kan också förekomma som komplikation efter nervkirurgi, vilket kan innebära ett svårt och resurskrävande tillstånd att behandla. Trots omfattande rehabiliteringsinsatser kan detta leda till att patienten helt ”kopplar ur” den skadade kroppsdel. Sekundär kirurgi kan behövas och därefter ånyo rehabiliteringsinsatser. En ytterligare allvarlig komplikation vid neurom är utveckling av ett komplext regionalt smärtsyndrom som innebär stort lidande för den drabbade patienten och är enormt resurskrävande för behandlande enhet.

Utvärdering av objektiva och subjektiva resultat efter perifera nervskador

För skador på digitalnerver i fingrar och större nervstammar i armar och ben mäts återkomst av känsel och funktionell dysfunktion enligt olika utvärderingsverktyg. De utvärderingsverktyg som refereras till i den här rapporten sammanfattas i faktaruta 2.

Faktaruta 2

2-punkts diskrimination (2PD)

Instrument avsett att testa förmågan att kunna skilja på beröringen av en eller två punkter. Avståndet mellan punkterna sträcker sig från 2–15 mm och stimulerar huden genom tryck. m2PD (moving 2PD) utförs i stället genom att dra de två punkterna längs med fingerpulpan. American Society for Surgery of the Hand klassificerar 2PD på följande sätt: <6 mm=normal, 6-10mm=god, 11–15 mm=dålig. Tröskelvärdena är lägre för m2PD (Wang et al. 2013).

Semmes-Weinstein Monofilament test (SWMT)

Ett reliabelt och validerat instrument som mäter olika trösklar mellan lätt beröring och djupt tryck. SWMT är uppdelad enligt en 5-gradig skala för funktionell känsel där 1 (6.65) = uppfattningen av djupt tryck, 2 (4.56) = förlust av skyddskänsel, 3 (4.31) = minskad skyddskänsel, 4 (3.61) = minskad uppfattning av lätt beröring och 5 (2.83) = normal uppfattning av beröring och tryck (Suda et al. 2020).

Medical Research Council Scale for Sensory Function (MRC)

En graderingskala för klassificering av återhämtning av känsel efter nervskada som kategoriseras från S0 (förlust av sensibilitet) till S4 (fullständig återhämtning). 2PD används som en del i att gradera det sensoriska utfallet (Wang et al. 2013).

The Disabilities of the Arm, Shoulder and Hand questionnaire (DASH)

Ett självskattningsinstrument med 30 frågor som uppskattar patientens egen syn på sin förmåga att utföra olika aktiviteter med övre extremiteten, där aktiviteten i båda extremiteterna bedöms. Patienten graderar sin förmåga på en 5-gradig skala. Poängen sträcker sig från 0 (ingen invaliditet) till 100 (högsta invaliditet). QuickDASH är en förkortad version med 11 frågor. Båda versioner är reliabilitets- och validitetstestade. Den minsta kliniska relevanta skillnaden för DASH är 10.83–15 poäng och för QuickDASH 15.91–20 (Wang et al. 2013, Franchignoni et al. 2014; Frostadottir et al. 2022)

Faktaruta 2. Utvärderingsverktyg som refereras till i HTA rapporten

Inför start av projektet informerades medlemmar i NPO Rörelseorganens Sjukdomar; ortoped Maziar Mohaddes Ardebelli samt handkirurg Maria Willeke om planerad HTA rapport i december 2020.

2 Metoder och material

2.1 Klinisk frågeställning

Är allograft att föredra vid nervrekonstruktion hos patienter med perifer nervskada, avseende postoperativa resultat, jämfört med andra etablerade metoder vid nervkirurgi?

2.1.1 PICO

Tabell 1. PICO.

PICO	
P	Patienter med posttraumatisk eller iatrogen perifer nervskada.
I	Perifer nervkirurgi med kommersiellt tillgängligt allograft
C	Standardbehandling (direktsutur, autologt nervgraft, tuber)
O	O ₁ : Funktion postoperativt mätt som: motorik, sensorik, smärta, köldkänslighet. O ₂ : Biverkan/komplikationer/postoperativa infektioner (rent kirurgiska eller kopplade till implantatet) O ₃ : Effektmått för utvärdering av rehabiliteringspotential. O ₄ : Hälsorelaterad livskvalitet (återgång till arbete, studier, fritidsaktivitet, ADL) O ₅ : Hälsoekonomiska aspekter (operationstid, vårdtid, kostnad, alternativkostnader för sjukskrivning etc.)

P=Patients, I=Intervention, C=Comparison, O=Outcome

Tabell 2. Avgränsningar för sökning, förutom PICO.

Avgränsningar	
Ålder	>16 år
Antal patienter	Inga begränsningar
Uppföljningstid	>30 dagar och/eller 1 år eller längre
Bortfall	Ingen begränsning
Studiedesign/Publikationsform	Ingen avgränsning vid litteratursökning
Publikationsdatum	2004 (dvs 3 år före ett allograftsubstitut blev FDA godkänt)
Språk	Engelska, tyska, franska, spanska och skandinaviska språk

2.1.2 Litteratursökning

Sökstrategierna utformades av informationsspecialister på HTA syd i samråd med projektets sakkunniggrupp och HTA-handledare. De systematiska litteratursökningarna utfördes under juni 2021 i databaserna Medline (Ovid), Embase (Ovid) och Cochrane Library. Fullständiga sökstrategier finns i appendix B.

Kompletterande sökningar gjordes i Google Scholar och i referenslistor till relevanta artiklar.

Sökningar efter pågående kliniska studier gjordes i databaserna Clinical Trials (U.S. National Library of Medicine) och International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP, WHO) i juni 2021 med sökordet ”nerve allograft”. Vidare gjordes sökningar efter HTA-rapporter på relevanta webbsajter i maj 2021, för detaljer se appendix B.

Baserat på granskning av titel och abstrakt gjorde två informationsspecialister, oberoende av varandra, ett första urval av artiklar som uppfyllde PICO:t. Meningsskiljaktigheter löstes genom konsensusförfarande eller hänfördes till sakkunniggruppen.

Litteratursökningarna uppdaterades i mars 2022 för att fånga upp artiklar som publicerats under projektiden. Kompletterande sökningar för HTA-rapporter och pågående studier gjordes i mars 2022.

2.1.3 Urval och dataextraktion

Sakkunniggruppen relevans- och kvalitetsgranskade återstående artiklar i fulltext. Detta gjordes enligt HTA-metodik så som den beskrivs i SBU:s metodbok (2020). Excel-formulär som byggts utifrån mallarna i SBU:s handbok (2017) användes som hjälpmedel. Varje bedömning gjordes av minst två av projektets sakkunniga samt en HTA-handledare oberoende av varandra. I alla steg av processen löstes meningsskiljaktigheter genom konsensusförfarande.

Vid kvalitetsgranskningen bedömdes risk of bias utifrån selektionbias, behandlingsbias, bedömningsbias, bortfallsbias, rapporteringsbias och intressekonfliktbias. Risk för bias angavs som låg, medelhög eller hög. Efter kvalitetsgranskningen inkluderades endast studier med medelhög och låg risk för bias i den fortsatta syntesen, enligt SBU 2020.

För bedömning av tillförlitligheten i det sammanvägda vetenskapliga underlaget gjordes en evidensgradering av effektmått enligt GRADE (Schünemann 2013). Varje bedömning gjordes av minst två av projektets experter, oberoende av varandra. I alla steg av processen löstes meningsskiljaktigheter genom konsensusförfarande.

2.2 Praxisundersökning

Beskrivning av omfattningen av antal nervrekonstruktioner per år efter nervskada inklusive kirurgisk behandling av neurom vid Verksamhetsområde Specialiserad Kirurgi -Handkirurgi, Sus Malmö, presenteras i avsnitt 5.

2.3 Organisatoriska, ekonomiska och etiska aspekter

Organisatoriska aspekter samt en hälsoekonomisk analys redovisas i avsnitt 6.

Etiska överväganden redovisas i avsnitt 7. Vägledning kring detta har inhämtats från Hälso- och sjukvårdslagen (SFS 2017:30), Statens medicinsk-etiska råd (SMER), Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU) (Sandman 2014, SBU 2014).

3 Samlad bedömning av klinisk evidens

3.1 Litteratursökning och urvalsprocess

De systematiska databassökningarna resulterade i totalt 7907 träffar (varav Medline 2713, Embase 3542, Cochrane Library 1652). Ytterligare 1 hittades vid sökning i Google Scholar, således totalt 7908 träffar. Efter borttagning av dubletter återstod 4917 unika artiklar. Ett första urval baserat på PICO:t gjordes i sökningsverktyget Rayyan av två informationsspecialister. Efter detta återstod 102 artiklar vars abstract granskades av sakkunniggruppen. 32 originalartiklar och 8 systematiska översiktsartiklar gick vidare till fulltextgranskning. Av dessa bedömdes 5 originalartiklar ha medelhög risk för bias och inkluderades i rapporten. Sju systematiska översikter bedömdes ha hög risk för bias och inkluderades därför inte. Ytterligare en bedömdes efter kvalitetsgranskning ha felaktigt PICO. Således inkluderades ingen systematisk översikt i rapporten. Inkluderade respektive exkluderade artiklar redovisas i appendix C respektive D

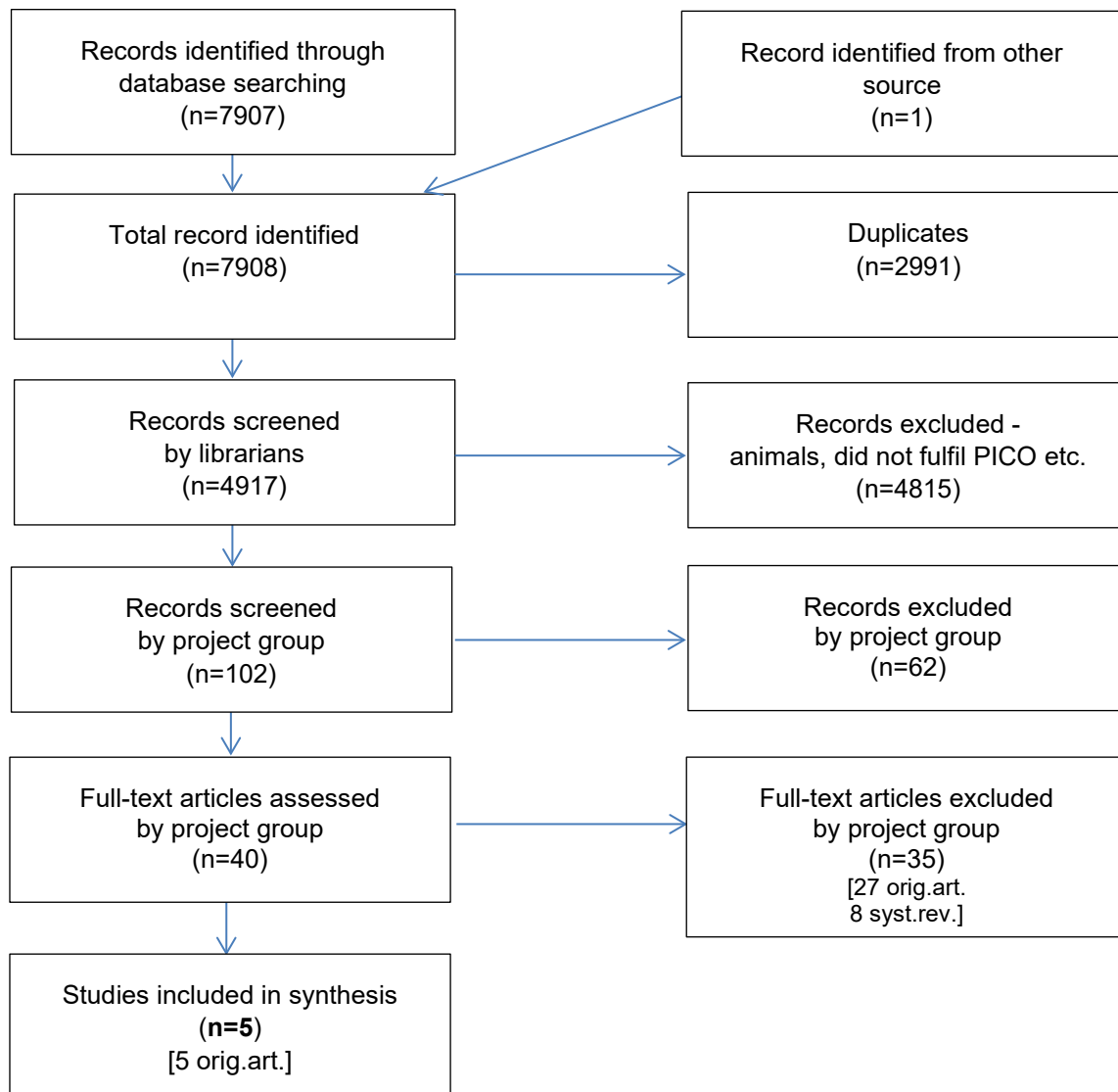
	Selektions bias	Behandlings bias	Bedömnings bias	Bortfalls bias	Rapporterings bias	Intrassekonflikts bias	Sammanfattande bedömning av bias
Means, 2016	låg	medelhög	låg	hög	medelhög	medelhög	medelhög

Figur 1. Sammanställning över risken för bias för den RCT som identifierats samstämmande med PICO

	Selektions bias	Behandlings bias	Bedömnings bias	Bortfalls bias	Rapporterings bias	Intrassekonflikts bias	Sammanfattande bedömning av bias
He 2015	hög	medelhög	medelhög	medelhög	låg	låg	medelhög
Lans 2020	medelhög	hög	medelhög	hög	medelhög	medelhög	medelhög
Lerversedge 2020	medelhög	medelhög	medelhög	hög	låg	hög	medelhög
Miloro 2015	hög	hög	hög	hög	låg	hög	hög
Rbia 2019	medelhög	hög	medelhög	medelhög	låg	medelhög	medelhög

Figur 2. Sammanställning över risken för bias för de kontrollerade studier som identifierats samstämmande med PICO.

3.1.1 Flow chart according to PRISMA



Figur 3: Flödesschema enligt PRISMA

3.2 Beskrivning av inkluderade artiklar

Den vetenskapliga litteraturen gällande perifer nervkirurgi med allograft är omfattande gällande fallserier och icke-kontrollerade studier. Gällande jämförande kontrollerade studier och randomiserade kontrollerade studier är det vetenskapliga underlaget begränsat. Endast fem originalstudier bedömdes relevanta samt hade medelhög risk för bias och kunde tas med i det fortsatta syntesarbetet. Det fanns inga studier som bedömdes ha låg risk för bias.

3.2.1 Originalartiklar

He et al. 2015 (medelhög risk för bias)

Kinesisk prospektiv studie där 72 patienter opererades med hANG (human Acellular Nerve Graft) allograft (om skadan >10 mm) respektive 81 med direktsutur (om skadan <5 mm). Förutom längden på nervskadan skiljde sig grupperna med avseende på tid till operation som var längre i hANG-gruppen.

Inga allvarliga eller produktrelaterade komplikationer rapporterades. Utfall bedömdes blint med avseende på återkomst av känsel vid 6 mån med s2PD (statisk 2-punkts diskrimination) och SWMT (Semmes Weinstein Monofilament Test). Grupperna jämfördes utifrån non-inferiority hypotes ($\pm 15\%$) gällande andelen med tillfredsställande resultat (testgrupp-kontrollgrupp). Resultaten visar att vid SW testning är hANG allograft inte sämre än direktsutur medan non-inferiority hypotesen inte gäller för s2PD.

Författarna drar slutsatsen att hANG allograft är säkert och effektivt för nervskador 1–5 cm.

Lans et al. 2020 (medelhög risk för bias)

Amerikansk retrospektiv kontrollerad studie, där 29 patienter deltog som opererats för 33 neurom (12 med excision (borttagning) och rekonstruktion, 9 med excision och implantation samt 8 med endast neuromexcision) och som utvärderades med Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS); Upper Extremity, Pain Interference, Depression samt NRS for pain, dvs instrument för bedömning av egenskattad funktion, depression samt smärta, Genomsnittliga uppföljningstiden var 7,6 år (spann 5,1 till 13,2). Högre ålder, högre poängskattning för depression samt endast excision av neurom var alla individuellt signifikant associerade med lägre egenskattad funktion. Högre poängskattning för smärta var signifikant associerat med högre ålder, rökning, högre poäng för depression, enbart neuromexcision samt excision och implantation.

Författarnas konklusion var att excision av neurom med rekonstruktion (där allograft är en av metoderna för rekonstruktion) resulterade i bättre utfall i jämförelse med excision med eller utan implantation.

Leversedge et al. 2020 (medelhög risk för bias)

Amerikansk retrospektiv kontrollerad studie, där man har jämfört återkomst av känsel efter digitalnervrekonstruktion hos patienter inkluderade i register som opererats med nervtub (49 nervskador) respektive allograft (113 nervskador) med medianuppföljningstid 10 månader. Primära effektmåttet var återkomst av känsel genom s2PD, SWMT och/eller $\geq S3$ enligt Medical Research Council (MRC). Sekundärt effektmått angavs genom återkomst av s2PD i millimeter och resultatet beroende på gapets längd. Man fann att 88 % i allograftgruppen återfick betydelsefull känsel, jämfört med 61 % i nervtubgruppen. s2PD var signifikant bättre i allograftgruppen.

Författarna konkluderar att återkomst av känsel vid digitalnervrekonstruktion är bättre för allograft jämfört med nervtub.

Means et al. 2016 (medelhög risk för bias)

Amerikansk prospektiv randomiserad pilotmulticenterstudie, där 31 digitalnervsrekonstruktioner (23 patienter) randomiserades till nervtuber (13 nerver/9 patienter) eller allograft (18 nerver/14 patienter). 12 patienter kunde följas upp efter 12 månader varav 7 patienter/9 nerver utförda med nervtuber och 5 patienter/6 nerver med allograft.

Baskarakteristika skiljde sig inte mellan grupperna, men s2PD och beröringskänslighet var signifikant bättre efter allograftrekonstruktion vid 12 månader. Ingen skillnad observerades beträffande hand-arm-skulderfunktion, temperaturkänslighet eller smärta. Infektioner förekom hos tre patienter (1 allograft; 2 nervtuber). Bortfallet var mycket stort (nästan 50 %) med begränsat antal observationer vid 12 månader. Författarna konkluderar att rekonstruktion med allograft hade förbättrad och konsekvent känselåterkomst.

Rbia et al. 2019 (medelhög risk för bias)

I en amerikansk, retrospektiv kontrollerad studie bedömdes 37 patienter, minst 12 månader efter digitalnervrekonstruktion, med nervtuber (n=19) eller allograft (n=18). Primärt och sekundärt effektmått av sensorisk återhämtning mättes med s2PD eller SWMT (Semmes-Weinstein Monofilament Test) respektive komplikationer. Nervdefekten skilde sig inte signifikant mellan nervtub- och allograft grupperna. Vid 12 månader uppmättes mediankänslighet med s2PD för nervtuber till 9,8 mm och allograft 8,5 mm och känselåterhämtning klassificerades som utmärkt (48% respektive 39%; p=0,608), bra (26% respektive 55%; p=0,074) och dålig (26% respektive 6%; p=0,091). Ett neurom och en infektion rapporterades.

Författarna konkluderade att tuber och allograft erbjuder effektiva sätt att rekonstruera ett digitalnervgap <2,5 cm.

Närmare beskrivning av studierna finns i tabell ”Summary of findings” i appendix F.

3.3 Kort beskrivning av exkluderade artiklar

Vid kvalitetsgranskning exkluderades 27 originalartiklar och 8 systematiska översikter. Detta beskrivs kortfattat nedan.

3.3.1 Originalartiklar

En artikel (Miloro et al. 2015) bedömdes vara relevant men valdes bort eftersom den ansågs ha hög risk för bias. 3 artiklar valdes bort för att de hade PICO (två med fel I och en med fel P). Ytterligare 23

artiklar valdes bort eftersom de var av fel studietyp (icke-kontrollerade studier, enligt nedan). De tre med fel PICO var även de av fel studietyp (icke-kontrollerade studier)
Exkluderade originalartiklar och orsak till exkludering finns listade i Appendix D.

Icke-kontrollerade studier

De icke-kontrollerade studierna som valdes bort saknade jämförelsegrupp och bedömdes därigenom inte relevanta för syntesarbetet. Majoriteten av dessa studier visar på positiva utfall efter perifer nervskada med allograft för att rekonstruera nervdefekter. Även om majoriteten av studierna visade att allograft var en säker metod för nervrekonstruktion med viss funktionsåterkomst efter ingreppet, identifierades även tre studier med negativa resultat av allograftbehandling. Dessa bestod av en fallrapport med tre patienter från Finland där operation med allograft misslyckats (Nietosvaara et al. 2019), en studie med fem fallbeskrivningar där ingen funktionsåterhämtning sågs efter allograftbehandling (Peters et al. 2021) samt ytterligare en rapport med två patienter där en histologisk analys verifierar att allograftet inte fungerat enligt plan (Zucal et al. 2022). Sammanfattningsvis indikerar detta att de icke-kontrollerade studiernas resultat divergerar.

Sex av de 26 icke-kontrollerade studierna utgår från RANGER registret (NCT01526681, ANG-CP-005). Detta är ett kvalitetsregister för allograft skapat av Axogen.

De flesta av de icke-kontrollerade studierna utgår från perifer nervrekonstruktion efter nervskada, fyra redovisar istället patienter som opererats med allograft vid neurom.

3.3.2 Systematiska översikter

Sju systematiska översikter som överensstämmer med PICO identifierades men samtliga bedömdes ha använt inadekvat sökstrategi eller inkluderat studier utan kontrollgrupp och bedöms därför ha hög risk för bias. Dessutom identifierades en systematisk översikt som inte stämde överens med PICO vid kvalitetsgranskningen.

Dessa systematiska översikter och orsak till exkludering finns listade i Appendix D.

3.4 Resultat från inkluderade artiklar

Se appendix F och G för detaljer.

3.4.1 Utfallsmått O1: Funktion postoperativt

Fyra studier inkluderar utfallsmått gällande sensorisk återhämtning postoperativt (He et al. 2015, Leversedge et al. 2020, Means et. al. 2016 och Rbia 2019). För förtydligande av

utvärderingsverktygen, vg se faktaruta 2.

Patientens sensoriska återhämtning postoperativt presenteras i studierna, dels som ett medelvärde för återkomst av diskriminativ känsel utifrån s2PD i mm, dels som ett kompositmått som graderas i olika grader av betydelsefull återhämtning av känseln (meaningful recovery). Kompositmått som används för sensorisk återhämtning inkluderar både diskriminativ känsel (s2PD) samt förmågan att uppfatta definierade tröskelvärden för beröring/tryck (SWT). Gällande s2PD visar He, Leversedge och Means att operation med allograft ger signifikant bättre diskriminativ känsel vid uppföljningen jämfört med direktsutur (He) och tuber (Leversedge, Means). Means visar också signifikant bättre uppfattning av beröringskänsl i allograftgruppen jämfört med de som fått tuber.

Gällande kompositmåten visar Leversedge på signifikant ökad andel patienter med betydelsefull återhämtning av sensorik i allograftgruppen medan Rbia och Means inte visar någon skillnad i betydelsefull återkomst av känsel.

Gällande generell funktion postoperativt är detta bedömt i två av artiklarna (Lans et al. 2020 samt Means et al. 2016). I artikeln av Lans får deltagarna skatta sin funktion och där visas att patienter som är opererade med enbart neuromexcision har signifikant lägre självskattad funktion än de som blivit opererade med neuromexcision och implantation och de som blivit opererade med neuromexcision och rekonstruktion (där allograft är en av de metoder som används för rekonstruktion i studien). I Means är funktionen postoperativt mätt med självskattningsinstrumentet DASH där patienten bedömer sin egen förmåga att utföra olika aktiviteter med övre extremiteten och där ses ingen skillnad mellan grupperna i patientupplevd funktion postoperativt.

I Means et al. 2016 bedöms smärta postoperativt enligt VAS-skala. Ingen skillnad mot övrig behandling kan påvisas.

Neuromsmärta bedöms i Lans et al. 2020, där patienterna själva fick fylla i ett självskattningsformulär med avseende på smärta efter neuromoperationen. Patienter som opererats med antingen neuromexcision enbart eller neuromexcision och implantation har signifikant mer smärta än de patienter som blivit opererade med neuromexcision och rekonstruktion, där allograft är en av metoderna för rekonstruktion.

3.4.2 Utfallsmått O2: Biverkan/komplikationer

Gällande utfallsmåttet O2; biverkningar/komplikationer, inkluderas detta i fyra studier, varav två är retrospektiva vilket innebär att rapporteringen av biverkningar skett i efterhand.

I He et al. 2015 beskrivs inga negativa händelser kopplat till själva materialet dvs allograft utan man beskriver endast milda komplikationer hos de uppföljda patienterna. Enstaka patienter rapporteras med

lättare smärta, mild rodnad och en övergående påverkan på blodprover (två patienter). Två patienter behövde opereras sex månader postoperativt med sekundär åtgärd på grund av fastärrad sena, sannolikt relaterat till själva traumat.

Leversedge et al. 2020 har bedömt andelen patienter med allograft jämfört med tuber som behövt revideras på grund av neurombildning efter operation. Ingen signifikant skillnad (3% vs 7%) ses mellan allograft och tub. Dessutom beskrivs en infektion i allograftgruppen som inte bedömdes härröra från allograften men det framgår inte hur denna slutsats dras. Två patienter i tubgruppen och en patient i allograftgruppen rapporterade ökad smärta postoperativt. Hur denna smärta påverkade patientens funktion eller livskvalitet framgick inte.

Andelen negativa händelser skiljer sig heller inte mellan grupperna i Means et al. 2016. En hudinfektion orelaterad till materialet sågs i allograftgruppen och i tubgruppen rapporterades två eventuellt produktrelaterade komplikationer: en patient med kronisk smärta, som kunde behandlas med antiinflammatoriskt läkemedel och som kan anses lindrig. Hos en patient stöttes tuben bort samt drabbades patienten av svampinfektion och osteomyelit. Denna komplikation krävde amputation av fingret. Denna komplikation får betraktas som mycket allvarlig.

Rbia et al. 2019 påvisar inte heller någon skillnad mellan allograft- och tubgruppen när det gäller komplikationer. Det beskrivs dock en patient med neurombildning och en patient med allodyni och utveckling av komplext regionalt smärtsyndrom efter allograftoperation. Detta bedöms som en allvarlig biverkan på behandlingen. I tubgruppen sågs en postoperativ infektion som ej specificerats närmare.

3.4.3 Utfallsmått O3: Effektmått för utvärdering av rehabiliteringspotential

Inga artiklar har identifierats som studerar utfallsmåttet.

3.4.4 Utfallsmått O4: Hälsorelaterad livskvalitet

I Means et al. 2016 är funktionen postoperativt mätt med självskattningsinstrumentet DASH där patienten bedömer sin egen förmåga att utföra olika aktiviteter med övre extremiteten. I DASH ingår även mått på livskvalité och aktiviteter i dagliga livet. Det ses ingen skillnad mellan grupperna i patientupplevd funktion postoperativt.

3.4.5 Utfallsmått O5: Hälsoekonomiska aspekter

Inga artiklar har identifierats som studerar utfallsmåttet.

3.5 Analys av effektmått

De olika studierna använder olika validerade skalor för att definiera betydelsefull sensorisk återhämtning baserat på kompositmått, varför studiernas resultat inte går att jämföra i en metaanalys. Studiedesignen i de ingående studierna är också alltför heterogen för att kunna sammanställa resultaten matematiskt. Studierna sammanställs därför genom narrativ analys.

3.6 Evidensgradering

Se GRADE tabeller i Appendix G

3.7 Sammanställning av kunskapsläget

Det vetenskapliga underlaget för allograft vid perifer nervkirurgi är av otillräcklig tillförlitlighet vilket innebär att ingen slutsats kan dras gällande användbarheten. (⊕○○○).

Det identifierades endast en liten RCT, samt fyra kontrollerade studier av medelhög studiekvalitet.

Den otillräckliga tillförlitligheten till den vetenskapliga litteraturen beror på att studierna generellt har få deltagare och varierande sammansättning i kontrollgrupperna, samt att de för utfallsmåtten har låg samstämmighet, stora bortfall, låg precision i data och i vissa fall föreligger risk för publikationssnedvridning.

- Det går inte att bedöma användbarheten för allograft jämfört med standardbehandling gällande den postoperativa diskriminativa känslan på grund av otillräcklig tillförlitlighet i det vetenskapliga underlaget. (⊕○○○)
- Det går inte att bedöma användbarheten för allograft jämfört med standardbehandling gällande den postoperativa meningsfull återhämtning på grund av otillräcklig tillförlitlighet i det vetenskapliga underlaget. (⊕○○○)
- Det går inte att bedöma användbarheten för allograft jämfört med standardbehandling gällande självskattad funktion postoperativt på grund av otillräcklig tillförlitlighet i det vetenskapliga underlaget. (⊕○○○)
- Det går inte att bedöma andelen postoperativa komplikationer vid allograftbehandling jämfört med standardbehandling på grund av otillräcklig tillförlitlighet i det vetenskapliga underlaget. (⊕○○○)

4 Riktlinjer och rekommendationer

Enligt överenskommelse mellan Svensk Ortopedisk Förening och Svensk Handkirurgisk förening finns en rekommenderad nivåstrukturering mellan handkirurgi och ortopedi kring behandling av perifera nervskador. Isolerade, akuta digitalnervskador kan vanligen behandlas på ortopedisk klinik, medan skador på större nerver och nervrekonstruktioner bör remitteras till handkirurgisk klinik.

Idag saknas ett nationellt vårdprogram i Sverige för kirurgisk behandling av perifera nervskador. Det finns inga riktlinjer gällande användning av allograft i rutinsjukvård. Allograft används mer utbrett i Europa enligt sakkunniggruppen, dock saknas europeiska riktlinjer.

5 Praxisundersökning

I Sverige finns sju handkirurgiska kliniker, som bedriver högspecialiserad vård inom handkirurgi och som utför nervrekonstruktioner och kirurgisk behandling vid neurom.

Under åren 2015–2021 opererades 771 isolerade fingernervskador på Handkirurgiska kliniken i Malmö (ca 110/år). Av dessa 771, opererades 747 med direktsutur av digital nerv och 24 med autograft. Under samma tid opererades 200 större perifera nervskador i övre extremiteten (85 *n. medianus*, 64 *n. ulnaris* och 51 *n. radialis*) på Handkirurgiska kliniken i Malmö (ca 29/år). Av dessa 200 större perifera nervskador opererades 190 med direktsutur av nervskadan och 10 med autograft. Vid digitala nervskador med behov av nervgraft är PIN graft (posterior interosseus nerve) från underarmen förstahandsval på Handkirurgiska kliniken i Malmö för att skapa en spänningsfri sutur. För nervskador på större nerver behövs nervgraft från benet (*n. suralis*) för att motsvara tjockleken på nerven. I nuläget är allograft inte en del av standardbehandling för digitala nervskador eller större nervskador i övre extremiteten på Handkirurgen i Malmö. Allograft har de senaste åren endast använts vid ett fåtal tillfällen i Sverige, enligt sakkunniggruppen vid ett tillfälle i Malmö och vid tre tillfällen i Linköping. Detta är inte ytterligare systematiskt undersökt.

Operationstid

Operationstiden för isolerade digitala nervskador, opererade med direktsutur var i genomsnitt 81 minuter. För rekonstruktion med nervgraft, om man utgår ifrån att ett PIN graft från samma hand använts, var i genomsnitt 105 minuter och därmed förelåg en skillnad mellan de två operationsmetoderna på 24 minuter.

För direktsutur av de 190 isolerade större nervskadorna i övre extremiteten var genomsnittstiden för operation 117 minuter. För de 10 isolerade större nervskadorna rekonstruerade med nervgraft, där man utgått från att *n. suralis* nervgraft från benet använts, var operationstiden i genomsnitt 156 minuter och därmed en skillnad mellan de två metoderna på 39 minuter.

6 Organisatoriska och hälsoekonomiska aspekter

6.1 Kostnadsbeskrivning

Då det föreligger brist på studier som klargör effekten av allograft, går det heller inte att beräkna någon kostnadseffektivitet för produkten. Nedan följer två illustrativa kostnadsjämförelser för behandling med olika metoder för perifer nervrekonstruktion; allograft och autologt graft vid mindre (Fall 1) respektive större nervskada (Fall 2) i handen. Vid en mindre nervskada kan även kommersiellt tillgänglig nervtub användas och ingår i kostnadsberäkningen för Fall 1. Jämförelserna beskriver kostnader för olika moment i samband med ett ingrepp.

- Fall 1: Mindre nervskada i handen, exempelvis digitalnervskada. Utgångspunkt att det är en operatör.
- Fall 2: Skada i större nervstam i arm som vid autologt graft förutsätter att nerv tas från benet. Utgångspunkt att det är två operatörer vid autologt graft och en operatör vid allograft och nervtub.

Exemplen beskriver förväntade skillnader i resursanvändning och kostnader mellan de tre metoderna för Fall 1 och Fall 2 och illustreras i tabell 3 och 4.

Projektets sakkunniga bedömer att följande skillnader i metoderna föreligger:

- Operationsmaterial – kostnader för allograft (exemplifieras med Avance® Nerve Graft) respektive nervtub tillkommer vid dessa metoder medan vid operation med autologt graft det föreligger behov av extra instrumentuppsättning och sterilt material om nerven tas från annan kroppsdel än samma hand/underarm.
- Operationstid – baserat på observerade genomsnittstider för mindre respektive större handskada vid Handkirurgiska kliniken vid Skånes universitetssjukhus. Operationstiden ingår som underlag i beräkning av operationskostnaden. Beräkningen använder pris per operationsminut från Södra regionvårdsnämndens prislister för 2022 (operatörsminut 63 kr, operationsassistansminut 84 kr, anestesiminut 73 kr [lättare sjuk, normal ålder] respektive 84 kr [svårt sjuk, normal ålder]). Priset är kostnad per operatör som medverkar.
- Anestestid – för att fånga den totala tiden för själva ingreppet och skillnader mellan metoder i förberedelser inför operation.

- Det saknas underlag för att visa på skillnader i förväntad sjukskrivning efter operation. Projektgruppen bedömer att sjukskrivningstiden framför allt påverkas av handskadans läkning och att det därför inte tillkommer någon ytterligare sjukskrivning för läktid i Fall 2 där nerv hämtats vid autologt graft på benet.

Operationstiden vid handskada kan variera betydligt mellan patienter men utgångspunkten är att det skulle vara små och slumpmässiga skillnader för en given patient beroende på vald metod utöver det som beskrivs i de illustrativa exemplen.

Analysen visar att för operation med allograft eller med nervtub är det operationsmaterialet som medför merkostnader. Vid mindre nervskada kan det per patient motsvara cirka 25 000 kronor vid allograft och cirka 8000 kronor vid nervtub jämfört med autologt graft. Vid större nervskada kan merkostnaden för materialet för allograft vara över 40 000 kronor. I båda fallen reduceras merkostnaden till viss del av att operatörstid och patienttid/anestestid är längre vid autologt graft. Den längre ingreppstiden skulle vid mindre nervskada kunna motsvara cirka 24 minuter och detta motsvarar drygt 5 000 kronor per patient. Den längre ingreppstiden samt två operatörer vid autologt graft vid en större nervskada motsvarar kostnader på knappt 19 000 kronor per patient och till det kan komma kostnader för inläggning ett dygn motsvarande knappt 9 000 kronor.

Sammantaget pekar uppställningen i de två nedan tabellerna på att allograft med tillgängliga enhetspriser kostar omkring 20 000 kronor mer per patient jämfört med autologt graft vid en mindre nervskada men att mellanskillnaden är mindre vid en större nervskada utifrån antaganden om två operatörer och tillkommande vårddygn vid autologt graft (drygt 3 000 kronor). Vid en mindre nervskada är nervtub ett alternativ med något högre kostnad jämfört med autologt graft (drygt 2 600 kronor).

Tabell 3. Fall 1. Mindre nervskada i handen, digitalnervskada. Utgångspunkt att det är en operatör.

	Allograft	Autologt graft	Kommersiellt tillgänglig nervtub
Operationsmaterial, tillkommande	Avance Nerve Graft Exempel: Ca. 2-3 x 15 mm 24 995 kr	Vid graft på handen används samma instrumentuppsättning och inget extra sterilmaterial tillkommer	7911 kr
Antal operatörer	1	1	1
Antal operationssjuksköterskor	1	1 1 extra för uppdukning	1
Operationstid (tillkommande operationstid)	81 minuter	105 minuter (24 minuter längre tid än allograft; autologt graft från handled samma sida (PIN nerv))	Samma som allograft

Tabell 4. Fall 2. Skada i större nervstam i arm som vid autologt graft förutsätter att nerv skördas från benet. Utgångspunkt att det är två operatörer vid autologt graft och en operatör vid allograft.

	Allograft	Autologt graft
Operationsmaterial, tillkommande	Avance Nerve Graft Exempel: Ca. 4-5 x 30 mm 40 995 kr	Vid graft på benet används ny instrumentuppsättning och nytt sterilmaterial för detta
Antal operatörer	1	2
Antal operationssjuksköterskor	1	1 1 extra vid uppdukning ibland allt längre tid
Tillkommande operationsassistanstid för uppdukning om extra op-sköterska		60 minuter
Operationstid (tillkommande operationstid)	117 min	156 min*2 operatörer Totalt 195 min längre optid (156 min*2-117 min)
Tillkommande sterilklädsel och instrumentuppsättning		1 extrauppsättning för graftstället
Vårddygn		1 vårddygn inkl intagning 8 860 kr

7 Etiska aspekter

Enligt Hälso- och Sjukvårdslagen (HSL) skall behandling utgå från och bedrivas enligt kunskap och beprövad erfarenhet. Därtill strävar sjukvården mot en evidensbaserad terapi som skall vara giltig på gruppnivå. Ett generiskt etiskt dilemma, som per se alltid föreligger inom den kliniska medicinen, är att det som är statistiskt säkerställt på gruppnivå de facto inte självklart gäller på individnivå. Detta gäller naturligtvis även vid rekonstruktiv nervkirurgi. Den medicinskt ansvarige måste ofta fatta svåra etiska beslut rörande den enskilda patienten, som skall betraktas som en individ med specifika behov/förutsättningar, och inte tillhörande en patientgrupp med vissa gemensamma nämnare.

Det kliniska evidensläget för nervallograft är otillräckligt, inte heller kan vi luta sig mot kunskap eller beprövad erfarenhet. Förvisso är detta inte unikt för nervallograft utan förekommer inom så gott som alla medicinska specialiteter. Hur skall man då vägleda patienten? Ett etiskt dilemma föreligger, även om det inte specifikt rör allograft, finns det anledning att diskutera detta närmare.

Wahlberg och Sahlin (2017) argumenterar för att det juridiska kravet, enligt HSL, avseende vetenskap och beprövad erfarenhet bör tolkas som ett krav på att det skall finnas tillräckliga belägg för att patientnyttan behandlingen på goda grunder skall överstiga riskerna. Det är upp till den enskilde läkaren att själv ta ställning detta - ett ställningstagande som inte kan överlåtas till patienten.

Nytta/risk-paradigmet kan direkt härledas till Hippokrates första regel *primum non nocere* (först av allt; att intet skada). I en modernare kontext går detta även igen i det väletablerade förhållningsättet kring försiktighetsprincipen.

Då en icke kunskaps- eller erfarenhetsbaserad behandling föreligger som alternativ kan den medicinskt ansvarige under stundom hamna i ett omvänt läge i patientmötet. Vederbörande kan framföra krav på en dylik behandling. Enligt HSL, och givet att kontexten är en solidariskt finansierad sjukvård, kan patienten inte på juridisk grund efterfråga/kräva en viss behandling. Vården bedrivs i enlighet med prioriteringsplattformens hierarkiska principer (människovärdes-, behovs- och solidaritetsprinciperna samt även principen om kostnads-effektivitet). Ovan kan komma att ställas på sin spets i de fall där man inte har samma behandlingspolicy som tillämpas nationellt, med påföljande risk för ojämlik vård. (N-E Sahlin, personlig kommunikation).

Eftersom nervallograften är en kommersiell produkt är den behäftad med specifika produktkostnader. Någon motsvarande sådan kostnad finns inte när man nyttjar en nervautograft. Därav kan följa att en sådan ökad kostnad för produkten kan leda till en ekonomiskt baserad undanträngningseffekt för en annan patientkategori med ett sjukvårdsbehov på jämförbar svårighetsnivå. Teoretiskt skulle en sådan undanträngning, i detta fall, kunna balanseras av en tidsmässigt kortare operationstid, varvid operationsutrymmet därmed skulle kunna nyttjas till annan patient. För en patient som rekonstruerats

med en nervallograft finns även en teoretiskt lägre komplikationsrisk då hen endast har ett operationsområde och därmed en lägre risk att få en postoperativ infektion samt utveckling av neurom.

Individens integritet behöver beaktas i detta sammanhang då behandlingen är en form av transplantation, med dess inneboende potentiella integritetsintrång. Till skillnad från en del andra transplantationsterapier såsom exempelvis hjärt- och njurtransplantation är nervallograft inte direkt livräddande varför graderingen av ett upplevt integritetsintrång kan upplevas/tolereras annorlunda. Nervallograftpatienter behöver dock inte behandlas med immunomodulerande farmaka såsom är fallet vid hjärt- och njurtransplantation. Således skulle dessa patienter uppleva ett mindre integritetsintrång än andra transplanterade.

8 Identifierade kunskapsluckor

För samtliga studerade utfallsmått i denna HTA-rapport saknas det kontrollerade studier med låg risk för bias.

Samtliga identifierade systematiska översikter hade hög risk för bias.

9 Diskussion

En perifer nervskada innebär inte ett livshotande sjukdomstillstånd, men kan leda till en betydande och varaktig funktionsnedsättning. Funktionsnedsättningen, som ibland kan relateras till uppkomst av smärta, kan innebära stora begränsningar för aktivitet och delaktighet såväl i arbetet som i privata relationer då det kan finnas en oförmåga att använda den skadade handen i dagliga aktiviteter (ADL), vilket också ger en förminskad självbild (Carlsson et al. 2010, Ashwood et al. 2019). Sociala interaktioner med omgivningen kan förändras, inkluderande fysisk närhet och försvärad förmåga till fysisk intimitet. Djupintervjuer med patienter, som skadats som barn och tonåringar, har funnit att nervskadan och dess konsekvenser, påverkat skolgång, val av fritidsaktivitet och yrke (Chemnitz et al. 2013). Skadorna drabbar inte sällan människor i yrkesför ålder, vilket också ger stora kostnader för individ och samhälle. Ett svårt smärttillstånd efter en nervskada kan kräva, utöver kirurgisk behandling, också farmakologisk behandling med risk för efterföljande biverkningar och potentiell risk för läkemedelsberoende, med ytterligare belastning för individ och samhälle. En invalidiserande och bestående smärta kan påverka individens fysiska och psykiska hälsa med sänkt livskvalitet, depression, och suicidrisk (Ultee et al. 2013, Jaquet et al. 2002).

Allograft har föreslagits som en ny produkt för återställande av funktion vid perifer nervkirurgi som komplement till standardbehandling men nyttan är oklar och riktlinjer för implementering av allograft inom perifer nervkirurgi saknas.

Den här HTA rapporten visar att det trots omfattande litteratur saknas kontrollerade studier gällande allograft. De få kontrollerade studier som finns har små patientpopulationer och bedöms ha hög risk för bias på grund av brister i design, storlek eller avsaknad av blindning samt med risk för publikationssnedvridning. Det är också viktigt att poängtera att de inkluderade studierna som innefattar kontrollgrupp inte alltid innebär att de olika grupperna är strikt jämförbara ex i He et al 2015 utvärderas direktsutur jämfört med allograft i olika storlekar av nervdefekt och i Lans et al 2020 är jämförandegruppen vid neuromexcision och rekonstruktion blandad gällande allograft och tuber. Detta har tagits i beaktande vid bedömningen av den vetenskapliga tillförlitligheten.

Vid litteraturgenomgången var de flesta studier som passade med projektets PICO icke-kontrollerade och togs därför inte med i rapportens syntes. De flesta av dessa icke-kontrollerade studier visade på allograft som en säker produkt med fördelaktigt utfall med viss funktionsåterkomst efter kirurgi men det identifierades även tre studier som presenterade negativa resultat efter allograftkirurgi. Då det per definition finns risk för publikationssnedvridning, dvs att studier med positiva resultat lättare publiceras än de med negativa, går det inte att uttala sig om dessa studier ur ett numerärt perspektiv. Men det är värt att beakta att det finns publicerade studier där resultaten divergerar.

Eftersom det inte går att dra några slutsatser kring om allograft är bättre eller lika bra som standardbehandling, väcks frågan om det finns risk för allvarliga biverkningar. Detta går inte heller att dra några slutsatser kring då biverkningar är mycket diffust beskrivna i studierna och har inte heller bedömts utifrån allvarlighetsgrad eller klinisk betydelse i de artiklar som inkluderats i rapporten. Det stora bortfallet av patienter som föreligger i artiklarna medför också en stor osäkerhet kring eventuella biverkningar.

Det stora flertalet nervskador som behandlas kirurgiskt, rör digitalnerver, vilka i sin tur berör känsel funktion. Färre skador, involverar större nerver i övre och nedre extremiteten och här kommer förutom känsel, också muskelfunktionen in. Dessa stora skador där det finns en nervdefekt, behandlas idag med autograft. Vilken potential det finns för allograft vid stora skador med nervdefekt spekuleras det kring, då överlevnaden av motoriska nervceller tros vara större än sensoriska nervceller vid perifera nervskador. Inga studier har framkommit gällande detta i denna rapport.

Föreliggande rapport inkluderar, till skillnad från publicerade systematiska översikter inom området, endast studier som har en kontrollgrupp av patienter. Det minskar antalet studier i syntesen men ger en styrka i utvärderingen av allograft utifrån ett vetenskapligt förhållningssätt med mindre risk för systematisk snedvridning. En ytterligare styrka i den aktuella rapporten är att sakkunniggruppen har en neutral position och är inte färgade av ekonomiskt intresse i Axogen. Detta till skillnad från många av de studier som finns publicerade som är sponsrade av Axogen. Det hade dock varit önskvärt om de sakkunniga kom från olika kliniker för att kunna ge ytterligare dimension till projektet.

Det föreligger en betydande kunskapslucka kring om allograft vid perifer nervkirurgi tillför något ytterligare eller är lika bra som standardbehandling vid perifer nervskada. Det vore fördelaktigt och genomförbart med större randomiserade kontrollerade studier för att utröna detta. Det är också viktigt att bortfallet av patienter inte blir alltför stort och att orsakerna till själva bortfallet analyseras samt att eventuella biverkningar bedöms på ett systematiskt och trovärdigt sätt.

Sammanställningen av kunskapsläget för allograft vid perifer nervkirurgi visar att det inte går att dra några slutsatser om metodens användbarhet i dagens kliniska verksamhet på grund av otillräcklig vetenskaplig tillförlitlighet.

10 Referenser

- Ashwood M, Jerosch-Herold C & Shepstone L. Learning to live with a hand nerve disorder: A constructed grounded theory. *J Hand Ther.* 2019;32:334-344.e1. doi: 10.1016/j.jht.2017.10.015.
- Brown PW. Factors influencing the success of the surgical repair of peripheral nerves. *Surg Clin North Am.* 1972;52:1137-1155, doi:10.1016/s0039-6109(16)39832-2.
- Carlsson IK, Edberg AK & Wann-Hansson C. Hand-injured patients' experiences of cold sensitivity and the consequences and adaptation for daily life: a qualitative study. *J Hand Ther.* 2010;23:53-62. doi: 10.1016/j.jht.2009.07.008.
- Chemnitz A, Dahlin LB & Carlsson IK. Consequences and adaptation in daily life - patients' experiences three decades after a nerve injury sustained in adolescence. *BMC Musculoskelet Disord.* 2013;14:252. doi: 10.1186/1471-2474-14-252.
- Dahlin LB & Wiberg M. Nerve injuries of the upper extremity and hand. *EFORT Open Rev.* 2017;2:158-170. doi:10.1302/2058-5241.2.160071.
- Franchignoni F, Vercelli S, Giordano A, Sartorio F, Bravini E, & Ferriero G. Minimal clinically important difference of the disabilities of the arm, shoulder and hand outcome measure (DASH) and its shortened version (QuickDASH). *J Orthop Sports Phys Ther.* 2014;44:30-39. doi: 10.2519/jospt.2014.4893.
- Frostadottir D, Ekman L, Zimmerman M, Andersson S, Arner M, Brogren E, et al. Cold sensitivity, functional disability and predicting factors after a repaired digital nerve injury. *Sci Rep.* 2022;12:4847. doi: 10.1038/s41598-022-08926-2.
- He B, Zhu Q, Chai Y, Ding X, Tang J, Gu L, et al. Safety and efficacy evaluation of a human acellular nerve graft as a digital nerve scaffold: a prospective, multicentre controlled clinical trial. *J Tissue Eng Regen Med.* 2015;9:286-295. doi: 10.1002/term.1707.
- Hälso- och sjukvårdslag (SFS 2017:30). Stockholm: Socialdepartementet.
- Jaquet JB, Kalmijn S, Kuypers PD, Hofman A, Passchier J & Hovius SE. Early psychological stress after forearm nerve injuries: a predictor for long-term functional outcome and return to productivity. *Ann Plast Surg.* 2002;49:82-90. doi: 10.1097/00000637-200207000-00013.

Lans J, Baker DJ, Castelein RM, Sood RF, Chen NC, & Eberlin KR. Patient-reported outcomes following surgical treatment of symptomatic digital neuromas. *Plast Reconstr Surg.* 2020;145:563e-573e. doi: 10.1097/PRS.0000000000006552.

Leversedge FJ, Zoldos J, Nydick J, Kao DS, Thayer W, MacKay B, et al. A multicenter matched cohort study of processed nerve allograft and conduit in digital nerve reconstruction. *J Hand Surg Am.*2020;45:1148-1156. doi: 10.1016/j.jhsa.2020.07.016.

Lohmeyer JA, Siemers F, Machens HG & Mailander P. The clinical use of artificial nerve conduits for digital nerve repair: a prospective cohort study and literature review. *J Reconstr Microsurg* 2009;25:55-61. doi:10.1055/s-0028-1103505.

Mackinnon SE & Dellon AL. Clinical nerve reconstruction with a bioabsorbable polyglycolic acid tube. *Plast Reconstr Surg.* 1990;85:419-424, doi:10.1097/00006534-199003000-00015.

Mackinnon SE. Technical use of synthetic conduits for nerve repair. *J Hand Surg Am.* 2011;36:183. doi:10.1016/j.jhsa.2010.10.013.

Means KR Jr, Rinker BD, Higgins JP, Payne SH Jr, Merrell GA, Wilgis EF. A multicenter, prospective, randomized, pilot study of outcomes for digital nerve repair in the hand using hollow conduit compared with processed allograft nerve. *Hand (N Y).* 2016;11:144-151. doi: 10.1177/1558944715627233.

Meek MF, Coert JH. Clinical use of nerve conduits in peripheral-nerve repair: review of the literature. *J Reconstr Microsurg.* 2002;18:97-109. doi: 10.1055/s-2002-19889.

Mermans JF, Franssen BB, Serroyen J, & Van der Hulst RR. Digital nerve injuries: a review of predictors of sensory recovery after microsurgical digital nerve repair. *Hand (N Y).* 2012;7:233-241. doi: 10.1007/s11552-012-9433-1.

Nietosvaara Y, Grahn P, & Sommarhem A. Failed peripheral nerve reconstruction with processed nerve allografts in three patients. *J Hand Surg Eur.* 2019;44:318-320. doi: 10.1177/1753193418817968.

Nyman E, Dahlin E, Gudinge H, & Dahlin LB. Surgically treated neuroma in upper extremity: patient characteristics and factors influencing outcome of surgery. *Plast Reconstr Surg Glob Open.* 2022;10:e4076. doi: 10.1097/GOX.0000000000004076.

- Peters BR, Wood MD, Hunter DA, & Mackinnon SE. Acellular nerve allografts in major peripheral nerve repairs: an analysis of cases presenting with limited recovery. *Hand (N Y)*. 2021 Apr 21;15589447211003175. doi: 10.1177/15589447211003175. Epub ahead of print.
- Rbia N, Bulstra LF, Saffari TM, Hovius SER, & Shin AY. Collagen nerve conduits and processed nerve allografts for the reconstruction of digital nerve gaps: a single-institution case series and review of the literature. *World Neurosurg*. 2019;127:e1176-e1184. doi: 10.1016/j.wneu.2019.04.087.
- Rosberg HE, Carlsson KS, Höjgård S, Lindgren B, Lundborg G, & Dahlin LB. Injury to the human median and ulnar nerves in the forearm--analysis of costs for treatment and rehabilitation of 69 patients in southern Sweden. *J Hand Surg Br*. 2005;30:35-39. doi: 10.1016/j.jhsb.2004.09.003.
- Sandman L, Heintz E, Hultcrantz M, Jacobson S, Lintamo L, Levi R, et al. Etiska aspekter på åtgärder inom hälso- och sjukvården. En vägledning för att identifiera relevanta etiska frågor. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 2014.
- SBU. Utvärdering av metoder i hälso- och sjukvården och insatser i socialtjänsten: en handbok. 3. uppl. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 2017.
- SBU. Utvärdering av metoder i hälso- och sjukvården och insatser i socialtjänsten: en metodbok. Stockholm: Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU); 2020. Tillgänglig via: <https://www.sbu.se/metodbok>.
- Schünemann H, Brożek J, Guyatt G and Oxman A (eds.). GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. Updated October 2013. The GRADE Working Group 2013. Tillgänglig via: <https://gdt.grade.pro/org/app/handbook/handbook.html>.
- Statens medicinsk-etiska råd. Etik: en introduktion. 2., omarb. uppl. Stockholm: Statens medicinsk-etiska råd; 1994.
- Suda M, Kawakami M, Okuyama K, Ishii R, Oshima O, Hijikata N, et al. Validity and reliability of the Semmes-Weinstein monofilament test and the thumb localizing test in patients with stroke. *Front Neurol*. 2021;11:625917. doi: 10.3389/fneur.2020.625917.
- Thorsen F, Rosberg HE, Steen Carlsson K & Dahlin LB. Digital nerve injuries: epidemiology, results, costs, and impact on daily life. *J Plast Surg Hand Surg* 2012;46:184-190. doi:10.3109/2000656X.2012.676554.

Ultee J, Hundepool CA, Nijhuis TH, van Baar AL & Hovius SE. Early posttraumatic psychological stress following peripheral nerve injury: a prospective study. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2013;66:1316-1321. doi: 10.1016/j.bjps.2013.05.017.

van der Avoort DJ, Hovius SE, Selles RW, van Neck JW, & Coert JH. The incidence of symptomatic neuroma in amputation and neurorrhaphy patients. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2013;66:1330-1334. doi: 10.1016/j.bjps.2013.06.019.

Wahlberg L & Sahlin NE. Om icke vedertagna behandlingsmetoder och kravet på vetenskap och beprövad erfarenhet. *Förvaltningsrättslig tidskrift*, 2017;1:45-66.

Weber RA, Breidenbach WC, Brown RE, Jabaley ME, & Mass DP. A randomized prospective study of polyglycolic acid conduits for digital nerve reconstruction in humans. *Plast Reconstr Surg.* 2000;106:1036-1045; discussion 1046-1048. doi: 10.1097/00006534-200010000-00013.

Wang Y, Sunitha M, & Chung KC. How to measure outcomes of peripheral nerve surgery. *Hand Clin.* 2013;29:349-361. doi: 10.1016/j.hcl.2013.04.004.

Zucal I, Mihic-Probst D, Pignet AL, Calcagni M, Giovanoli P, & Frueh FS. Intra-neural fibrosis and loss of microvascular architecture - Key findings investigating failed human nerve allografts. *Ann Anat.* 2022;239:151810. doi: 10.1016/j.aanat.2021.151810.

Appendix A: Projektorganisation

Frågeställare

- Katarina Bexelius, verksamhetschef, VO specialiserad kirurgi, sektion handkirurgi, Sus Malmö.
- Charlotte Jeppsson, sektionschef, sektion handkirurgi, Sus Malmö

Sakkunniggrupp

- Anette Chemnitz, överläkare, med dr., specialist i handkirurgi, VO specialiserad kirurgi, sektion handkirurgi, Sus Malmö (medicinsk projektledare)
- Lars B. Dahlin, överläkare, professor i handkirurgi, VO specialiserad kirurgi, sektion handkirurgi, Sus Malmö, Institutionen för translationell medicin, Lunds universitet
- Drifa Frostadottir, specialist i handkirurgi, doktorand, VO specialiserad kirurgi, sektion handkirurgi, Sus Malmö
- Linn Johansson, leg arbetsterapeut, VO specialiserad kirurgi, sektion handkirurgi, Sus Malmö

HTA Syd

- Beata Borgström Bolmsjö, med dr, överläkare
- Jan Holst, överläkare, docent
- Sophia Frantz, med dr, överläkare (del av projektet)
- Kristina Arnebrant, fil, dr, informationsspecialist (del av projektet)
- Ylva Sundin, informationsspecialist (del av projektet)
- Erik Wikström, informationsspecialist (del av projektet)
- Katarina Steen Carlsson, hälsoekonom, docent

Externa granskare¹

- Gustav Andersson, leg läkare, biträdande universitetslektor, Umeå Universitet
- Louise Olsson, överläkare, docent Örebro Universitet

¹ HTA Syd anlitar, i likhet med SBU, externa granskare av sina rapporter. De externa granskarna ger värdefulla kommentarer och bidrar i hög grad till att förbättra rapporten. Det är dock inte säkert att alla ändrings- eller tilläggförslag kan tillgodoses. I rapporten görs en sammanvägning av synpunkterna och HTA Syd ansvarar för slutresultatet. Det är därför inte säkert att de externa granskarna står bakom samtliga formuleringar eller slutsatser i rapporten.

Intressekonflikter och jäv

Jävsdeklarationer för samtliga projektdeltagare finns tillgängliga på HTA Syd. Anette Chemnitz har deltagit i en kurs anordnad av Axogen, utan ekonomiskt intresse. Lars Dahlin har haft föreläsningssupdrag för Axogen vid två tillfällen samt erhållit två produkter av nervallograft för en mindre experimentell forskningsstudie. I övrigt finns inga intressekonflikter rapporterade.

Projektid

Fas	Datum
Projektnominering	2020-11-23
Projektstart:	2021-02-10
Avslutande litteratursökning	2022-03-23
Publiceringsdatum	2022-05-12

Appendix B: Sökstrategier och databaser

1 Embase via Ovid

<1974 to 2022 March 22>

Datum: 2022-03-23, antal träffar: **3542**

#	Searches	Results
1	exp allograft/	44372
2	allograft*.tw.	101874
3	1 or 2	114087
4	processed nerve allograft*.tw.	65
5	acellular nerve allograft*.tw.	143
6	acellular nerve graft*.tw.	108
7	cadaveric nerve allograft*.tw.	6
8	cadaveric nerve graft*.tw.	7
9	decellulari?ed nerve allograft*.tw.	21
10	decellulari?ed nerve graft*.tw.	14
11	exp allotransplantation/	22473
12	exp nerve regeneration/	40218
13	exp nerve surgery/	24131
14	nerve repair*.tw.	4179
15	exp nerve reconstruction/	11734
16	exp reinnervation/	5372
17	3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16	193231
18	3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11	130147
19	exp peripheral nerve injury/	11240
20	exp peripheral nerve/su [Surgery]	462
21	nerve gap*.tw.	975
22	nerve discontinuit*.tw.	29
23	peripheral nerve damage*.tw.	874
24	19 or 20 or 21 or 22 or 23	12900
25	17 and 24	4297
26	exp cranial nerve injury/su [Surgery]	509
27	exp cranial nerve/su [Surgery]	1320
28	cranial nerve injur*.tw.	731
29	cranial nerve*.tw.	24470
30	facial nerve*.tw.	20354
31	glossopharyngeal nerve*.tw.	1204
32	lingual nerve*.tw.	1236
33	mandibular nerve*.tw.	1011
34	maxillary nerve*.tw.	514
35	trigeminal nerve*.tw.	9012
36	ophthalmic nerve*.tw.	4
37	oculomotor nerve*.tw.	2688
38	olfactory nerve*.tw.	2057
39	trochlear nerve*.tw.	735
40	vagus nerve*.tw.	13086
41	vestibulocochlear nerve*.tw.	578
42	abducens nerve*.tw.	1826

43	accessory nerve*.tw.	1768
44	26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39 or 40 or 41 or 42 or 43	74188
45	18 and 44	134
46	25 or 45	4418
47	limit 46 to yr="2004 -Current"	3542

2 Medline ALL via Ovid

<1946 to March 22, 2022>

Datum: 2022-03-23, antal träffar: **2713**

#	Query	Results
1	exp Allografts/	10700
2	allograft*.tw.	71388
3	1 or 2	76648
4	processed nerve allograft*.tw.	59
5	processed nerve graft*.tw.	3
6	acellular nerve allograft*.tw.	117
7	acellular nerve graft*.tw.	78
8	cadaveric nerve allograft*.tw.	4
9	cadaveric nerve graft*.tw.	5
10	decellulari?ed nerve allograft*.tw.	22
11	decellulari?ed nerve graft*.tw.	14
12	Transplantation, Homologous/	85115
13	allotransplantation*.tw.	3906
14	Nerve Regeneration/	24168
15	Neurosurgical Procedures/ or Nerve Transfer/	36813
16	Guided Tissue Regeneration/	2808
17	nerve repair*.tw.	3580
18	nerve reconstruct*.tw.	921
19	3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18	200032
20	3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13	137992
21	exp Peripheral Nerve Injuries/	7538
22	Peripheral Nerves/in, su, tr [Injuries, Surgery, Transplantation]	3312
23	nerve gap*.tw.	905
24	nerve discontinuit*.tw.	26
25	peripheral nerve damage*.tw.	628
26	21 or 22 or 23 or 24 or 25	11039
27	19 and 26	4257
28	exp Cranial Nerve Injuries/	9365
29	exp Cranial Nerves/su, tr [Surgery, Transplantation]	10042
30	28 or 29	18334
31	20 and 30	100
32	27 or 31	4339
33	limit 32 to yr="2004 -Current"	2713

3 Cochrane Library

Datum: 2022-03-23, antal träffar: **1652**

#	Search	Hits
#1	("allograft"):ti,ab,kw	4205
#2	MeSH descriptor: [Allografts] explode all trees	236
#3	#1 OR #2	4289
#4	(processed nerve allograft):ti,ab,kw	3
#5	(processed nerve graft):ti,ab,kw	2
#6	(acellular nerve allograft):ti,ab,kw	1
#7	(acellular nerve graft):ti,ab,kw	8
#8	(decellulari*ed nerve allograft):ti,ab,kw	2
#9	(decellulari*ed nerve graft):ti,ab,kw	3
#10	(cadaver* nerve allograft):ti,ab,kw	5
#11	(cadaver* nerve graft):ti,ab,kw	7
#12	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	21
#13	MeSH descriptor: [Transplantation, Homologous] explode all trees	1338
#14	MeSH descriptor: [Nerve Regeneration] explode all trees	80
#15	MeSH descriptor: [Neurosurgical Procedures] explode all trees	6682
#16	MeSH descriptor: [Guided Tissue Regeneration] explode all trees	543
#17	(nerve repair):ti,ab,kw	1106
#18	(nerve reconstruction):ti,ab,kw	578
#19	#14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18	8555
#20	#3 OR #12 OR #13 OR #19	13639
#21	#3 OR #12 OR #13	5170
#22	MeSH descriptor: [Peripheral Nerve Injuries] this term only	104
#23	MeSH descriptor: [Peripheral Nerves] explode all trees	4526
#24	(nerve gap):ti,ab,kw	140
#25	(nerve discontinuity):ti,ab,kw	2
#26	(peripheral nerve damage):ti,ab,kw	306
#27	#21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25	5008
#28	#20 AND #27	2142
#29	MeSH descriptor: [Cranial Nerve Injuries] explode all trees	168
#30	MeSH descriptor: [Cranial Nerves] explode all trees and with qualifier(s): [transplantation - TR, surgery - SU]	89
#31	#29 OR #30	249
#32	#21 AND #31	2
#33	#28 OR #32	2142
#34	#28 OR #32 with Cochrane Library publication date from Jan 2004 to present	1652

HTA-rapporter söktes på följande HTA-siter:

SBU

TLV – Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket

Kunnskapssenteret – Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjensten (FHI). Norge

CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health

INAHTA – International Network of Agencies for Health Technology Assessment

EUnetHTA – European Network for Health Technology Assessment

HTAi – Health Technology Assessment International

Epistemonikos – Database of the best Evidence-Based Health Care, Epistemonekos Foundation, Chile

NICE – National Institute for Health and Care Excellence, UK

CEBM – Centre for Evidence Based Medicine, University of Oxford, UK

CRD – Centre for Reviews and Dissemination, University of York, UK

Trip Database

Health Technology Assessment – Australian Government Department of Health

AHRQ – Agency for Healthcare and Quality, USA

Prospero

Följande sökord användes:

allograft

nerve allograft

Appendix C: Inkluderade artiklar

Included studies (original articles)	Relevance and study quality
<p>He et al. 2015 He B, Zhu Q, Chai Y, Ding X, Tang J, Gu L et al. Safety and efficacy evaluation of a human acellular nerve graft as a digital nerve scaffold: a prospective, multicentre controlled clinical trial. <i>J Tissue Eng Regen Med.</i> 2015;9:286-295. doi: 10.1002/term.1707.</p>	<p>Relevant Moderate risk of bias</p>
<p>Lans et al. 2020 Lans J, Baker DJ, Castelein RM, Sood RF, Chen NC, & Eberlin KR. Patient-reported outcomes following surgical treatment of symptomatic digital neuromas. <i>Plast Reconstr Surg.</i> 2020;145:563e-573e. doi: 10.1097/PRS.0000000000006552.</p>	<p>Relevant Moderate risk of bias</p>
<p>Leversedge et al. 2020 Leversedge FJ, Zoldos J, Nydick J, Kao DS, Thayer W, MacKay B, et al. A multicenter matched cohort study of processed nerve allograft and conduit in digital nerve reconstruction. <i>J Hand Surg Am.</i> 2020;45:1148-1156. doi: 10.1016/j.jhsa.2020.07.016.</p>	<p>Relevant Moderate risk of bias</p>
<p>Means et al. 2016 Means KR Jr, Rinker BD, Higgins JP, Payne SH Jr, Merrell GA, Wilgis EF. A multicenter, prospective, randomized, pilot study of outcomes for digital nerve repair in the hand using hollow conduit compared with processed allograft nerve. <i>Hand (N Y).</i> 2016;11:144-151. doi: 10.1177/1558944715627233.</p>	<p>Relevant Moderate risk of bias</p>
<p>Rbia et al. 2019 Rbia N, Bulstra LF, Saffari TM, Hovius SER, & Shin AY. Collagen nerve conduits and processed nerve allografts for the reconstruction of digital nerve gaps: a single-institution case series and review of the literature. <i>World Neurosurg.</i> 2019;127:e1176-e1184. doi: 10.1016/j.wneu.2019.04.087.</p>	<p>Relevant Moderate risk of bias</p>

Appendix D: Exkluderade artiklar

Excluded studies (original articles)	Motif for exclusion
<p>Bibbo et al. 2018 Bibbo C, Rodrigues-Colazzo E, & Finzen AG. Superficial peroneal nerve to deep peroneal nerve transfer with allograft conduit for neuroma in continuity. <i>J Foot Ankle Surg.</i> 2018;57:514-517. doi: 10.1053/j.jfas.2017.11.022.</p>	<p>Not relevant Wrong study type</p>
<p>Bolleboom et al. 2021 Bolleboom A, Boer K, & de Ruiter GCW. Clinical outcome for surgical treatment of traumatic neuroma with a processed nerve allograft: results of a small prospective case series. <i>J Foot Ankle Surg.</i> 2021 Mar;60:386-390. doi: 10.1053/j.jfas.2020.08.016.</p>	<p>Not relevant Wrong study type</p>
<p>Brooks et al. 2012 Brooks DN, Weber RV, Chao JD, Rinker BD, Zoldos J, Robichaux MR, et al. Processed nerve allografts for peripheral nerve reconstruction: a multicenter study of utilization and outcomes in sensory, mixed, and motor nerve reconstructions. <i>Microsurgery.</i> 2012;32:1-14. doi: 10.1002/micr.20975.</p>	<p>Not relevant Wrong study type</p>
<p>Carlson et al. 2018 Carlson TL, Wallace RD, & Konofaos P. Cadaveric nerve allograft: single center's experience in a variety of peripheral nerve injuries. <i>Ann Plast Surg.</i> 2018;80(Suppl 6):S328-S332. doi: 10.1097/SAP.0000000000001470.</p>	<p>Not relevant Wrong PICO Wrong study type</p>
<p>Cho et al. 2012 Cho MS, Rinker BD, Weber RV, Chao JD, Ingari JV, Brooks D, et al. Functional outcome following nerve repair in the upper extremity using processed nerve allograft. <i>J Hand Surg Am.</i> 2012;37:2340-9. doi: 10.1016/j.jhsa.2012.08.028.</p>	<p>Not relevant Wrong study type</p>
<p>Dickson et al. 2019 Dickson, K. E., Jordaan, P. W., Mohamed, D., & Power, D. M. Nerve allograft reconstruction of digital neuromata. <i>J Musculoskelet Surg Res.</i> 2019;3:116-122.</p>	<p>Not relevant Wrong study type</p>
<p>Dunn et al. 2021 Dunn JC, Tadlock J, Klahs KJ, Narimissaei D, McKay P, & Nesti LJ. Nerve reconstruction using processed nerve allograft in the U.S. military. <i>Mil Med.</i> 2021;186:e543-e548. doi: 10.1093/milmed/usaa494.</p>	<p>Not relevant Wrong PICO Wrong study type</p>
<p>Guo et al. 2013 Guo Y, Chen G, Tian G, & Tapia C. Sensory recovery following decellularized nerve allograft transplantation for digital nerve repair. <i>J Plast Surg Hand Surg.</i> 2013;47:451-453. doi: 10.3109/2000656X.2013.778862.</p>	<p>Not relevant Wrong study type</p>
<p>Hu et al. 2016 Hu M, Xiao H, Niu Y, Liu H, & Zhang L. Long-term follow-up of the repair of the multiple-branch facial nerve defect using acellular</p>	<p>Not relevant Wrong study type</p>

nerve allograft. J Oral Maxillofac Surg. 2016;74:218.e1-11. doi: 10.1016/j.joms.2015.08.005.	
Isaacs & Safa 2017 Isaacs J, & Safa B. A preliminary assessment of the utility of large-caliber processed nerve allografts for the repair of upper extremity nerve injuries. Hand (N Y). 2017;12:55-59. doi: 10.1177/1558944716646782.	Not relevant Wrong study type
Karabekmez et al. 2009 Karabekmez FE, Duymaz A, & Moran SL. Early clinical outcomes with the use of decellularized nerve allograft for repair of sensory defects within the hand. Hand (N Y). 2009;4:245-249. doi: 10.1007/s11552-009-9195-6.	Not relevant Wrong study type
Leckenby et al. 2020 Leckenby JI, Furrer C, Haug L, Juon Personeni B, & Vögelin E. A retrospective case series reporting the outcomes of Avance nerve allografts in the treatment of peripheral nerve injuries. Plast Reconstr Surg. 2020;145:368e-381e. doi: 10.1097/PRS.0000000000006485.	Not relevant Wrong study type
Li et al. 2015 Li XY, Hu HL, Fei JR, Wang X, Wang TB, Zhang PX, et al. One-stage human acellular nerve allograft reconstruction for digital nerve defects. Neural Regen Res. 2015;10:95-98. doi: 10.4103/1673-5374.150712.	Not relevant Wrong study type
Miloro et al. 2015 Miloro M, Ruckman P 3rd, & Kolokythas A. Lingual nerve repair: to graft or not to graft? J Oral Maxillofac Surg. 2015;73:1844-1850. doi: 10.1016/j.joms.2015.03.018.	Relevant High risk of bias
Nietosvaara et al. 2019 Nietosvaara Y, Grahn P, & Sommarhem A. Failed peripheral nerve reconstruction with processed nerve allografts in three patients. J Hand Surg Eur. 2019;44:318-320. doi: 10.1177/1753193418817968.	Not relevant Wrong study type
Peters et al. 2021 Peters BR, Wood MD, Hunter DA, & Mackinnon SE. Acellular nerve allografts in major peripheral nerve repairs: an analysis of cases presenting with limited recovery. Hand (N Y). 2021 Apr 21:15589447211003175. doi: 10.1177/15589447211003175. Epub ahead of print.	Not relevant Wrong study type
Rinker et al. 2015 Rinker BD, Ingari JV, Greenberg JA, Thayer WP, Safa B, & Buncke GM. Outcomes of short-gap sensory nerve injuries reconstructed with processed nerve allografts from a multicenter registry study. J Reconstr Microsurg. 2015;31:384-390. doi: 10.1055/s-0035-1549160.	Not relevant Wrong study type
Rinker et al. 2017 Rinker B, Zoldos J, Weber RV, Ko J, Thayer W, Greenberg J, et al. Use of processed nerve allografts to repair nerve injuries greater than 25 mm in the hand. Ann Plast Surg. 2017;78(Suppl 5):S292-S295. doi: 10.1097/SAP.0000000000001037.	Not relevant Wrong study type
Safa et al. 2019 Safa B, Shores JT, Ingari JV, Weber RV, Cho M, Zoldos J, et al. Recovery of motor function after mixed and motor nerve repair with	Not relevant

processed nerve allograft. <i>Plast Reconstr Surg Glob Open</i> . 2019;7:e2163. doi: 10.1097/GOX.0000000000002163.	Wrong study type
Safa et al. 2020 Safa B, Jain S, Desai MJ, Greenberg JA, Niaccaris TR, Nydick JA, et al. Peripheral nerve repair throughout the body with processed nerve allografts: Results from a large multicenter study. <i>Microsurgery</i> . 2020;40:527-537. doi: 10.1002/micr.30574.	Not relevant Wrong study type
Salomon et al. 2016 Salomon D, Miloro M, & Kolokythas A. Outcomes of immediate allograft reconstruction of long-span defects of the inferior alveolar nerve. <i>J Oral Maxillofac Surg</i> . 2016;74:2507-2514. doi: 10.1016/j.joms.2016.05.029.	Not relevant Wrong study type
Souza et al. 2016 Souza JM, Purnell CA, Cheesborough JE, Kelikian AS, & Dumanian GA. Treatment of foot and ankle neuroma pain with processed nerve allografts. <i>Foot Ankle Int</i> . 2016;37:1098-1105. doi: 10.1177/1071100716655348.	Not relevant Wrong study type
Taras et al. 2013 Taras JS, Amin N, Patel N, & McCabe LA. Allograft reconstruction for digital nerve loss. <i>J Hand Surg Am</i> . 2013 Oct;38(10):1965-71. doi: 10.1016/j.jhssa.2013.07.008.	Not relevant Wrong study type
Yampolsky et al. 2017 Yampolsky A, Ziccardi V, & Chuang SK. Efficacy of acellular nerve allografts in trigeminal nerve reconstruction. <i>J Oral Maxillofac Surg</i> . 2017;75:2230-2234. doi: 10.1016/j.joms.2017.02.015.	Not relevant Wrong study type
Zhu et al. 2017 Zhu S, Liu J, Zheng C, Gu L, Zhu Q, Xiang J, et al. Analysis of human acellular nerve allograft reconstruction of 64 injured nerves in the hand and upper extremity: a 3 year follow-up study. <i>J Tissue Eng Regen Med</i> . 2017;11:2314-2322. doi: 10.1002/term.2130.	Not relevant Wrong study type
Zucal et al. 2022 Zucal I, Mihic-Probst D, Pignet AL, Calcagni M, Giovanoli P, & Frueh FS. Intranural fibrosis and loss of microvascular architecture - Key findings investigating failed human nerve allografts. <i>Ann Anat</i> . 2022;239:151810. doi: 10.1016/j.aanat.2021.151810.	Not relevant Wrong study type
Zuniga 2015 Zuniga JR. Sensory outcomes after reconstruction of lingual and inferior alveolar nerve discontinuities using processed nerve allograft--a case series. <i>J Oral Maxillofac Surg</i> . 2015;73:734-744. doi: 10.1016/j.joms.2014.10.030.	Not relevant Wrong PICO Wrong study type

Excluded studies (systematic review articles)	Overall rating Motif for exclusion
<p>Braga Silva et al. 2017 Braga Silva J, Marchese GM, Cauduro CG, & Debiassi M. Nerve conduits for treating peripheral nerve injuries: A systematic literature review. <i>Hand Surg Rehabil.</i> 2017;36:71-85. doi: 10.1016/j.hansur.2016.10.212.</p>	<p>Relevant High risk of bias</p>
<p>Braga Silva et al. 2021 Braga Silva J, Leal BLM, Magnus GA, de Souza Stanham V, Mattiello R & Wolff CG. Comparison of nerve conduits and nerve graft in digital nerve regeneration: A systematic review and meta-analysis. <i>Hand Surg Rehabil.</i> 2021;40(6):715-721. doi: 10.1016/j.hansur.2021.08.006.</p>	<p>Relevant High risk of bias</p>
<p>Deslivia et al. 2015 Deslivia MF, Lee HJ, Adikrishna A, & Jeon IH. Decellularized nerves for upper limb nerve reconstruction: a systematic review of functional outcomes. <i>J Reconstr Microsurg.</i> 2015;31:660-667. doi: 10.1055/s-0035-1558463.</p>	<p>Relevant High risk of bias</p>
<p>Ducic et al. 2019 Ducic I, Yoon J, Eberlin KR. Treatment of Neuroma-induced Chronic Pain and Management of Nerve Defects with Processed Nerve Allografts. <i>Plast Reconstr Surg Glob Open.</i> 2019 Dec 19;7(12):e2467. doi: 10.1097/GOX.0000000000002467. PMID: 32537284; PMCID: PMC7288900.</p>	<p>Relevant High risk of bias</p>
<p>Herman & Ilyas 2020 Herman ZJ, & Ilyas AM. Sensory outcomes in digital nerve repair techniques: an updated meta-analysis and systematic review. <i>Hand (N Y).</i> 2020;15:157-164. doi: 10.1177/1558944719844346.</p>	<p>Relevant High risk of bias</p>
<p>Kornfeld et al. 2021 Kornfeld T, Borger A, & Radtke C. Reconstruction of critical nerve defects using allogenic nerve tissue: a review of current approaches. <i>Int J Mol Sci.</i> 2021;22:3515. doi: 10.3390/ijms22073515.</p>	<p>Relevant High risk of bias</p>
<p>Mauch et al. 2019 Mauch JT, Bae A, Shubinets V, & Lin IC. A systematic review of sensory outcomes of digital nerve gap reconstruction with autograft, allograft, and conduit. <i>Ann Plast Surg.</i> 2019;82(4S Suppl 3):S247-S255. doi: 10.1097/SAP.0000000000001851.</p>	<p>Relevant High risk of bias</p>
<p>Murphy et al. 2021 Murphy RNA, Elsayed H, Singh S, Dumville J, Wong JKF, & Reid AJ. A quantitative systematic review of clinical outcome measure use in peripheral nerve injury of the upper limb. <i>Neurosurgery.</i> 2021;89:22-30. doi: 10.1093/neuros/nyab060.</p>	<p>Not relevant Wrong PICO</p>

Appendix E: Pågående studier

Sökningar efter pågående kliniska studier gjordes i databaserna Clinical Trials (U.S. National Library of Medicine) och International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP, WHO).

Under projektets gång avslutades en studie som ännu inte har några publicerade resultat (NCT01809002).

Inga aktuella pågående studier identifierades.

Appendix F: Summary of included studies

Author (year) Setting Country	Study design Randomization Blinding Baseline	Patient characteristics Inclusion Exclusion Follow-up Drop-out ITT/PP	Results Intervention (I) Method	Results Comparison (C) Method	Study quality Relevance Comments
He (2015) 4 centers China	Prospective controlled study Blinded assessor	-159 patients enrolled (=FAS, Full Analysis Set) -After dropouts and withdrawal, 152 patients remaining (=PPS. Per Protocol Set) 72 patients hANG (if gap>10 mm) + 81 patients direct suture (f gap < 5 mm) -78 patients in safety evaluation set (SS) -ITT: For subjects not included in the efficacy evaluation, last	Intervention: Suitable hANG graft (when defect was > 10 mm) Control: Direct suture (when defect was < 5 mm) Efficacy model, assumption of a satisfaction rate of non-inferiority standard of $\pm 15\%$, the non-inferiority hypothesis was proven even if the satisfaction rate of the test group was < 15% of that of the control group. The 95% CI of subtraction for the satisfied rate (trial - control) for SW monofilament test at patient level -6.07 to 10.87% For s2PD trial - control group satisfied rate 95% CI 2.36 (-11.44; 19.76)		As to s2PD, there were no differences in FAS and PPS between the groups at 6-months post-op ($p > 0.05$)

		observation carried forward (LOCF) and worst observation carried forward (WOCF) were used.	<p>s2PD improved over time in the intervention group. The average distance was 12.81 ± 5.99 mm at 6-months post-op.</p> <p>Combined good and excellent rate for s2PD of hANG for repairing 1-5 cm digital nerve defects was 65.28 %</p> <p>Safety evaluation (only allograft): 6 patients with mild wound pain after 2 weeks, 3 patients with mild redness.</p> <p>Blood samples within normal range after 6 months</p> <p>2 patients required secondary tenolysis 6 months post operation</p>		
<p>Leversedge (2020)</p> <p>8 institutions participating in RANGER register USA</p>	<p>Retrospective matched controlled study</p>	<p>-110 patients</p> <p>-Intervention: 64 patients (113 nerve injuries) with PNA. follow-up 11 months</p> <p>-Control (matched): 46 patients (49 nerve injuries) with conduits. follow-up 10 months</p>	<p>Overall improvement in nerve function by repair was reported in 95% in the PNA group.</p> <p>88 % meaningful recovery</p> <p>Return s2PD 84 %</p> <p>Mean s2PD was 9.7 ± 3.6</p> <p>Revision rate of 3% by subject and 3% by nerve repair.</p>	<p>Overall improvement in nerve function by repair was reported in 73% of the conduit group.</p> <p>61 % meaningful recovery</p> <p>Return s2PD 50 %</p> <p>Mean s2PD was 12.2 ± 4.0</p> <p>Revision rate of 7% by subject and 12% by nerve repair.</p>	<p>Funding for the study was provided by AxoGen Corporation.</p>
<p>Means (2016)</p> <p>4 centers USA</p>	<p>Multicenter, prospective, randomized, pilot study</p> <p>Not blinded</p>	<p>-23 patients (31 nerves) were randomized to PNA (18 nerves /14 patients), or nervtubes (13 nerves/9 patients)</p>	<p>The average s2PD for processed allograft was 5 ± 1 mm (n = 6)</p>	<p>The average s2PD for hollow conduits was 8 ± 5 mm (n = 9).</p>	

		-12 patients were followed 12 months (5 patients/6 nerves PNA and 7 patients/9 nerves conduits).	<p>The average m2PD for processed allograft was 5 ± 1 mm.</p> <p>All injuries randomized to processed nerve allograft returned some degree of s2PD</p> <p>Statistical comparisons for DASH questionnaire, thermal discretion, and pain assessment scores at month 12 showed positive outcomes for both groups and found no statistical significance</p> <p>One allograft was lost due to infection</p>	<p>The average m2PD compared with 7 ± 5 mm for hollow conduits</p> <p>75% of the repairs in the conduit group returned some degree of s2PD</p> <p>Two hollow conduits were lost due to infection</p>	
Lans (2020) 5 urban centers USA	Retrospective controlled study Self-reported outcomes (not blinded)	91 patients were identified, 86 were alive and were contacted 29 of 86 patients completed patient-reported outcome questionnaires. 29 patients:12 patients nerve repair/reconstruction, 9	<p>Intervention: nerve repair and reconstruction (nerve allograft = 2)</p> <p>Higher PROMIS Pain Interference was significantly associated with neuroma excision and excision and implantation</p> <p>Neuroma excision alone ($\beta = 0.91, p < 0.001$), and neuroma excision followed by implantation ($\beta = 0.62, 1.2; p = 0.022$) were</p>		Only 2 PNA

		excision and implantation, and 8 neuroma excision alone	independently associated with higher numeric rating scale for pain scores in multivariable analysis		
Rbia (2019) Single center USA/Netherlands	Retrospective controlled study	63 eligible nerve allografts and 79 nerve conduits were identified. Of these 37 patients (18 patients PNA and 19 patients conduit) completed the 12-month follow-up.	The mean s2PD at 12 months for PNA 8.5 ± 3.7 mm for the processed allografts. No statistically significant difference between groups regarding sensory recovery 1 neuroma arose after a PNA 1 patient allodynia and complex regional pain syndrome.	The mean s2PD at 12 months for collagen conduits was 9.8 ± 3.8 mm 1 infection was reported after collagen conduit reconstruction	No analyze of the dropouts The surgeon decided what procedure he/she wanted to choose.

hANG = human Acellular Nerve Graft; s2PD = static 2-Point Discrimination ; PNA = Processed Nerve Allograft; m2PD = moving 2-Point Discrimination; DASH = Disabilities of the Arm, Shoulder, and Hand outcome measure; PROMIS = Patient-Reported Outcomes Measurement Information System

Appendix G: Sammanfattning av resultat från inkluderade studier

Utfallsmått	Artikel (år)	Studie (antal pat)	Utfallsmått i artikeln	Resultat Signifikans Uppföljningstid	Kommentar
O1: Funktion postoperativt	He 2015	153	SW	n.s. 6 mån	
	He 2015	153	sP2D	p=0.003 6 mån	
	Lans 2020	29	PROMIS pain interference	p=0.05 7,6 år	Neurom. Utfall baseras på neuromexcision enbart, neuromexcision+ implantation samt neuromexcision+ rekonstruktion (tuber/PNA)
	Leversedge 2020	110	s2PD	p=0.018 10 mån	
	Leversedge 2020	110	S3+ återhämtning	p=0.0001 10 mån	
	Means 2016	23	sP2D	p<0.05 12 mån	
	Means 2016	23	m2PD	n.s. 12 mån	
	Means 2016	23	Återgång till S3+, S4+	n.s. 12 mån	
	Means 2016	23	SWMT	p<0.05 12 mån	
	Means 2016	23	DASH	n.s. 12 mån	
Rbia 2019	37	s2PD+SW = MacKinnon-Dellon recovery (utmärkt-god-dålig)	n.s. 12 mån		
O2: Biverkan /komplikationer	He 2015	153	Biverkningar	Inga biverkningar för PNA 6 mån	
	Leversedge 2020	110	Revisionsgrad	n.s. 10 mån	
	Means 2016	23	Biverkningar	n.s. 12 mån	
	Rbia 2019	37	Neurom och allodyni	2 PNA 12 mån	

	Rbia 2019	37	Infektion	n.s. 12 mån	
--	--------------	----	-----------	----------------	--

SW = Semmes Weinstein; n.s.= non-significant; s2PD = static 2-Point Discrimination; PROMIS = Patient-Reported Outcomes Measurement Information System PNA = Processed Nerve Allograft; m2PD = moving 2-Point Discrimination; SWMT = Semmes-Weinstein Monofilament Test; DASH = Disabilities of the Arm, Shoulder, and Hand outcome measure

Evidens- gradering enl GRADE	Utfallsmått: Sensorisk återhämtning s2PD		Totalt antal studier: 4 st		Totalt antal pat: 323 st		Studiedesign: 1 RCT, 3 jämförande kohortstudier		
	Sänkande faktorer					Höjande faktorer			Total tillförlitlighet
O1	Kvalitet	Samstämmighet och överensstämmelse	Överförbarhet och relevans	Precision i data	Publicerings snedvridning	Effektstorlek	Dos-respons samband	Effektunderskattning	
He 2015, Leversedge 2020, Rbia 2019, Means 2016 (RCT)	-2	0	0	0	-1	0	0	0	⊕ otillräcklig
GRADE slutsats	Den vetenskapliga tillförlitligheten är otillräcklig (⊕), avseende effektmåttet diskriminativ känsel postoperativt för allograft vid perifer rekonstruktiv nervkirurgi jämfört med annan behandling								
Kommentar	Tre studier (287 pat) talar för att allograft medför bättre postoperativ diskriminativ känsel (S2PD) efter perifer nervrekonstruktion en studie (37 pat) visar ingen skillnad jämfört med standardbehandling. Avdrag för studiedesign (endast en liten RCT, övriga jämförande kohortstudier med stort bortfall), samt risk för publikationssnedvridning.								

Evidens- gradering enl GRADE	Utfallsmått: Meaningful recovery		Totalt antal studier: 3		Totalt antal pat: 170		Studiedesign: 1 RCT och 2 jämförande kohortstudier		
	Sänkande faktorer					Höjande faktorer			Total tillförlitlighet
O1	Kvalitet	Samstämmighet och överensstämmelse	Överförbarhet och relevans	Precision i data	Publicerings snedvridning	Effektstorlek	Dos-respons samband	Effektunderskattning	
Leversedge 2020, Means (RCT) 2016, Rbia 2019	-2	-1	0	0	-1	0	0	0	⊕ otillräcklig
GRADE slutsats	Den vetenskapliga tillförlitligheten är otillräcklig (⊕), avseende effektmåttet betydelsefull återhämtning för allograft vid perifer nervkirurgi jämfört med annan behandling.								
Kommentar	En studie (110 pat) visar att allograft medför bättre postoperativ meaningful recovery jämfört med standardbehandling, 2 studier (60 pat) visar ingen skillnad jämfört med standardbehandling. Avdrag för studiedesign (endast en liten RCT, övriga jämförande kohortstudier), låg överensstämmelse, låg samstämmighet, låg precision i data samt risk för publikationssnedvridning								

Evidens- gradering enl GRADE	Utfallsmått: Funktion postoperativt (DASH)		Totalt antal studier: 1		Totalt antal pat: 23		Studiedesign: 1 RCT		
	Sänkande faktorer					Höjande faktorer			Total tillförlitlighet
01/04	Kvalitet	Samstämmighet och överensstämmelse	Överförbarhet och relevans	Precision i data	Publikations snedvridning	Effektstorlek	Dos-respons samband	Effektunderskattning	
Means (RCT) 2016	-1	-1	0	-1	-1	0	0	0	⊕ otillräcklig
GRADE slutsats	Den vetenskapliga tillförlitligheten är otillräcklig (⊕), avseende effektmåttet självskattad funktion postoperativt för allograft vid perifer rekonstruktiv nervkirurgi jämfört med annan behandling.								
Kommentar	Det går inte att bedöma om allograft ger bättre självskattad funktion postoperativt jämfört med annan behandling vid perifer rekonstruktiv nervkirurgi. Då endast en studie, med begränsat antal deltagare och stort bortfall föreligger, som avhandlar detta ämne har avdrag gjorts för kvalitet, samstämmighet och publikationsbias								



Region Skåne
HTA Syd

ISBN 978-91-987655-0-2