

TILLVARATAGANDE AV ALLOGENA SENTRANSPLANTAT

FÖRSLAG PÅ NATIONELLA RIKTLINJER.

Per Ramberg, FoU ansvarig VOG Ben

2013-12-06

Under 2012 fick VOG Ben förfrågningar från några ortopedkliniker om lämplig metod för tillvaratagande och bearbetning av senvävnad från avlidna donatorer. Orsaken till detta var att man ville slippa importera sengraft från vävnadsinrättningar utomlands och istället använda allogen senvävnad från egna vävnadsbanker. VOG Ben bedömde därför att det fanns ett behov av riktlinjer för sådan verksamhet i Sverige. På uppdrag av VOG Ben har jag sammanställt tillgänglig kunskap inom området vilket har resulterat i denna rapport. Den presenterades för VOG Ben under september i år och gruppen beslutade att rekommendationerna ska kommuniceras och spridas till ortopedkliniker i Sverige under 20140

Innehållsförteckning

	Sida
Bakgrund	2
Metod	2
Resultat	4
A. Experimentella studier	4
1. Nedfrysning	4
2. Kontamination av senvävnad	4
2.1 Bakterier	
2.2 Virus	
3. Sterilisering	6
3.1 Bestrålning	6
3.1.1 Steriliserande effekt	
Gammastrålning	
Betastrålning	
3.1.2 Biomekanisk effekt	
3.2 Kemiska steriliseringsmetoder	9
B. Kliniska studier	10
1. Färskfrusna ej steriliserade allograft	10
2. Infektion	12
3. Steriliserade allograft	13
Sammanfattning	15
Rekommendationer	16
Slutsats	17
Referenser	19

Bakgrund

Det finns ett behov av att använda allogena sentransplantat vid revision av tidigare främre korsbandsrekonstruerade knän eller vid rekonstruktion av multipla ledband. I Sverige tillvaratas inte allogen senvävnad utan det fåtal kliniker som använder senallograft har hittills importerat dessa från vävnadsinrättningar inom EU eller från USA. På sikt bör behovet av allogena sentransplantat kunna tillgodoses av vävnad tagen inom landet. Det är då nödvändigt att ha kunskap om hur senvävnaden ska tillvaratas, eventuellt bearbetas och förvaras.

Internationellt finns det en stor variation i rutinerna för bearbetning av senallograft. I USA har FDA krav på att vävnaden ska vara steriliserad vilket definieras som en "sterility assurance level" SAL på minst 10^{-3} . Det innebär att det finns en sannolikhet på mindre än 1 på 1000 att en levande mikrob existerar i eller på implantatet. De flesta amerikanska vävnadsbanker är anslutna till organisationen AATB som har krav på SAL 10^{-6} . Inom EU finns inget krav på att vävnaden ska vara steril men flera vävnadsinrättningar tillhandahåller ändå steriliserad vävnad.

Eftersom en steriliseringsprocess kan påverka vävnadens biomekaniska egenskaper negativt måste denna nackdel vägas mot den potentiella fördelen med minskad risk för överföring av smitta.

För att kunna göra den avvägningen behöver följande frågeställningar besvaras: a. hur påverkas vävnaden av nedfrysning till minus 80 grader C, b. hur vanligt är det med kontaminerad vävnad vid tillvaratagandet, c. hur vanligt är det med överföring av smittämnen vid transplantationen och d. hur påverkar olika steriliseringsmetoder vävnaden? Dessutom behövs en utvärdering av de kliniska resultaten vid användande av färskfrosna respektive steriliserade allogena sentransplantat vid främre korsbandskirurgi.

Jag har efterforskat bästa tillgängliga evidens för att kunna besvara frågorna. De slutsatser som jag dragit har sedan utmynnat i rekommendationer om tillvaratagande, eventuell bearbetning och förvaring av allogen senvävnad.

Metod

Jag har gjort en sökning i databaser enligt tabell 1. Artiklar där titeln angav att artikeln låg utanför de aktuella frågeställningarna sållade jag bort. Efter att ha läst abstrakt och i några fall även hela artikeln kunde jag exkludera ytterligare studier på grund av att de inte täckte ämnesområdet eller inte höll tillräcklig kvalitet enligt GRADE (evidensgrad C och D). De kvarvarande artiklarna som jag bedömde relevanta anges i sista kolumnen i tabell 1. De korsreferenser i artiklarna som jag bedömde vara intressanta är inkluderade i referenslistan.

De experimentella studiernas kvalitet har jag ofta haft svårt att värdera. För de kliniska studierna har jag angivit evidensgraden som angivits i den aktuella tidskriften. När en värdering av evidensgraden saknades har jag gjort en egen bedömning genom att väga in studieupplägg (metaanalys, RCT, prospektiva eller retrospektiva kohortstudier eller fallbeskrivningar) och andra kvalitetsparametrar som bortfall, heterogenitet och generaliserbarhet.

Tabell 1. Sökmetod i databaser.

Frågeställning	Databas	Sökord	Antal artiklar	Relevanta artiklar Antal (ref. nr)
A. Experimentella studier				
<i>Hur påverkas senvävnad av nedfrysning?</i>	Pub Med	Tendon allograft, freezing AND mechanical properties of tendon	11	2 (6, 8)
<i>Hur ofta är senallograft kontaminerade?</i>	Pub Med	Tendon allograft OR bone allograft AND contamination NOT bone marrow	81	5 (9-13)
<i>Hur ofta överförs smittämnen?</i>	Pub Med	Tissue Banks/standards AND Connective Tissue	20	2 (15-16)
Steriliseringsmetoder				
<i>Steriliserande effekt</i>				
<i>Gammastrålning</i>	Pub Med	Tendon allograft AND sterilization AND gamma irradiation	28	3 (23- 24, 26)
<i>Betastrålning</i>	Pub Med	Tendon allograft AND sterilization AND electron beam	8	1 (27)
<i>Klorhexidin</i>	Pub Med	Tendon allograft AND sterilization AND chlorhexidine	2	1 (42)
Biomekanisk effekt				
<i>Hur påverkas vävnaden av sterilisering?</i>	Pub Med	Tendon allograft AND biomechanical AND irradiation	18	4 (33, 35- 37)
B. Kliniska studier				
<i>Är de kliniska resultaten vad avser subjektiva och objektiva mått vid främre korsbandsplastik med färskfrusna ej steriliserade allograft jämförbara med autograft?</i>	Pub Med	Tendon allograft AND fresh frozen NOT sterilized	95	3 (49, 51, 55)
<i>Föreligger det större risk för infektion vid användande av allograft än med autograft vid främre korsbandsrekonstruktion?</i>	Pub Med	ACL AND autograft AND allograft AND infection AND surgical site infection	9	3 (58, 60- 61)
<i>Är de kliniska resultaten vad avser subjektiva och objektiva mått vid främre korsbandsplastik med steriliserade allograft jämförbara med autograft?</i>	Clinical Queries	Tendon allograft	208	3 (63- 64,66)

Resultat

A. Experimentella studier

1. Nedfrysning

Hur påverkas senvävnad av nedfrysning?

Histologiska studier har visat att det sker en ökning av andelen grova kollagenfibrer och att antalet fibrer per ytenhet minskar på grund av ett större mellanrum mellan fibrerna (5,8).

Resultaten är motsägande för hur de biomekaniska egenskaperna påverkas. I studier på djur där ligament och senor från råttor och kaniner studerades fann man inte någon negativ påverkan på de biomekaniska egenskaperna när senvävnad frystes (1,3,6). I två andra studier på svin respektive katt fann man nedsatt elasticitetsmodulus hos de frysta senorna men i övrigt ingen skillnad (2,4). I två studier på humana långa biceps- respektive tibialis posteriorsenor fann man nedsatt maximala töjbarhet och styrka hos fryst senvävnad (7,8). Elasticitetsmodulen var lägre i de frysta bicepssenorna (7) men oförändrad i de frysta tibialis posteriorsenorna (8).

2. Kontamination av senvävnad

2.1 Bakterier

Hur stor andel av allogena graft är kontaminerade med bakterier vid tillvaratagandet?

Studier finns endast för benvävnad. Variationen i kontaminationsfrekvens är stor mellan olika vävnadsinrättningar och anges vara mellan 24 till 53 procent i de studier där benvävnad tillvaratagits på operationssal (9,12). Luftkvaliteten i operationssalen anges inte. Odlingarna togs från pinne som strukits över ytan på vävnaden. I en studie anges frekvensen positiva odlingar till 13% för caput femoris, 24% för benvävnad från multiorgandonatorer och 35% för odlingar vid tillvaratagande på patologavdelning(12).

Lågpatogena bakterier tillförs vid tillvaratagande och bearbetning av vävnaden.

Högpatogeta bakterier som förekommer i cirka 3 procent är av endogent ursprung. Det föreligger en ökad risk för kontamination av vävnaden vid växt av högpatogeta bakterier i blodet ($p < 0,001$). Risken för kontamination av blodet är ökad vid skalltrauma ($p = 0,01$) och vid multitrauma ($p < 0,001$). Högpatogeta bakterier kan orsaka allvarliga infektioner hos mottagaren och flera sådana fall finns rapporterade. Risken för blodkontamination ökar för varje timme efter döden ($p < 0,001$) men någon motsvarande ökad risk för vävnadskontamination har inte påvisats.

Risken för kontamination av vävnaden med lågpatogeta bakterier ökar med antalet personer på operationssalen ($p < 0,001$)(9-13).

Hur vanlig är kliniskt manifesta bakterieinfektioner på grund av kontaminerade allograft?

Frekvensen av postoperativa infektioner på grund av kontaminerade allograft är osäker eftersom mörkertalet sannolikt är stort. I USA angavs år 2009 infektionsincidensen till 0,02 procent om cirka 20 000 transplantationer görs per år och 0,0004 procent om antalet transplantationer är 900 000 per år. 42 procent av alla allograft är mjukdelsgraft(15). Det är oklart hur man kommit fram till dessa siffror. Om man räknar med de 26 kända bakteriella infektionerna blir frekvensen 0,1% vid 20 000 transplantationer (14-16).

2.2 Virus

Hur stor andel av allogena graft är kontaminerade med virus vid tillvaratagandet?

Risken att överföra HIV och HCV vid blodtransfusion från givare som testats med serologi och PCR beräknades år 2001 i USA till 1 per miljon (18). Motsvarande risk vid donation av vävnad extrapolerades vid samma tid i USA till 8,4 per miljon (19) (tabell 2).

Tabell 2. Uppskattad risk för överföring av virusmitta (per miljon). Serologi och PCR test för HIV och HCV.

USA	HIV	HCV	HBsAg
Blodgivare (18)	0,47	0,52	-
Vävnadsdonatorer (19)	6	2,4	10

Eftersom prevalensen för HIV och hepatit är betydligt lägre i Sverige än i USA bör risken för smittöverföring också vara betydligt mindre här (17) (tabell 3).

Tabell 3. Prevalens positiv serologi (per miljon).

	HIV	HCV	HBsAg	HTLV	Totalt
Sverige	0	500	370	40	910
Presumptiva blodgivare (17)					
USA	100	2990	760	100	3950
Presumptiva blodgivare (18)					
USA	900	11 000	2 000	700	14 600
Presumptiva vävnadsdonatorer (19)					

Hur vanlig är överföring av virusinfektion på grund av kontaminerade allograft?

För HIV finns inget fall rapporterat efter 1996 och för HCV inget fall efter år 2000 (16). Risken för överföring av smitta är försumbar med dagens strikta rutiner för selektion av donatorer tillsammans med PCR- analys.

Nio fall av överförd HIV infektion är rapporterade på grund av användning av kontaminerade frusna ben- eller senallograft. Åtta av fallen skedde mellan 1984 och 1986 då det inte fanns metoder för att testa mot HIV. Det nionde fallet inträffade 1996 och berodde på att donatorn inte hade blivit testad (16).

Tio fall av överförd HCV infektion har skett på grund av kontaminerade allograft, det senaste inträffade år 2000. Inget fall har skett sedan NAT för HCV introducerades (16).

Hur stor är den diagnostiska säkerheten för att påvisa virus kontamination?

PCR minskar fönstret för upptäckta virus till ca 1 vecka för HIV och HCV och till 40-50 dagar för HBV jämfört med fönstret för serologiska prover som är 22 dagar för HIV, 70 dagar för HCV och 56 dagar för HBV (20).

3. Sterilisering

Aseptiskt graft

Vävnad som har tillvaratagits under sterila betingelser på en operationssal eller utanför operationsavdelning med samma standard som på en operationssal. Tillvaratagandet får ske senast 48 timmar efter döden förutsatt att kroppen lagts i kylrum inom 6 timmar efter döden.

Sterilt graft

För att få ange att vävnaden är steril krävs att man bearbetar den med en validerad process som visas ge SAL på minst 10^{-3} (21). Det räcker inte att ange att odlingar från vävnaden är negativa. Odlingen kan endast betraktas som en monitorering av den tidigare validerade processen.

Steriliseringsmetoder

Ideal steriliseringsmetod

En sådan metod ska eliminera alla typer av mikroorganismer men samtidigt bibehålla vävnadens biomekaniska och biologiska egenskaper. Steriliseringsmedlet ska penetrera vävnaden helt och sedan säkert kunna avlägsnas utan kvarvarande rester (21).

3.1 Bestrålning

Gray är SI-enheten för stråldos. Enheten anger absorberad energi per enhet bestrålad massa. 1 Gray = 1 joule/kg. Rad är den tidigare använda enheten för absorberad stråldos. 1 Grey = 100 Rad. 10 kGy = 1 MRad.

3.1.1 Steriliserande effekt

Gammastrålning:

Den viricida och baktericida effekten av gammastrålning orsakas av två mekanismer. Den primära mekanismen är att den joniserande strålningen skadar nukleinsyror vilket leder till dysfunktion och destruktion av virus och bakterier. En sekundär skadlig effekt är att fria radikaler bildas huvudsakligen från flytande vatten i vävnaden. Om vävnaden är frusen eller frystorkad minskar eller försvinner de fria radikalerna och denna sekundära effekt försvinner.

För att åstadkomma samma skadliga effekt på mikroorganismerna i fryst vävnad behövs därför högre stråldos än om vävnaden innehåller flytande vatten (22).

Elektronbestrålning (beta):

Partikelbestrålning med högenergetiska elektroner är liksom gammastrålning joniserande när den träffar vävnaden och betastrålning är ett effektivt alternativ till gammastrålning för sterilisering av vävnad. Penetrationsförmågan i vävnad är sämre än för gammastrålning och elektronbestrålning är därför olämplig om vävnaden har stor täthet eller en tjocklek större än 50 mm. Denna nackdel har ingen betydelse vid sterilisering av senvävnad. Betastrålningen har samma biologiska effekter på virus och bakterier som gammastrålning (27).

Hur stor stråldos behövs för att avdöda virus och bakterier så att vävnaden kan anges vara steril ($SAL 10^{-3}$)?

Dosens storlek beror på graden av bio-börda för vävnaden, d v s hur stor halten av bakterier och virus är. Det finns ett linjärt samband mellan stråldosen och hur stor andel av mikroberna som dödas. Den dos som krävs för att inaktivera en tiopotens av antalet av en organism anges till D-10. För Clostridium sordelli som är en bakterie som orsakat flera svåra överförda infektioner har D-10 beräknats vara 3,1 kGy (24). D-10 värdet för HIV är ca 4 kGy (23,25). Den dos som krävs är omvänt proportionell mot temperaturen vid bestrålning, d v s lägre temperatur kräver större stråldos.

För att inaktivera bakterier i lågtemperaturfryst vävnad har 15 – 25 kGy angetts vara tillräcklig dos (24) och för HIV 30 - 40 kGy (23).

3.1.2 Biomekanisk effekt

Belastningen på senvävnad tas huvudsakligen upp av korslänkade kollagen fibrer. Joniserande strålning klipper av kollagenets polypeptidkedjor vilket leder till nedsatta biomekaniska egenskaper. Om vatten är närvarande i vävnaden vid bestrålningen sker en radiolys av vattenmolekylerna så att fria radikaler bildas. Dessa skapar nya korsbindningar mellan de avklippta kollagenmolekylerna och på detta sätt kan en del av senans styrka och biomekaniska egenskaper återställas (28).

Hur påverkas senvävnadens biomekaniska egenskaper av bestrålning?

Det kan anses klarlagt att s k högdosstrålning >2,5 MRad försämrar de biomekaniska egenskaperna signifikant (30-31,34,35). Vid s k lågdosstrålning (<2,5 MRad) är resultaten motsägande (29-33,35,36) (tabell 4).

Detta kan bero på olika utformning av de experimentella modellerna. Temperaturen vid bestrålningen påverkar strålningens effekt på vävnaden. En låg stråldos vid rumstemperatur kan därför förväntas ge en förhållandevis större påverkan på vävnaden än vid -80 grader C. I endast ett fåtal av studierna har man validerat stråldosen med dosimeter. I de studier där det inte gjorts råder osäkerhet om absorberad stråldos. Utförandet av de biomekaniska testerna kan också påverka resultaten.

Effekten av betastrålning på de biomekaniska egenskaperna förefaller vara ekvivalent med gammastrålningens (37-38) (tabell 5). Genom att fraktionera bestrålningen kan den negativa biomekaniska effekten som finns vid högdosstrålning elimineras (27).

Tabell 4. Gammastrålningens biomekaniska effekt på senvävnad.

Författare	År	Typ av senvävnad	Kontroll grupp (ej strålade)	Interventionsgrupp					Resultat
				Förvaring	Bestrålning				
					Dos (kGy)	Temp	Låg dos	Hög dos	
Rasmussen (34)	1994	Human PTB	?	?	40	?		**	↓
Fideler (35)	1995	Human BPTB	Frysta -70° C	-70° C	20	Torr is	*		↓ (4 / 7 egenskaper)
					30			**	↓ (7 / 7 egenskaper)
					40			**	
Curran (36)	2004	Human BPTB	Frysta -20° C	-20° C	20	Rums-temp?	*		↓
Smith (29)	1996	Gristå extensorer	Färska, ej frysta	-20° C	15	Torr is	*		→
					25			**	→
					15				↓
					25				↓
Smith (28)	1996	Grisfot extensorer	Färska, ej frysta	Frysta -80° C	25			**	→
Gibbons (30)	1991	Get BPTB	Frysta -80° C		20		*		→
					30			**	↓
Balsly (31)	2008	Human (BPTB, TAT, STT)			18,3-21,3		*		→
					24,0-28,5			**	→
								**	↓
McGilvray (32)	2011	Får BPTB			15		*		→
					25			**	↓
Yanke (33)	2013	Human PTB	Frysta -20° C	Frysta -20° C	10 - 12	?	*		↘

PTB patella tendon bone, BPTB bone patella tendon bone, TAT tibialis anterior tendon, STT semitendinosus tendon

* markerar lågdos, ** markerar högdos.

Ingen signifikant effekt →

Signifikant negativ effekt ↓

Tveksam effekt ↘

Tabell 5. Betastrålningens biomekaniska effekt på senvävnad.

Författare	År	Typ av senvävnad	Kontroll grupp (ej strålade)	Interventionsgrupp					Utfall
				Förvaring	Bestrålning				
					Dos (kGy)	Temp	Låg dos	Hög dos	
Kaminski (38)	2009	Human BPTB	Frysta -70° C	-70° C	25	Torr is		**	↓
					35				
Hoburg (27)	2011	Human BPTB	Frysta -70° C	-70° C	34 gamma	Torr is		**	↓
					34 beta			**	↓
					34 fraktionerad beta			**	→

Förklaringar se tabell 4.

3.2 Kemiska steriliseringsmetoder

Klorhexidin

Vilken koncentration av klorhexidinlösning krävs för att sterilisera senvävnad?

Klorhexidin dödar bakterier genom att bryta ned cellväggarna. Spektrumet är brett. En lösning i koncentrationen 0,01 procent är baktericid. I koncentrationen 0,5% är lösningen toxisk för chondrocyter och ett fall med destruktion av ledbrosk efter sköljning av en knäled med 0,5% lösning finns rapporterat (39).

30 minuters bad i fyraprocentig klorhexidinlösning inaktiverar alla bakterier som finns på kontaminerad senvävnads yta (40-41). Det finns ingen studie som visar hur djupt klorhexidin penetrerar in i senvävnaden.

Biomekanisk effekt

Hur påverkas senvävnadens biomekaniska egenskaper av klorhexidin?

I den enda studie som finns fann man att 30 minuters bad i en fyraprocentig klorhexidinlösning inte försämrade de biomekaniska egenskaperna (42).

B. Kliniska studier

1. Färskfrusna ej steriliserade allograft

Är de kliniska resultaten vad avser subjektiva och objektiva mått vid främre korsbandsplastik med färskfrusna ej steriliserade allograft jämförbara med autograft?

Jag bedömer att det finns måttlig evidens (grad B) för att resultaten med färskfrusna ej steriliserade allograft i ett medellångt perspektiv är jämförbara med resultaten för autograft.

Randomiserade kontrollerade studier (RCT)

I de fyra randomiserade kontrollerade studier som utvärderar ovanstående frågeställning (49-52) finns ingen skillnad i resultat för främre korsbandsplastik utförd med autograft eller med ej steriliserade allograft. Enligt min bedömning håller två av studierna (51-52) god vetenskaplig kvalitet.

De två andra studierna (49-50) bedömer jag ha bristande kvalitet. I den ena (49) jämfördes olika typer av senor och dessutom var bortfallet stort. I den andra studien (50) anges att de allogena achillessenorna var färskfrusna och tillhandahölls av LifeNet Health®. Av firmans hemsida framgår att vävnaden sedan 1995 behandlas med metoden Allowash XG™. Detta innebär att vävnaden steriliserats med lågdos gammastrålning. Jag exkluderar därför dessa två studier.

Tabell 6. Randomiserade kontrollerade studier RCT som jämför autograft med färskfrusna ej steriliserade allograft.

Författare	År	Antal patienter (auto/allo)	Medelålder (auto/allo)	Medel-uppföljning månader (auto/allo)	Autograft	Allograft
Lawhorn (49)	2012	54/48	32/33	24/24	HT	TAT
Noh (50)	2011	33/32	23/22	28/32	HT	AT (LifeNet Health®=strålade?)
Sun (51)	2011	91/95	30/31	91/96	HT	HT
Sun (52)	2009	76/80	32/33	67/67	BPTB	BPTB

Författare	År	Effektmått				Resultat	Studiekvalitet
		Laxitet (artrometer)	Klin unders.	IKDC score	Kliniskt misslyckande		
Lawhorn (49)	2012	+	+	+	+	Ingen skillnad	R+. B-. G+. Uppföljda 72/67%. Olika sentyper.
Noh (50)	2011	-	+	+	-	Ingen skillnad	R-. B-. G-. Uppföljda 88%. Olika sentyper. Allograft bestrålade?
Sun (51)	2011	+	+	+	+	Ingen skillnad	R+. B-. G-. Uppföljda 88/91%.

Sun (52)	2009	+	+	+	-	Ingen skillnad	Samma sentyp. R+. B-. G-. Uppföljda 93%. Samma sentyp
-------------	------	---	---	---	---	-------------------	--

HT Hamstring tendon; TAT tibialis anterior tendon; BPTB bone patella tendon bone; AT achilles tendon;
R+ randomiseringsmetod angiven; B--varken patient eller undersökare blindade; G- bristande generaliserbarhet

Prospektiva kohortstudier (PCT)

Av de fem prospektiva studier som finns (53-57) exkluderar jag två (53, 57). I den ena var nästan hälften av allograften frystorkade (53). I den andra anger man inte om allograften var steriliserade (57). Av de tre kvarvarande studierna som redovisas i tabell 7 har den översta (54) för stort bortfall för att tillmätas något vetenskapligt värde.

I de återstående två studierna (55-56) finns ingen statistiskt säker skillnad i resultat mellan grupperna.

Tabell 7. Prospektiva kontrollerade studier PCT som jämför autograft med färskfrusna ej steriliserade allograft.

Författare	År	Antal patienter (auto/allo)	Medelålder (auto/allo)	Medel-uppföljning månader (auto/allo)	Autograft	Allograft
Peterson (54)	2001	71/48	25/28	65/63	BPTB	BPTB
Kleipool (55)	1998	26/36	28/28	52/46	BPTB	BPTB
Victor (56)	1997	48/25	28/28	24/24	PT	PT

Författare	År	Effektmått				Resultat	Studiekvalitet
		Laxitet (artrometer)	Klinisk unders.	IKDC score	Kliniskt misslyckande		
Peterson (54)	2001	+	+	-	+	Ingen skillnad	Uppföljda 42/63%. G-. Samma sentyp.
Kleipool (55)	1998	+	+	+	-	Ingen skillnad	Uppföljda 90/92%. G-. Samma sentyp.
Victor (56)	1997	+	+	-	+	Ingen säker skillnad	Uppföljda 100%. G-. Samma sentyp.

Förklaringar se tabell 6.

Metaanalyser och systematiska översikter

I en metaanalys (43) som publicerats 2013 inkluderar man alla de fyra RCT och de fem PCT som refereras ovan. Den RCT där man möjligen använt bestrålade allograft (57) och den med frystorkade senor (53) ingår i utvärderingen varför kvaliteten på indata blir bristfällig. Det fanns inte någon signifikant skillnad mellan auto- respektive allograftgrupperna för någon av utfallsparmetrarna.

Ytterligare två metaanalyser (47-48) och tre systematiska översikter (44-46) är publicerade men gjordes innan det fanns randomiserade studier varför de inte inkluderas.

2. Infektion

Föreligger det större risk för infektion vid användande av allograft än vid användande av autograft?

Retrospektiv studie av obestrålade allograft

En retrospektiv kohortstudie (58) av obestrålade och ej kemiskt behandlade allograft visade ingen ökad infektionsrisk jämfört med risken i tidigare publicerade studier för autogena transplantat. 247 odlingar togs från allograft vid 321 konsekutiva korsbandsrekonstruktioner. 10% av odlingarna var positiva. I 67% växte högpato­gena bakterier och i 33% lågpato­gena men i samtliga fall med endast sparsam växt. Ingen av patienterna med positiv peroperativ transplantatodling drabbades av någon klinisk infektion. I två fall med negativa peroperativa odlingar uppstod septisk artrit (0,62 procent). Evidensgrad B.

Jämförande studier mellan autograft och allograft

Det finns måttlig evidens (grad B) för att det inte föreligger någon ökad infektionsrisk vid användande av lågdosbe­strålade allograft (59-62). I en retrospektiv studie (62) fann man vid stratifiering att ej be­strålade allograft visade en tendens till ökad infektionsrisk.

Jämförande studier mellan obestrålade allograft och autograft saknas.

Tabell 8. Infektion. Jämförande studier mellan autograft och allograft.

Författare	År	Studietyper	Antal patienter auto/allo	Medel-ålder auto/allo	Autograft	Allograft
Greenberg (59)	2010	Multi-center Prosp/retrosp kohort	221/640	25/31	BPTB/HT	Varierande 65% lågdosstrålade
Barker (60)	2010	Retrosp kohort	1777/1349		BPTB/(HT)	AT Strålade (ej specif. dos)
Katz (61)	2008	Retrosp kohort	170/628	27/32	HT/BPTB	Varierande Alla lågdosstrålade
Crawford (62)	2005	Retrosp kohort	41/290	35	Ej specificerat	Ej specificerat 250 ej bestrålade

Författare	År	Resultat	Ytlig infektion (%) auto/allo	Skillnad i infektionsfrekvens? Auto/allo
Greenberg (59)	2010	Septisk artrit (%) auto/allo	0/0	Ej signifikant
Barker	2010	0,49/0,44	1,36/2,66	Ej signifikant för

(60)		(1,44 HT)		BPTB/AT
Katz (61)	2008	1,2/0,6		Ej signifikant
Crawford (62)	2005	0/3,3 (alla allo) 0/3,3 (ej steriliserade och ingen märkla) 0/4,4 (ej steriliserade och märkla)		Ej signifikant om knän med tibiamärklar exkluderas

Förklaringar se tabell 6

3. Steriliserade allograft

Är de kliniska resultaten vad avser subjektiva och objektiva mått vid främre korsbandsplastik med steriliserade allograft jämförbara med autograft?

Jag bedömer att det finns måttlig evidens (grad B) för att allograft som bestrålats med 25 kGy ger sämre objektiva resultat än autograft men att de subjektiva resultaten är jämförbara. Det finns ännu otillräckligt vetenskapligt underlag för att bedöma resultaten för lågdosbestrålade (mindre än 20 kGy) allograft.

Randomiserade kontrollerade studier (RCT)

Två väl genomförda studier (63-64) visar att allograft som bestrålats med 25 kGy ger sämre objektiva resultat än autograft när det gäller instrumenterad mätning av laxitet. De funktionella resultaten på kort och medellång sikt var jämförbara. Tabell 9.

Tabell 9. Randomiserade kontrollerade studier RCT som jämför autograft med steriliserade allograft.

Författare	År	Antal patienter (auto/allo)	Medelålder (auto/allo)	Medel- uppföljning månader (auto/allo)	Autograft	Allograft	Stråldos (kGy)
Sun (63)	2011	36/31	31/30	42/43	HT	HT	25
Sun (64)	2009	33/32	30/30	24/25	BPTB	BPTB	25

Författare	År	Effektmaß				Resultat		Studiekvalitet
		Laxitet (artro- meter)	Klinisk under- sökning	IKDC score	Kliniskt miss- lyckande	Funktion (IKDC score)	Laxitet (artro- meter)	
Sun (63)	2011	+	+	+	-	Ingen skillnad	Allograft signifikant sämre	R+. B-. G-. Uppföljda 94/83%. Samma sentyp.
Sun (64)	2009	+	+	+	(+)	Ingen skillnad	Allograft signifikant sämre	R+. B-. G-. Uppföljda >90/>90%. Samma sentyp. Uppföljnings- tid kort.

Förklaringar se tabell 6

Retrospektiva studier

En retrospektiv studie (66) visade vid stratifiering att knän med lågdosbestrålade allograft blev reviderade oftare än de med ej bestrålade graft. En annan retrospektiv studie (67) visade ingen skillnad mellan högdosbestrålade allograft och autograft. I den studien förelåg dock betydande bias p g av stor åldersskillnad mellan grupperna. Tabell 10.

Jag har inte hittat någon studie som renodlat jämför resultaten mellan autograft och lågdosbestrålade (<20 kGy) graft.

Tabell 10. Retrospektiva studier som jämför autograft med steriliserade allograft

Författare	År	Antal patienter (auto/allo)	Medel-ålder (auto/allo)	Medel-uppföljning månader (auto/allo)	Autograft	Allograft	Stråldos (kGy)
Mehta (66)	2010	142/31	32/14 /17	49	BPTB	BPTB BPTB	10-20 0
Rihn (67)	2006	63/39	25/44	55/50	BPTB	BPTB	25

Författare	År	Effektåtgärder				Resultat	Studiekvalitet	
		Laxitet (artrometer)	Klinisk undersökning	IKDC score	Kliniskt misslyckande		Revision	
Mehta (66)	2010	-	+ Endast Tegner score	+	+	-	Bestrålade -signifikant ökad frekvens. Obestrålade - ingen skillnad	Ej efterundersökta. Stratifiering på litet patientmaterial, G-. Samma sentyp. Uppföljda 77%.
Rihn (67)	2006	+	+	+	+	Ingen skillnad	1 autograft	G-. B--, Samma sentyp. Medellång uppföljning. Stor åldersskillnad mellan grupperna. Andel uppföljda ej angivet

Förklaringar se tabell 6

Sammanfattning

Det finns ett bra underlag i litteraturen för att dra tämligen säkra slutsatser om hur nedfrysning och joniserande strålning påverkar senvävnad. Däremot finns det bara ett fåtal välgjorda kliniska studier som jämför resultaten för korsbandsrekonstruktioner utförda med autograft eller allograft och här blir slutsatserna mer osäkra.

Experimentella studier

Nedfrysning av senvävnad påverkar kollagenet så att andelen grova fibrer ökar men fibrerna blir färre till antalet per ytenhet på grund av ökad mängd interstitialvätska. De biomekaniska egenskaperna förändras så att senvävnad från såväl djur som människa får en ökad elasticitet efter nedfrysning. I de två studier på human senvävnad som finns påvisades en minskad maximal hållfasthet hos vävnaden efter nedfrysning.

Tillvaratagen vävnad är relativt ofta kontaminerad med bakterier. Studier finns bara för benvävnad och andelen preparat som är kontaminerade anges till mellan 24 och 53 procent när benvävnad tillvaratagits på operationssal (9-11).

Vanligen är bakterierna lågpatogeta och då tillförda vid tillvaratagandet. Högpatogeta bakterier finns i cirka tre procent. De är av endogent ursprung och kan orsaka allvarliga infektioner hos mottagaren om vävnaden skulle transplanteras. Skalltrauma och multitrauma ökar risken för växt av bakterier i blodet och därmed också för kontamination av vävnaden (10). Risken för en manifest infektion hos mottagaren av ett ben- eller senallograft anges till mindre än en promille (15).

Det finns risk att överföra en virusinfektion trots provtagning med serologiska tester och PCR om tillvaratagandet sker under fönsterperioden. I USA beräknas risken vara cirka 8 per miljon vävnadstransplantationer (19). Jag bedömer att risken är betydligt lägre i Sverige eftersom prevalensen för HIV och hepatit är lägre här.

Kombinationen av noggrann selektion av donatorer tillsammans med serologi och PCR har gjort att inget fall av HIV-smitta i samband med vävnadstransplantation har rapporterats sedan 1996 och inget fall av hepatit C sedan år 2000 (16).

Joniserande strålning används för att sterilisera senvävnad. Strålning som överstiger 25 kGy försämrar de biomekaniska egenskaperna (30-31,34,35). För lägre doser bedömer jag att resultaten är motsägande och att fler studier behövs innan man säkert kan säga att senorna inte påverkas negativt (29-33,35,36).

Vid minus 80 grader C anses en stråldos på 15 – 25 kGy tillräcklig för att avdöda de flesta bakteriestammarna (24) medan det krävs 30-40 kGy för viricid effekt (23).

Klorhexidinbad försämrar inte senvävnadens biomekaniska egenskaper (42) och kan sterilisera ytan på vävnaden om den blivit externt kontaminerad. Vid endogen kontamination bedömer jag inte att klorhexidin kan ha någon effekt (40-41).

Kliniska studier

Jag har funnit belägg för att användande av färskfrusna ej steriliserade allograft ger jämförbara resultat med autogena graft vid främre korsbandsrekonstruktion i ett medellångt perspektiv (51-52). Evidensgrad B.

En retrospektiv kohortstudie (58) undersökte specifikt infektionsrisken med obestrålade allograft och visade att den ligger på samma nivå som vid användande av autograft. Evidensgrad B.

Lågdosbestrålade allograft verkar inte heller ge någon ökad infektionsrisk jämfört med autograft (59-62). Evidensgrad B.

Jag bedömer att allograft som bestrålats med 25 kGy ger sämre objektiva resultat än autograft men jämförbara subjektiva resultat (63-64). Evidensgrad B.

Det finns ännu inte tillräckligt vetenskapligt underlag för att bedöma de kliniska resultaten för lågdosbestrålade (mindre än 20 kGy) allograft (66-67). Evidensgrad C.

Rekommendationer

Som underlag för nedanstående rekommendationer använder jag mallen i tabell 11.

Tabell 11.

Rekommendationens styrka	
Grad 1	Säkert att fördelarna överväger / inte överväger nackdelarna
Grad 2	Osäkert om fördelar eller nackdelar överväger

Metodologisk kvalitet	
Grad A	RCT med överensstämmande resultat
Grad B	RCT med divergerande resultat eller med metodologiska brister
Grad C	Observationsstudier eller generalisering från RCT för en grupp av patienter till en annan grupp.

Förvaring

Färskfrusna senor förvarade i lågtemperaturfrys (-80 grader C) utan sterilisering

Fördel Bortsett från nedfrysningens effekt på de biomekaniska egenskaperna tillförs ingen ytterligare negativ effekt
Ingen påvisad ökad risk för bakterieinfektion med osteriliserade allograft jämfört med autograft trots att allograft relativt ofta är kontaminerade
Förflyttning av frusen vävnad för bestrålning behövs inte
Lägre kostnad

Nackdel Mycket låg risk för överföring av virusmitta (mindre än 8 per miljon donationer)
Relativt vanligt att vävnaden är kontaminerad med lågpatogena bakterier

Senallograft kan förvaras nedfrysta i lågtemperaturfrys (-80 grader C) utan särskild bearbetning (rekommendationsgrad 1B).

Sterilisering

Lågdosbestrålning (10-20 kGy)

Fördel Starkt bakteriereducerande effekt (10^{-5})

Nackdel Möjligen negativ påverkan på senvävnadens biomekaniska egenskaper
Risken för infektion med obestrålade allograft bedömer jag som låg och det finns ingen studie som visar att risken minskar med lågdosbestrålning
Ofullständig viricid effekt (virusreducerande effekt 10^{-4})
Ökad revisionsfrekvens för allograft som strålates med 10-20 kGy jämfört med obestrålade allograft vid främre korsbandsrekonstruktion?
Tillvaratagande bör ske på sjukhus med möjlighet till gammabestrålning
Ökad kostnad

Lågdosbestrålning rekommenderas inte (rekommendationsgrad 1C).

Högdosbestrålning (25kGy)

Fördel Baktericid effekt (reducerande effekt $>10^{-7}$)

Nackdel Negativ påverkan på senvävnadens biomekaniska egenskaper
Sämre objektiva resultat än med obestrålade graft vid främre korsbandsrekonstruktion
Risken för infektion med obestrålade allograft är låg och det finns ingen studie som säkert visar att risken minskar med bestrålning
Ofullständig viricid effekt (reducerande effekt 10^{-6})
Tillvaratagande bör ske på sjukhus med möjlighet till gammabestrålning
Ökad kostnad

Högdosbestrålning rekommenderas inte (rekommendationsgrad 1A).

Slutsats

Efter en systematisk genomgång av litteraturen bedömer jag mig ha tillräckligt underlag för att komma med förslag på nationella riktlinjer för tillvaratagande och förvaring av allogen senvävnad.

Tillvaratagandet sker från avlidna donatorer i samband med organdonation på operationssal med renlufttak. Regelverket i SOSFS 2009:30 ska följas. Serologisk provtagning görs som vid donation från levande och dessutom utförs PCR analys för HIV, HBV och HCV. Provtagning skall göras före döden eller, när det inte var möjligt, utan dröjsmål och senast 24 timmar efter döden.

Senan läggs i en dubbel steril plastburk eller dubbla svetsade sterila plastförpackningar och förvaras i lågtemperaturfrys. Efter godkännande är senvävnaden klar att användas. Det finns ingen säker kunskap om hur länge senvävnaden kan förvaras men man brukar ange en maximal lagringstid till mellan tre och fem år.

Jag bedömer att sterilisering med högdos bestrålning (20 kGy eller mer) inte bör göras. Det vetenskapliga underlaget för lågdosbestrålning är svagt och därför kan man tills vidare avstå även från sådan bearbetning.

Östersund
2013-11-05

Per Ramberg
FoU ansvarig
per.ramberg@jll.se

VOG ben

Överläkare
Ortoped kliniken
Sjukhuset
831 83 Östersund

Referenser

A. Experimentella studier

Hur påverkas senvävnad av nedfrysning?

1. Viidik A. Changes in tensile strength characteristics and histology of rabbit ligaments induced by different modes of postmortal storage. *Acta Orthop Scand* 1966;37:141-151.
2. Matthews LS. Viscoelastic properties of cat tendon: Effects of time after death and preservation by freezing. *J Biomechanics* 1968;1:65-71.
3. Woo S. Effects of postmortem storage by freezing on ligament tensile behaviour. *J Biomechanics*. 1986;19:399-404.
4. Smith C W. Mechanical properties of tendons: Changes with sterilization and preservation, *J Biomechanical Engin.* 1996;118:56-61.
5. Tsuchida T, Yasuda K, Kaneda K et al (1997) Effects of in situ freezing and stress-shielding on the ultrastructure of rabbit patellar tendon. *J Orthop Res* 15:904–910.
6. Suto K. Repeated freeze-thaw cycles reduce the survival rate of osteocytes in bone-tendon constructs without affecting the mechanical properties of tendons. *Cell Tissue Bank* 2012;13:71-80.
7. Clavert P. Effects of freezing/thawing on the biomechanical properties of human tendons. *Surg Radiol Anat* 2001;23(4):259-262.
8. Giannini S. Effects of freezing on the biomechanical and structural properties of human posterior tibial tendons. *Internat Orthop SICOT* 2008;32:145-151.

Hur ofta är senallograft kontaminerade?

9. Deijkers R. Contamination of bone allografts: analysis of incidence and predisposing factors. *J Bone Joint Surg* 1997;79-B:161-166.
10. Vehmeyer S. Bacterial contamination in postmortem bone donors. *Acta Orthop Scand* 2002;73:678-683.

11. Ibrahim T. Cadaveric allograft microbiology. *International Orthop (SICOT)*. 2004;28:315-318.
12. Journeaux SF. Bacterial contamination rates during bone allograft retrieval. *J Arthroplasty* 1999;14(6):677-681.
13. Vangsness CT Jr. Allograft transplantation in the knee: tissue regulation, procurement, processing, and sterilization. *Am J of Sports Medicine* 2003;31:474-480.

Hur ofta överförs smittämnen?

14. CDC Update: Allograft-associated bacterial infections (Center for Disease Control and Prevention) 2002 (USA).
15. Vangsness CT Jr. Current safety sterilization and tissue banking issues for soft tissue allografts. *Clinics in Sports Medicine* 2009;28:183-189.
16. Hinsenkamp M. Adverse reactions and events related to musculoskeletal allografts: reviewed by the World Health Organisation. Project NOTIFY. *International Orthop* 2012;36:633-641.
17. Svensk Förening för Transfusionsmedicin. (www.transfusion.se).
18. Dodd RY. Current prevalence and incidence of infectious disease markers and estimated window-period risk in the American Red Cross blood donor population. *Transfusion* 2002;42:975-979.
19. Zou S. Probability of viremia with HBV, HCV, HIV, and HTLV among tissue donors in the United States. *N Engl J Med* 2004;351:751-759.
20. Busch MP. Committee report. Nucleic acid amplification testing of blood donors for transfusion-transmitted infectious diseases. *Transfusion* 2000;40:143-159.

Steriliseringsmetoder

Steriliserande effekt

Gammastrålning

21. Vangsness CT Jr. Current safety sterilization and tissue banking issues for soft tissue allografts. *Clinics in Sports Medicine* 2009;28:183-189.
22. Vangsness CT Jr. Allograft transplantation in the knee: tissue regulation, procurement, processing, and sterilization. *Am J of Sports Medicine* 2003;31:474-480.
23. Fidler B. Effects of gamma irradiation on the human immunodeficiency virus. A study in frozen human bone-patellar ligament-bone grafts obtained from infected cadavera. *J Bone and Joint Surg* 1994;76-A:1032-1035.
24. Grieb TA. High-dose gamma irradiation for soft tissue allografts: High margin of safety with biomechanical integrity. *J Orthop Research* 2006:1011-1018.
25. Conway B. Radiosensitivity of human immunodeficiency virus type 1. *Clin Infect Dis*. 1992;14(4):978-979.
26. Moore M. Inactivation of enveloped and non-enveloped viruses on seeded human tissues by gamma irradiation. *Cell Tissue Bank* 2012;13:401-407.

Betastrålning

27. Hoburg A. Fractionation of high-dose electron beam irradiation of BPTB grafts provides significantly improved viscoelastic and structural properties compared to standard gamma irradiation. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2011;19:1955-1961.

Biomekanisk effekt

Hur påverkas vävnaden av sterilisering (bestrålning)?

28. Smith C W. Mechanical properties of tendons: Changes with sterilization and preservation. *J Biomechanical Engin* 1996;118:56-61.
29. Smith C W. The effects of radiation and hydration upon the mechanical properties of tendon. *J Material Science in Med* 1996;7:645-650.
30. Gibbons MJ. Effects of gamma irradiation on the initial mechanical and material properties of goat bone-patellar tendon-bone allografts. *J Orthop research* 1991;9:209-218.
31. Balsly CR. Effect of low dose and moderate dose gamma irradiation on the mechanical properties of bone and soft tissue allografts. *Cell Tissue Banking* 2008;9:289-298.
32. McGilvray KC. Effects of (60)Co gamma radiation dose on initial structural biomechanical properties of ovine bone--patellar tendon--bone allografts. *Cell and Tissue Banking* 2011;12:89-98.
33. Yanke AB. The biomechanical effects of 1.0 to 1.2 Mrad of gamma irradiation on human bone-patellar tendon-bone allografts. *Am J Sports Med* 2013;41:835-840.
34. Rasmussen TJ. The effects of 4 Mrad of gamma irradiation on the initial mechanical properties of bone-patellar tendon-bone grafts, *Arthroscopy*. 1994;10:188-197.
35. Fideler BM. Gamma irradiation: effects on biomechanical properties of human bone-patellar tendon-bone allografts. *Am J Sports Medicine* 1995;23:643-646.
36. Curran AR. The biomechanical effects of low-dose irradiation on bone-patellar tendon-bone allografts. *Am J Sports Med* 2004;32:1131-1135.
37. Hoburg AT. Effect of electron beam irradiation on biomechanical properties of patellar tendon allografts in anterior cruciate ligament reconstruction. *Am J Sports Med* 2010;38:1134-1140.
38. Kaminski A. Mechanical properties of radiation-sterilised human Bone-Tendon-Bone grafts preserved by different methods. *Cell Tissue Bank* 2009;10:215-219.

Vilken koncentration av klorhexidinösning krävs för att sterilisera senvävnad?

39. Rombouts JJ. Proper use of irrigation solutions in orthopedic surgery. Apropos of a case of chondrolysis due to chlorhexidine. *Acta Orthop Belgica* 1986;52:685-702.
40. Goebel ME. Contaminated rabbit patellar tendon grafts. In vivo analysis of disinfecting methods. *Am J Sports Med* 1994;22:387-391.
41. Burd T. The effects of chlorhexidine irrigation solution on contaminated bone-tendon allografts. *Am J Sports Med* 2000;28:241-244.

Hur påverkas senvävnadens biomekaniska egenskaper av klorhexidin?

42. Sobel A. Chlorhexidine gluconate cleansing has no effect on the structural properties of human patellar tendon allografts. *Arthroscopy* 2012 (article in press).

B. Kliniska studier

Färskfrusna ej steriliserade allograft

43. Hu J. Allograft versus autograft for anterior cruciate ligament reconstruction: an up-to-date meta-analysis of prospective studies. *International Orthop (SICOT)* 2013; 37(2):311-320.
44. Lamblin C. Anterior cruciate ligament reconstruction with autografts compared with non-irradiated, non-chemically treated allografts. *Arthroscopy* 2013; In press.
45. Foster TE. Does the graft source really matter in the outcome of patients undergoing anterior cruciate ligament reconstruction? An evaluation of autograft versus allograft reconstruction results: a systematic review. *Am J Sports Med* 2010;38:189-199.
46. Carey JL. A systematic review of anterior cruciate ligament reconstruction with autograft compared with allograft. *J Bone Joint Surg Am* 2009;91:2242-2250.
47. Krych AJ. A meta-analysis of patellar tendon autograft versus patellar tendon allograft in anterior cruciate ligament reconstruction. *Arthroscopy* 2008;24:292-298.
48. Prodromos C. A meta-analysis of stability of autografts compared to allografts after anterior cruciate ligament reconstruction. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2007;15:851-856.
49. Lawhorn KW. The effect of graft tissue on anterior cruciate ligament outcomes: a multicenter, prospective, randomized controlled trial comparing autograft hamstrings with fresh-frozen anterior tibialis allograft. *Arthroscopy* 2012;28:1079-1086.
50. Noh JH. Comparison between hamstring autograft and free tendon Achilles allograft: minimum 2-year follow-up after anterior cruciate ligament reconstruction using EndoButton and Intrafix. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2011;19:816-822.
51. Sun K. Arthroscopic reconstruction of the anterior cruciate ligament with hamstring tendon autograft and fresh-frozen allograft: a prospective, randomized controlled study. *Am J Sports Med* 2011;39:1430-1438.
52. Sun K. Anterior cruciate ligament reconstruction with bone-patellar tendon-bone autograft versus allograft. *Am J Sports Med* 2009;25:750-759.
53. Edgar CM. Prospective comparison of auto and allograft hamstring tendon constructs for ACL reconstruction. *Clin Orthop Relat Res* 2008;466(9):2238-2246.
54. Peterson RK. Allograft versus autograft patellar tendon anterior cruciate ligament reconstruction: A 5-year follow-up. *Arthroscopy* 2001;17(1):9-13.
55. Kleipool AE. Arthroscopic anterior cruciate ligament reconstruction with bone-patellar tendon-bone allograft or autograft. A prospective study with an average follow up of 4 years. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 1998;6(4):224-230.
56. Victor J. Graft selection in anterior cruciate ligament reconstruction--prospective analysis of patellar tendon autografts compared with allografts. *Int Orthop* 1997;21(2):93-97.
57. Leal-Blanquet J. Anterior cruciate ligament reconstruction: a multicenter prospective cohort study evaluating 3 different grafts using same bone drilling method. *Clin J Sport Med* 2011;21:294-300.

Infektion

58. Guelich DR. The routine culture of allograft tissue in anterior cruciate ligament reconstruction. *Am J Sports Med* 2007;35:1495-1499.
59. Greenberg D. Allograft compared with autograft infection rates in primary anterior cruciate ligament reconstruction. *J Bone Joint Surg Am* 2010;92:2402-2408.
60. Barker JU. Effect of graft selection on the incidence of postoperative infection in anterior cruciate ligament reconstruction. *Am J Sports Med* 2010;38:281-286.
61. Katz LM. A retrospective comparison of the incidence of bacterial infection following anterior cruciate ligament reconstruction with autograft versus allograft. *Arthroscopy* 2008;24:1330-1335.

62. Crawford C. Investigation of postoperative allograft-associated infections in patients who underwent musculoskeletal allograft implantation. *Clinical Infectious Diseases* 2005;41(2):195-200.

Steriliserade graft

63. Sun K. Arthroscopic anterior cruciate ligament reconstruction with at least 2.5 years' follow-up comparing hamstring tendon autograft and irradiated allograft. *Arthroscopy* 2011;27:1195-1202.
64. Sun K. Anterior cruciate ligament reconstruction with BPTB autograft, irradiated versus non-irradiated allograft: a prospective randomized clinical study. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2009;17:464-474.
65. Kaeding CC. Allograft Versus Autograft Anterior Cruciate Ligament Reconstruction: Predictors of Failure From a MOON Prospective Longitudinal Cohort. *Sports Health* 2011;3:73-81.
66. Mehta VM. Comparison of revision rates in bone-patella tendon-bone autograft and allograft anterior cruciate ligament reconstruction. *Orthopedics* 2010;33(1):12.
67. Rihn JA. Does irradiation affect the clinical outcome of patellar tendon allograft ACL reconstruction. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2006;14:885-896.