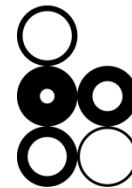


DANSKE
REGIONER



12-09-2014

Sag nr. 14/515

Dokumentnr. 47923/14

Jane Brodthagen

Tel. 35 29 82 21

E-mail: Jnb@regioner.dk

**Rapport om mulig etablering af stamcellebank
til navlesnorsblod**

Indledning	3
Baggrund for arbejdsgruppens nedsættelse	
Kommissorium	3
Sammensætning og møder	4
Deltagere	4
Papirets opbygning/læsevejledning	4
Resumé	5
Teknologiaspektet	6
Beskrivelse af stamcelletransplantation – herunder anvendelse i Danmark og internationalt	7
Navlesnorsbanker (NSBB)	8
Perspektiver for udvidet brug af stamcelletransplantation	8
Anvendelse af stamcelletransplantation på verdensplan	8
Anvendelse af stamcelletransplantation i Danmark	11
Fordele og ulemper ved anvendelse af navlesnorsblod (NSB)	13
Fordele ved NSB	13
Ulemper ved NSB	13
Andre alternative transplantations muligheder	14
Patientaspektet	15
Beskrivelse af patientgruppen	15
Oversigt over behandlingsforløb	16
Organisationsaspektet	18
Beskrivelse af modeller for organisering af en stamcellebank	18
Geografi	18
Indsamling af NSB i forhold til svangreomsorgen	18
Overvejelser i forhold til henholdsvis offentlig og privat NSB	19
Specialeplanlægning	20
Overvejelser omkring en offentlig stamcellebank i Danmark	21
Sikkerhed og tid – betydning for kvaliteten	21
Behov for øget bidrag af anvendelige navlesnorsenheder	21
Forskning	22
Økonomiaspektet	22
Beskrivelse af omkostninger i dag ved behandling med stamceller	22
Vurdering af hvilke udgiftselementer, der vil indgå i etablering af en stamcellebank i Danmark	22
Links	23

Indledning

Baggrund for arbejdsgruppens nedsættelse

Danske Regioners Bestyrelse har på møde den 30. august 2013 besluttet, at der skal udarbejdes et beslutningsgrundlag vedrørende en eventuel etablering af en dansk stamcellebank til navlesnorsblod.

Danske Regioners Sundhedsudvalg drøftede sagen i august 2012. Sundhedsudvalget konkluderede, at der var behov for et fagligt og økonomisk grundlag for at kunne beslutte, om der er basis for at etablere en offentlig stamcellebank. Sekretariatet orienterede Ministeriet for Sundhed og Forebyggelse om denne vurdering.

Ministeren for Sundhed og Forebyggelse har i april 2012 i en besvarelse til Folketingets Sundheds- og Forebyggelsesudvalg oplyst, at der efter Sundhedsstyrelsens opfattelse vil være visse behandlingsmæssige fordele ved at etablere en offentlig stamcellebank i Danmark. Ved samme lejlighed har ministeren udtalt, at det står regionerne frit for at etablere en stamcellebank inden for de nuværende økonomiske rammer.

Regionerne har på den foranledning nedsat en arbejdsgruppe med henblik på at lave et beslutningsgrundlag om en eventuel dansk stamcellebank til navlesnorsblod.

Kommissorium

Arbejdsgruppen skal udarbejde et beslutningsgrundlag til Bestyrelsen i Danske Regioner om fordele og ulemper ved en eventuel etablering af en dansk stamcellebank med navlesnorsblod med udgangspunkt i følgende perspektiver:

- Teknologisk
- Patientrettet
- Organisatorisk
- Økonomisk

Arbejdsgruppen skal udarbejde en samlet afrapportering, hvor disse perspektiver indgår. Der kan indgå internationale erfaringer i arbejdsgruppens vurdering af de forskellige delelementer i beslutningsgrundlaget.

Sammensætning og møder

Arbejdsgruppen har bestået af klinikkere og administrationsmedarbejdere, som har bidraget med at udarbejde de forskellige elementer i oplægget. Sundhedsstyrelsen har deltaget som observatør.

Arbejdsgruppen har afholdt et antal møder, og der har været løbende korrespondance om beslutningsoplægget.

Arbejdsgruppen har været sekretærbetjent af Danske Regioner ligesom formandskabet er varetaget af Danske Regioner

Deltagere

Thomas Larsen, MPA, Ledende overlæge, Gynækologisk-Obstetrisk Afdeling, Aalborg Universitetshospital

Kjeld M. Homburg, PhD, ledende overlæge, Klinisk Immunologisk Afdeling, Næstved Sygehus

Gitte Olesen, PhD, overlæge, Hæmatologisk afd, Århus Universitets Hospital

Mustapha Kassem, MD, PhD, DSc, Professor Endocrinology and Metabolism, OUH

Thomas Pihl, chefkonsulent, Region Hovedstaden

Morten Bagge Hansen, dr.med. klinikchef, Region Hovedstaden

Anja Klinge Søndergaard, Specialkonsulent, Kvalitet og Udvikling, Region Sjælland

Solveig Hansen, AC-fuldmægtig, Sundhedsområdet, Planlægning og Udvikling, Region Syddanmark

Holger Schildt Knudsen, Sundhedsplanlægning, Region Midtjylland

Rikke Sandorff Nielsen-Man, AC-fuldmægtig, Sundhed – Plan og Kvalitet

Janet Samuel, kontorchef, Danske Regioner

Jane Brodthagen, juridisk konsulent, Danske Regioner

Tore Ryberg, Juridisk specialkonsulent, Sundhedsstyrelsen (observatør)

Papirets opbygning/læsevejledning

Indledningsvis er et resumé af rapporten i kapitel 2.

I kapitel 3 beskrives stamcelletransplantation ud fra et teknologisk perspektiv. Kapitlet indledes med en begrebsafklaring. Herefter følger beskrivelse af patientgruppen, samt den nuværende anvendelse af stamcelletransplantation internationalt og i Danmark samt alternativer transplantationsmuligheder.

Kapitel 4 omhandler patientaspektet, hvor patientgruppen samt behandlingsforløb og behandlingsresultater beskrives.

Side 5

I kapitel 5 behandles organisationsaspektet med beskrivelse af mulige modeller for organisering af stamcellebank, og herunder hvordan man kan indsamle, opbevare og distribuere stamceller.

Kapitel 6 omhandler forhold, som gør sig gældende, såfremt der overvejes at lave en national offentlig stamcellebank i Danmark.

De økonomiske aspekter behandles i kapitel 7 – både for så vidt angår omkostningerne i dag for anvendelse af stamceller og et skøn over udgifter ved en eventuel etablering af en stamcellebank i Danmark.

Resumé

Danske Regioners Bestyrelse ønsker et fagligt og økonomisk beslutningsgrundlag til at vurdere, om der skal etableres en navlesnorsblodbank (NSBB).

Stamceller findes i knoglemarv, perifert blod (med knoglemarvstamceller) og i navlesnorsblod (NSB).

I Danmark udføres transplantationer med NSB på Rigshospitalet og Århus Universitetshospital.

Allogene transplantationer (doner og patient er ikke identiske) anvendes til behandling af overvejende maligne (ondartede) blodsygdomme, som f.eks. akut leukæmi, og immunsygdomme. Det er en hård behandling for patienten, som er nødt til at få svækket eget immunforsvar og produktion af knoglemarv for at kunne modtage transplantationen med raske stamceller. Behandlingen anvendes derfor i tilfælde, hvor patienten ellers ikke vil overleve sygdommen.

Autolog transplantation (donor og patient er identiske) anvendes hovedsageligt til patienter med lymfekræft og myelomatose (knoglemarvskræft). I enkelte tilfælde til andre sygdomme for eksempel patienter med reumatologiske sygdomme. Den slags sygdomme optræder hyppigst i 50-60 års alderen.

NSB kan samles ved, at moder til barnet giver samtykke og donerer navlesnoeren til en navlesnorsblodbank. NSBB er i dag etableret internationalt som private eller offentlige banker. I Danmark findes i dag et privat tilbud. Det er etableret som et autolog tilbud, som det også ses i internationalt sammenhæng.

Anvendelsen af transplantationer med NSB er både i Danmark og internationalt stagneret eller med trend til at være nedadgående.

Det skyldes blandt andet, at der også er andre muligheder for at finde donor til at transplantere stamceller fra. Det ses for eksempel ved transplantationer med anvendelse af stamceller fra en haploidentisk donor, hvilket betyder, at det ene sæt af generne er identiske. Her kan donor for eksempel være barn eller forældre til patienten. En anden mulighed for at finde donor at transplantere fra, sker ved at man accepterer flere HLA (Humant leukocyt antigen) mismatch mellem donor og patient – det vil sige, at man accepterer at der er færre ens celler mellem donor og patient.

Etablering af en allogene NSBB i Danmark vil skulle indgå i specialeplanlægningen og godkendes som behandling på højt specialiseret niveau.

Argumenter for en etablering af en NSBB i offentlig dansk sundhedsvæsen vil være, at der vil kunne sikres en hurtigere og mere pålidelig levering af NSB. Desuden vil Danmark kunne bidrage til dansk forskning på området, og Danmark vil dermed kunne bidrage til den internationale forskning.

Omvendt kan der argumenteres imod etablering af offentlig NSBB, fordi der opleves et stagnerede – med en faldende trend – behov for NSB. Det nuværende behov NSB kan dækkes ved eksisterende ordninger (alternativer til NSB og ved køb i internationale NSBB'er).

Og endelig er der økonomiske ressourcer forbundet med at etablere en NSBB.

Beskrivelse af stamcelletransplantation – herunder anvendelse i Danmark og internationalt

Stamceller er umodne celler, der kan udvikle sig til de fleste af kroppens celler, og kan derfor potentielt bruges i flere slags behandlinger, hvor stamceller transplanteres til patienten.

I transplantations-sammenhæng skelnes mellem ”allogen” eller ”autolog” transplantation.

Allogen transplantation, er donation af celler (eller væv/organer) fra et rask individ til en syg patient. Det vil sige, når stamcellerne kommer fra en anden person end patienten selv.

Autolog transplantation er, når udtagning af celler (eller væv/organer) og indgift er fra samme individ. Det vil sige, når stamcellerne kommer fra patientens egne stamceller.

Stamceller kan udtages både fra *navlesnorsblod (NSB)* og fra *knoglemarv*. Knoglemarvs-stamceller kan også udtages fra *blodbanen*, når de ved en forudgående behandling er mobiliseret fra knoglemarven til blodbanen. Sidstnævnte er i dag den hyppigste måde at udtage stamceller på.

Knoglemarven producerer bloddannende stamceller livet igennem. Den mængde knoglemarvs-stamceller, som kan udtages enten via knoglemarven eller via blodbanen, er betydeligt større, end den mængde, som findes i navlesnorsblod.

Stamceller fra navlesnorsblod anvendes kun ved allogene stamcelletransplantationer. Ved de medfødte sygdomme er det netop patientens egne stamceller, der er syge, hvorfor autolog transplantation er ikke en mulighed i disse tilfælde.

En allogen stamcelletransplantation er en behandling, hvor der hyppigt kan tilståde komplikationer, der i sig selv er livstruende. Allogen stamcelletransplantation anvendes derfor til behandling af overvejende maligne (ondartede) blodsygdomme, som f.eks. akut leukæmi, og immunsygdomme, hvor man ellers ikke vil overleve pga. sygdommen.

Der anvendes kun allogen transplantation med NSB, når der ikke kan findes en søskende donor med samme nedarvede vævstype, hvorfra der kan udtages knoglemarvs-stamceller - eller en tilstrækkelig forligelig fremmed donor i donor-registrer indenfor en given tidsramme, da der er flere bivirkninger ved anvendelse af NSB.

Der findes sygdomme, hvor egne bloddannende stamceller indgår i behandlingen (autolog transplantation). Den slags sygdomme optræder hyppigst i 50-60 års alderen. Den behandling gives hovedsageligt til patienter med lymfekræft og myelomatose (knoglemarvskræft). I enkelte tilfælde til andre sygdomme f.eks. patienter med reumatologiske sygdomme. I disse tilfælde udtages stamcellerne fra patienten selv i behandlingsforløbet. Den behandling foregår på hæmatologiske afdelinger i Ålborg, Århus, Odense, Roskilde samt København.

Navlesnorsbanker (NSBB)

NSB kan opbevares i offentlige og private Navlesnorsblodbanker (NSBB).

Udtrykkene ”offentlig” versus ”privat” refererer til *brugen* af bankens nedfrosne portioner. I en offentlig NSBB er de til ”alles” brug (allogen). I en privat NSBB er de som udgangspunkt til ”eget” brug (autolog).

En offentlig, allogen NSBB vil i princippet fungere, som en almindelig blodbank med frivillige, ubetalte donorer. Efter informeret samtykke overdrager den vordende moder navlesnorsblodet til banken. NSB-portionen vil herefter blive tilmeldt til registret over den samlede beholdning af nedfrosne NSB-portioner, som de internationalt samarbejdende offentlige NSBB råder over.

Internationalt set er de private NSBB autologe (evt. familiededikerede) og tilbyder mod betaling at nedfryse og opbevare NSB til eventuelt senere brug for barnet selv eller søskende. Den indtil nu eksisterende private NSBB i Danmark er også autolog. Der er i Danmark nedfrosset ca. 5-6.000 enheder NSB. Der er på verdensplan brugt 10-20 enheder NSB fra privat NSBB, og ikke nogen i Danmark.

Perspektiver for udvidet brug af stamcelletransplantation

Anvendelse af stamcelletransplantation på verdensplan

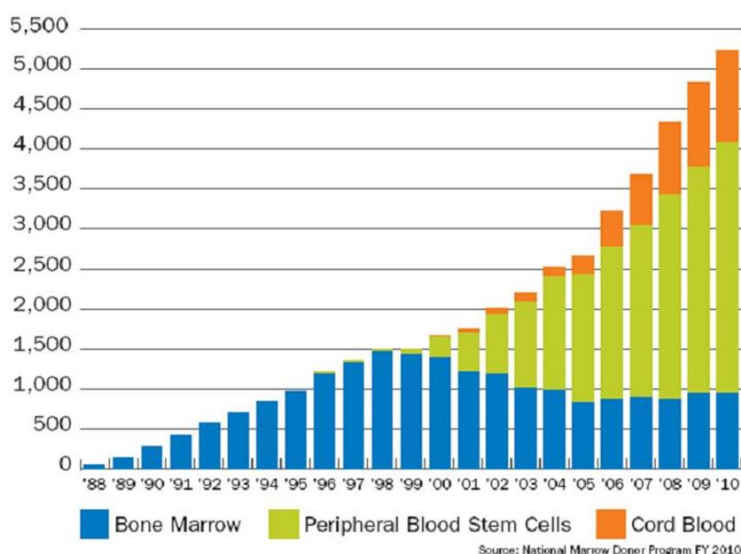
Der udføres på verdensplan ca. 25.000 allogene stamcelletransplantationer årligt.

Ser man på data fra ”European Society of Blood and Marrow transplantation” (EBMT) fremgår det, at fra 1988 og frem har antallet af transplantationer med navlesnorsblod hidtil været stigende. De seneste år er der en tendens til, at antallet nu er stagneret – eller med en faldende trend.

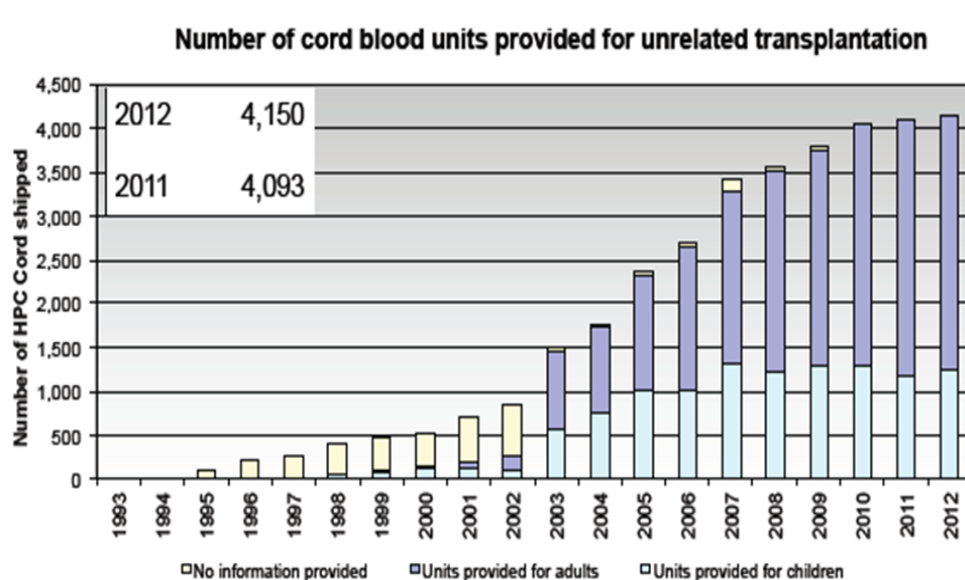
Data fra EBMT viser, at antallet af transplantationer med anvendelse af navlesnorsblod var 833 transplantationer i 2011, og at det var faldet lidt til 753 transplantationer i 2012. Det svarer til, at navlesnorsblod anvendes ved cirka 5 % af alle allogene transplantationer i Europa.

Tal fra Center for International Blood and Bonemarrow Research (CIBMTR) fra 2012, viser, at anvendelsen i USA er nogenlunde på samme niveau.

Nedenstående figur fra National Marrow Donor Program afspejler den internationale udvikling i anvendelse af de forskellige typer af bloddannende stamceller - enten knoglemarvsstamceller (udhentet fra knoglemarv (blå) eller perifert blod (grøn)) eller navlesnorsstamceller (orange).



Udviklingen i den specifikke anvendelse af navlesnorsstamceller til navnlig voksne patienter fremgår af nedenstående figur. Som det fremgår, bliver der årligt på verdensplan anvendt ca. 4.000 enheder og 70 % af dem anskaffes lokalt (fra egne nationale banker).



Det er præmaturot at udtale sig om, hvor navlesnorsblod kan anvendes i klinikken til behandling af andre sygdomme end blodsygdomme - non-hæmatologiske sygdomme – også kaldet regenerativ medicin. Det er fortsat kun på forskningsniveau og primært kun i laboratorier. Regenerativ medicin går overordnet ud på at undersøge om celler fra navlesnorsblod kan ud-differentieres til celletyper, der kan erstatte mangler eller mildne symptomer hos patienter med en række sjældne sygdomme - strækkende sig fra for eksempel neurologiske sygdomme til diabetes.

Lige nu synes antallet af stamcelletransplantationer med navlesnorsblod i Europa og USA at være stagneret efter, at det en årrække har været stigende. Aktuelt er der megen interesse i transplantationskredse vedrørende anvendelse af *haploidentiske donorer* – det vil sige halv-match, hvor det ene sæt af alleler (generne) er identiske. Det kan for eksempel være, at donor er et barn eller en forældre til en patient, men om det er bedre end navlesnorsblod vides endnu ikke.

I det danske sundhedsvæsen vil man altid vælge det produkt med flest HLA (humant leukocyt antigen) forlig (det vil sige, at der er flest ens celler). Af

hensyn til behandlingsresultatet bliver der foretrukket de bedste navlesnors produkter til den pågældende patient uafhængigt af hvilken bank, det opbevares i.

Anvendelse af stamcelletransplantation i Danmark

Transplantation med stamceller fra navlesnorsblod (NSB) blev indtil 2010 i Danmark udelukkende udført på børn. I juni 2010 startede Transplantationsafsnittet på Hæmatologisk afdeling, Rigshospitalet, transplantation af voksne med NSB.

Årligt blev der i Danmark i 2010 og 2011 transplanteret ca. 120 patienter med blodsygdomme. Til ca. 10-15 % af disse var det ikke muligt at finde en egnet voksen donor pga. vævstypesforlignelighed. Disse patienter modtog stamcellebehandling med NSB.

Allogene stamcelle transplantationer i DK år 2013 (fra knoglemarv og NSB)

	Type	Antal
Børn		
	Samlet ¹⁾	Ca. 15-20
Voksne		
	Myeloablativ ²⁾	35-40
	Mini (KBH) ³⁾	Ca. 45
	Mini (Aarhus) ³⁾	Ca. 40
	Alternativ donorer⁴⁾	Ca. 10

1) Inkl. navlesnorsblod transplantationer.

2) Forbehandling med højdosis kemoterapi og/eller strålebehandling

3) Forbehandling med en mindre dosis kemoterapi og eller stråleterapi – heraf navnet ”Mini”

4) Transplantation med andre donor typer end en vævstype identiske søskende eller vævstype forlignelig fremmed donor

Hvis en patient, der kan have gavn af en allogen stamcelle transplantation, ikke har en vævstypeidentisk søskendedonor, bliver der iværksat søgning efter en vævstypeforlignelig donor. Søgningen iværksættes altid på verdensplan.

I Danmark bliver der fundet en (eller flere) vævstypeforlignelige donorer til ca. 80 % af de patienter, hvortil der iværksættes søgning.

Kun hvis der ikke kan findes en fremmed donor med en forligelig vævstype overvejes alternativ transplantation. Her er navlesnorsblod én mulighed. Andre muligheder vil være anvendelse af en fremmed donor, hvor vævstypen ikke er helt forligelig, men der optræder såkaldt ”mismatch” eller en haploidentisk donor.

Allogene stamcelletransplantationer i Danmark fra NSB til børn udgør omkring et par stykker årligt.

Antallet af behandling af voksne i Danmark med stamceller fra NSB ser således ud:

2010:	10
2011:	11
2012:	9
2013:	3

Nedgangen i 2013, skyldes for store komplikationer til behandlingen med dødelig udgang. Behandlingen blev sat i bero for at undersøge årsager hertil. Behandlingen er nu genoptaget med ændringer i den forbehandling med kemoterapi og strålebehandling, som patienten modtager inden NSB stamcellerne gives. Det er for tidligt at udtale sig om det bedrer behandlingen.

I Danmark er det på nuværende tidspunkt alene Hæmatologisk afdeling på Rigshospitalet, som transplanterer med alternative donorer, og herfra er holdningen aktuelt fremadrettet fortsat at anvende NSB til børn. Det skønnes, at behovet fortsat udgør et par stykker om året.

Det er mere tvivlsomt ved behandling af voksne, hvor der overvejes at anvende andre stamcellekilder (se nedenstående afsnit om andre alternative transplantations typer), hvilket skyldes de behandlingskomplikationer, der er set i relation til NSB transplantationerne hos voksne.

Hidtil har det været muligt at finde anvendeligt navlesnorsblod til alle danske patienter, hvor der har været søgt til i udenlandske NSBB.

Fremadrettet i Danmark kan det forventes, at der vil være behov for at transplantere et par børn om året med NSB. På voksensiden er det lige nu tvivlsomt, om man vælger at fortsætte med at transplantere med NSB eller vælger en anden form. Men, stadig fremadrettet hos voksne vil der være ca.

10 patienter årligt som bør transplanteres, som ikke har en søskende eller vævstype forlignelig fremmed donor.

Side 13

Fordele og ulemper ved anvendelse af navlesnorsblod (NSB)

Fordele ved NSB:

1. En afgørende fordel ved anvendelse af stamceller fra NSB er, at vævstype-uforlig tolereres bedre end ved anvendelse af stamceller fra knoglemarv fra en voksen donor. Det er derfor oftest muligt at finde en egnet NSB til de patienter med transplantationsbehov, hvor der ikke kan findes egnet voksen donor - enten beslægtet eller ubeslægtet fra de internationale knoglemarvsdonorregistre. Mulighederne for at finde en egnet donor bliver derfor større, når der anvendes NSB.
2. En anden fordel ved anvendelse af NSB er den hurtigere tilgængelighed sammenlignet med knoglemarv- eller perifere stamceller fra en voksen ubeslægtet donor. Erfaringer fra transplantationscentre, som har udført transplantationer med NSB i en årrække, viser at patienter som får NSB, transplanteres omkring en måned hurtigere end patienter, som får knoglemarv eller perifere stamceller.
3. Der synes at være mindre kronisk graft versus host sygdom (GVHD) ved anvendelse af NSB. (GVHD er en tilstand, hvor en persons immunsystem angriber og ødelægger cellerne fra donor væv eller organer.)
4. Der er ingen helbredsmæssige risiko for donor, når der anvendes NSB.

Ulemper ved NSB:

I en portion NSB findes der færre stamceller, i forhold til en portion med stamceller høstet fra knoglemarv eller perifert blod fra søskende- eller fremmed donor – det skaber problemer, specielt hos voksne patienter:

- 1) Der er større risiko for afstødning.
- 2) Der forekommer senere anslag af knoglemarven – hvilket betyder, at det tager længere tid, før patienten kan producere røde- og hvide blodlegemer samt blodplader. En af ulemperne ved anvendelse af NSB er, at stamcellerne er længere tid om at genoprette knogle-

marvsvfunktionen sammenlignet med stamceller udtaget fra knoglemarv fra en donor. Blandt andet derfor vil en vævstypeidentisk søskende eller en vævstypeforligelig fremmed donor være at foretrække som donor, frem for navlesnorsblod fra en ubeslægtet donor.

Det betyder, at en eventuel dansk navlesnorsblodbank (NSBB) ikke vil fjerne behovet for søskende og fremmede donorer, og at stamcelletransplantation med NSB således er et vigtigt supplement til den eksisterende leukæmi behandling.

- 3) Der er risiko for flere infektionsproblematikker, fordi det tager længere tid for immunapparatet at blive gendannet.

Der er forskning i gang for at forsøge at løse ovenstående – for eksempel ekspansion af NSB stamcellerne in vitro (uden for organismen – i reagensglas) før infusion.

- 4) Og der er ingen muligheder for at give flere donor celler for eksempel i form af donor-lymfocytter i tilfælde af, hvis der skulle ske tilbagefald af den hæmatologiske sygdom. Hos nogle af de patienter, som får tilbagefald af deres ondartede blodsygdom efter en allogen stamcelletransplantation kan en del af behandlingen være at give flere donor-lymfocytter til patienten for at forstærke det, som kaldes ”graft versus leukæmi” effekten. Graft versus leukæmi er (populært sagt), når de raske donor-celler angriber de ondartede blodceller.

Andre alternative transplantations muligheder:

- 1) *Accept af flere HLA (Humant leukocyt antigen) mismatch mellem donor og patient.*

Lige nu er transplantations afsnittet, Hæmatologisk Klinik på Rigshospitalet med i en behandlingsprotokol, der undersøger anvendelse af mismatch donorer ved non-myeloablative transplantationer (også kaldet mini-transplantationer. Det beskrives i afsnittet om ”Patientaspektet”).

- 2) *Transplantationer med anvendelse af stamceller fra en haploidentisk donor.*

Der er lige nu fremgang og positive resultater ved anvendelse af behandlings protokoller, hvor der anvendes haploidentiske donorer. Hvilket også fremgår af de sidste rapporter fra European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT), hvor der anføres en stigning i meldte transplantationer med haploidentiske donorer.

Det har hidtil været afhængigt af transplantationscentret, hvilken form for transplantation man har anvendt, hvis ikke der forligger en vævstype-identisk søskende eller vævstypenærlig fremmed. Sammenligninger i overlevelse mellem anvendelse af NSB og haploidentiske donorer har været nogenlunde sammenlignelige, dog uden at være undersøgt direkte.

Lige nu er der en pågående behandlingsprotokol i USA i regi af Blood and Marrow Transplant Clinical Trials network, hvor patienter randomiseres til enten at blive transplanteret med navlesnorsblod eller med en haploidentisk donor. Herfra afventes resultater.

Patientaspektet

Beskrivelse af patientgruppen

Den første allogene stamcelletransplantation med navlesnorsblod blev udført i 1988 hos et barn, hvor navlesnorsblod stamcellerne kom fra en søskende. I 1993 fik et barn navlesnorsblod stamceller fra en fremmed donor, og i 1996 blev den første voksne transplanteret med navlesnorsblod.

En allogen stamcelle transplantation med en fremmed donor er en ”hård” behandling med en forholdsvis stor behandlingsrelateret dødelighed. Det betyder at patienter, som tilbydes én sådan behandling, sædvanligvis ikke har andre helbredelsesmuligheder. Overlevelsen, blandt de patienter som behandles er i gennemsnit ca. 50 % efter 2 år.

Andelen af overlevende er selvfølgelig varierende og afhængig af flere faktorer, herunder arten af den sygdom der behandles, co-morbiditet (andre sygdomme hos patienten), donor forhold osv. Dødsårsagerne er overvejende tilbagefald af sygdommen, infektioner og ”graft versus host sygdom”, hvor graft versus host sygdom er alloimmunitet – en komplikation – hvor donor stamcellerne går til angreb på patientens raske organer.

Behandlingsprincipperne er overordnet de samme uafhængigt af, hvilken donor stamcellekilde der anvendes. Der skelnes mellem en *myeloablative allogene* stamcelle transplantation og en *non-myeloablative* – også kaldet *mini-transplantation*. Sammensætningen af konditioneringsregimerne er dog forskellig afhængig af donor kilde – og generelt skal den være kraftigere og mere immunsupprimerende (pludselig standsning af afstødning) ved anvendelse af navlesnorsblod, da der her er tale om meget færre stamceller, og der er større risiko for afstødning.

Ved en *myeloablative transplantation* gives en forbehandling – også kaldet konditionering - med højdosis kemoterapi/stråler, som fjerner hele knoglemarvs- og immunsystemet hos patienten. Det er en behandling, som kun tåles af yngre patienter op til ca. 45 år og uden co-morbiditet.

Ved en *mini-transplantation* er konditioneringen mindre intensiv, og har primært til formål at svække immunsystemet hos patienten, således at de nye stamceller får bedre vækstbetingelser, og over tid kan ”skubbe” resten af patientens egen syge knoglemarv ud. Den behandling tåles også af ældre og yngre patienter med co-morbiditet. En mini transplantation tilbydes til patienter op til en fysiologisk alder på 70 år.

Oversigt over behandlingsforløb:

- 1) Visitationsudvalget på transplantationscenteret i København eller Århus modtager en henvisning på en mulig patient fra en behandlende hæmatologisk afdeling i Danmark.
- 2) Hvis patienten accepteres til en alloge stamcelle-transplantation indkaldes patienten og familie til en 1-2 timer lang samtale, hvor hele behandlingsforløb inkl. risiko gennemgås.
- 3) Dernæst indkaldes patienten til en forundersøgelse under indlæggelse på 3-5 døgn, hvor patienterne undersøges for, om de er ”raske” nok til at påbegynde behandlingen.
- 4) Når alt er gennemgået, og eventuelt optimeret, og patienten er vurderet acceptabelt til en transplantation, påbegyndes selve behandlingen. Først gives den valgte konditionering – varigheden heraf afhænger af konditioneringstypen, men er ca. 5-7 dage. Herefter indgives donor-stamcellerne ved infusion. I perioden indtil de nye stamceller begynder at gro, undersøges patienten dagligt. Det varer ca. 2-3 uger og enkelte gange længere. Hvis der er tale om en myeloablative konditionering er patienterne i denne periode isoleret på ”speciel” enestue med kimfiltreret luft og overtryk for at nedsætte risikoen for infektioner. Hvis der er tale om en non-myeloablative konditionering er isolationsstue ikke påkrævet og i nogle tilfælde vil patienterne kunne sove hjemme, hvis de bor forholdsvis tæt på den behandlende afdeling. Når de nye stamceller har taget over og giver ophav til tilstrækkelige nye modne blodceller i blodbanen kan pati-

enterne udskrives til ambulantly opfølgning, hvis de i øvrigt er friske nok uden komplikationer, der kræver behandling under indlæggelse.

Side 17

- 5) I starten følges patienten meget tæt ambulantly minimum en gang ugentligt - og ofte mere end det. Jo længere afstand fra transplantationen desto færre ambulante besøg, hvis ingen komplikationer. Da der er tale om en højt-specialiseret behandling varetages kontrollerne på transplantationscenterne i København og Århus. Hæmatologisk afdeling i Odense kan overtage kontrollen af patienter uden større komplikationer, og som er ca. 6 måneder efter transplantation. Mange må indlægges i efterforløbet på grund af komplikationer.

Hvad angår børn har navlesnorsblod været anvendt som stamcellekilde i mange år – også Danmark, hvor ca. 2 børn, overvejende med akut leukæmi, transplanteres årligt. Der er over årene lavet flere internationale opgørelser om, hvordan det går disse børn – resultaterne er generelt sammenlignelige med, hvordan det går de børn, som får stamceller (fra knoglemarv eller perifert blod) fra forligelige fremmede donorer, med en trend til lidt dårligere overlevelse, når det kommer fra NSB – men det afhænger af mængden af celler i navlesnorsportionen og graden af vævstype match.

Hos voksne blev navlesnorsblod taget i brug i Danmark fra sommer 2010, og frem til udgangen af 2013 er der på Rigshospitalet behandlet i alt 33 voksne patienter med en allogent stamcelle transplantation, hvor der er anvendt NSB er anvendt.

I 2014 ser det ud til at i alt 10 transplanteres med navlesnorsblod. Det har igen fortrinsvis været patienter med akut leukæmi, men der har også været patienter med forskellige typer kronisk leukæmi, myelodysplastisk syndrom og lymfekræft. De voksne patienter har været i alderen 21 til 67 år.

De yngre patienter er behandlet med en myeloablativ konditionering og de ældre med mini-transplantation – eller nærmere reduceret konditionering, som anvendes i flere transplantationscentre, når navlesnorsblod er donor-kilde.

For alle voksne patienter gælder, at de har fået 2 navlesnors portioner for at få et tilstrækkeligt antal celler.

I Danmark er der tale om få patienter, og de har forskellige diagnoser, så det er svært at lave statistik på de danske patienter, men blandt de patienter som er behandlet med den myeloablativ konditionering har resultaterne været som forventet i sammenligning med internationale opgørelser. Der

har ikke været flere komplikationer, herunder dødsfald, end forventelig. Det tager generelt længere tid med hensyn til at få anslag af de nye celler, der med en længere indlæggelse og større risiko for infektioner i forhold til de patienter som får knoglemarvs stamceller eller stamceller høstet fra blodbanen.

Der har været én enkelt patient som ikke fik anslag af donor-cellerne og som så måtte transplanteres med to nye navlesnors portioner.

Hvad angår de patienter, som er behandlet med mini-transplantation, har der været flere problemer end forventelig, idet forholdsvis mange patienter har fået svære neurologiske/cerebrale symptomer som har ført til dødsfald. Årsagen til disse er ikke fastlagt. Det er ældre patienter, og diagnoserne mere heterogene, men der har været mistanke til at det kunne skyldes sammensætningen af konditioneringen. Derfor er der i 2014 ændret på denne, og hvordan det går patienterne herefter afventes.

Organisationsaspektet

Beskrivelse af modeller for organisering af en stamcellebank

Siden 2010 er der i Danmark opnået betydelig erfaring med udvælgelse og hjemtagelse af NSB til transplantation fra offentlige, internationale navlesnorsbanker. På baggrund heraf er følgende betragtninger relevante i relation til oprettelse af en offentlig navlesnorsbank (NSBB) i Danmark:

Geografi

Århus Universitetshospital og Rigshospitalet foretager de allogene transplantationer med bloddannende stamceller i Danmark. Rigshospitalet er det eneste sted, der transplanterer med NSB og køber navlesnorsblodet i udlandet til disse behandlinger.

En offentlig dansk NSBB kan i princippet ligge et hvilket som helst sted i Danmark.

Indsamling af NSB i forhold til svangreomsorgen

Ved indsamling af NSB i Danmark er der behov for, at moder til barnet giver samtykke. Moder skal derfor tilbydes informationsmateriale i god tid inden fødslen. Informationen skal oplyse, at der er tale om altruistiske motiver, hvor moder kan give samtykke til at donere NSB til den nationale navlesnorsbank. På tilsvarende vis som man i dag informerer for eksempel bloddonorere.

Der kan eventuelt også hentes inspiration fra Odense Børnekoorte. Kohorten bruges til forskning, og alle gravide i Odense Kommune får information og tilbud om at deltage.

Der skal også tages nogle ekstra blodprøver af moder på sygehus, og det skal ske så tæt på fødselstidspunktet som mulig.

Selve opsamlingen af NSB er en relativ simpel procedure, der pågår lige efter, at barn og moderkage er født. Rent praktisk malkes navlesnoren med håndkraft, så blod og stamceller kan opsamles. Det kræver blot en mindre oplæring af medarbejderne på fødegangen. Der er allerede nogle steder erfaring med denne procedure.

Der kan overvejes en model, hvor det er de store fødesteder, som omfattes af muligheden for at donere NSB, da det vil være tilstrækkelig til at dække behov for etablering og drift af en national NSBB.

Overvejelser i forhold til henholdsvis offentlig og privat NSBB

Som omtalt kan NSB i princippet opbevares i offentlige og private NSBB. En offentlig NSBB anvender NSB til allogene behandlinger – på tilsvarende vis, som man i Danmark ser det fra en almindelig blodbank. Bloddonation i Danmark sker ud fra altruistiske motiver, idet donor ikke forventer at få en modydelse for donationen.

Eftersom stamcellerne fra en offentlig, allogen NSBB skal bruges til en højt specialiseret behandling, hvor stamceller gives fra et individ til en ubeslægtet og kritisk syg patient kræves en helt anden opsætning end den, der gælder for autolog opsamling.

I lighed med transplantation af celler eller væv fra voksen allogen donor inkluderer dette blandt andet en klinisk sikkerhedsvurdering, follow-up af donor, skærpede krav til dokumentation og sporbarhed såvel som udvidet testning for smitterisiko, celletal/-funktion og vævstypebestemmelse. Derudover vil en akkreditering af NSBB øge markedsværdien af de enkelte portioner.

Opsætningen i en autolog NSBB udgør således en mindre del af det, der reelt kræves i det allogene NSBB-set up.

Laboratoriemæssigt kræves ekspertise i processering, nedfrysning og opbevaring af stamcelleprodukter. Landets blodbanker nedfryser årligt flere

hundreder stamcelleprodukter udtaget fra patienters blod. Disse produkter gives tilbage til patienten i forbindelse med anden behandling, herunder kemoterapi, og kvaliteten af disse stamcelleprodukter afspejles derfor ultimativt i, at knoglemarvsfunktionen gendannes i patienten.

For at håndtere humane væv og celler skal både offentlige og private tilbud i Danmark skulle opfylde betingelserne i ”Bekendtgørelse af lov om krav til kvalitet og sikkerhed ved håndtering af humane væv og celler” (vævsloven).

Endelig er håndtering af humane organer og væv reguleret i ”Konvention om menneskerettigheder og biomedicin” (Bio-etisk konvention). Konventionen er implementeret i dansk ret ved ”Bekendtgørelse af Europarådets konvention af 4. april 1997 om menneskerettigheder og biomedicin”, BKI nr. 65 af 11/12/2000. Det fremgår her, at man blandt andet ikke må indsamle væv med henblik på salg.

Der findes i dag et privat dansk tilbud, som mod betaling opbevarer NSB (StemCare). Stemcare oplyser, at den opbevarede navlesnorsblod kan anvendes til barnet selv eller eventuelt søskende.

Tilbuddet er ikke det samme som et offentligt tilbud om opbevaring af NSB, hvor motivet er altruistiske – doner forventer ikke at modtage en modydelse, - og privat opbevaret NSB kan heller ikke anvendes til de samme behandlinger jfr. kapitel 2.

Som vilkårene ser ud i dag vurderes det som ressourcekrævende, for et privat tilbud at kunne honorere de krav, der er til opbevaring af stamceller til behandlingstilbud om allogen stamcelletransplantation.

Specialeplanlægning

En dansk NSBB vil skulle indgå i specialeplanlægningen og vil skulle godkendes som en ny højt specialiseret funktion (i specialet klinisk immunologi), – hvis det skal kunne tilbyde stamcelleprodukter til højt specialiseret behandling og indgå, som et led i det offentligt finansierede sygehustilbud.

I den forbindelse er det ligegyldigt om NSBB'en etableres som rent offentligt, OPP eller rent privat

Anvendelsen af stamceller fremgår af ”Specialevejledning for intern medicin: hæmatologi” fra Sundhedsstyrelsen.

Overvejelser omkring en offentlig stamcellebank i Danmark

Side 21

Sikkerhed og tid – betydning for kvaliteten

Tid og sikkerhed er af afgørende betydning for et vellykket transplantationsforløb. Patienter risikerer at dø, hvis der går for lang tid, før man finder en egnet donor, eller hvis de valgte donor stamceller ikke fungerer som ventet, eller er blevet forbyttet eller ikke er testet korrekt. En af fordelene ved anvendelse af navlesnorsblod er, at enhederne er hurtigt tilgængelige.

Der er imidlertid stor forskel i responstider fra de enkelte NSBB'er i verden på anmodning om rapporter, supplerende vævstypebestemmelse med videre. Endvidere har der været forsinkende forhold relateret til transport. For eksempel har en enhed NSB været optøet ved ankomst til Rigshospitalet, hvilket medførte forsinkende rekvirering af ny enhed. Der har været alarm på temperaturlogger, der først kunne aflæses efter returnering til Californien fem dage senere, samt problemer med frigivelse i toldsystemet.

Navlesnorsenheder vælges primært ud fra vævstypeforlig og celleindhold, men i lyset af ovenstående forhold indgår nu i mange centres kriterier også NSBB'ens pålidelighed og hurtighed. I den udstrækning enheder fra en dansk allogen NSBB kan anvendes, vil ovennævnte kritiske faktorer selvsagt minimeres.

Behov for øget bidrag af anvendelige navlesnorsenheder

En betydelig del af de navlesnorsenheder, der er registreret i internationale NSBB'er indeholder ikke et tilstrækkeligt antal celler til at udgøre den ene af to navlesnorsenheder til voksne. Da visse transplantationscentre endog har øget deres krav til celleindhold for accept til transplantation, er der et behov for yderligere bidrag af cellerige navlesnorsenheder.

Omkring højst 30 % af de opsamlede NSB portioner vil indeholde tilstrækkeligt antal celler til at skulle nedfryses. Til en NSBB med 3.500 enheder skal der således i etableringsfasen opsamles ca. 12.000 NSB portioner. Med et fødselstal i Danmark på ca. 54.000 om året vil det uanset geografisk opsætning kun være et mindretal af fødsler, der ender med en NSB donation.

Det er i den sammenhæng vigtigt, at opsamlingsområdet 1) dækker det ønskede antal fødsler, 2) inkluderer et betydeligt bidrag af etniske minoriteter med de ønskede sjældne vævstyper og 3) sikrer god transportmæssig logistik.

Forskning

Side 22

Selv om der generelt er opnået gode resultater hos NSB-transplanterede patienter, er der behov for mere forskning og udvikling på området med henblik på flere og endnu bedre patientbehandlinger.

En dansk offentlig NSBB vil kunne bidrage til dansk forskning på området, og Danmark vil dermed kunne bidrage til den internationale forskning med de muligheder som det indebærer, hvilket vil være i overensstemmelse med den praksis Danmark i øvrigt ynder at bidrage til det internationale samarbejde omkring vævs- og organdonation.

Det skal her bemærkes, at et pilotprojekt på Rigshospitalet har vist, at gravide, for hvem det var relevant, var villige til at lade deres NSB indgå som biomateriale til forskning, hvis der ikke var celler nok til at blive sat i pilotprojektets "bank". Så der er en formodning om, at gravide i Danmark gerne vil donere NSB.

Økonomiaspektet

Beskrivelse af omkostninger i dag ved behandling med stamceller

Der indgår én til to portioner stamceller i en behandling, hvor en portion indkøbt i udlandet i gennemsnit koster 200.000 kr. Det svarer til en årlig udgift til køb af stamceller i udlandet ved 10 behandlinger på 4 mio. kr.

Vurdering af hvilke udgiftselementer, der vil indgå i etablering af en stamcellebank i Danmark

Ved etablering af en NSBB vil der være en indledende periode på omkring 4 år, hvor der indsamles NSB til bankens lager. Der vil være en relativ stor etableringsudgift fordelt over de første 4 år, og når først bankens lager er etableret, vil der være en relativ mindre driftsudgift efterfølgende.

Erfaringer fra udlandet tyder på, at en navlesnorsblodbank bør indeholde omkring 6.000 enheder for at øge rentabiliteten. Udgifterne til etablering af en navlesnorsblodbank med 6.000 højkvalitetsportioner vil skønsmæssigt udgøre ca. 68 mio. kr. fordelt over en 4-års periode, men hvor udgiften til etablering og apparaturindkøb i det første år udgør en relativt mindre del af den samlede udgift.

Udgifterne til testning af de 6.000 indsamlede portioner NSB udgør næsten 27 mio. kr., og driftsudgifterne skønnes at være uændret ca. 2 mio. kr. årligt fremover.

Der har i pressen været nævnt forskellige beløb på etablering og drift af en offentlig NSBB. Det er i den forbindelse afgørende at få præciseret, hvad der er inkluderet i disse beløb. Det skal her bemærkes, at sammenlignet med privat nedfrosset navlesnorsblod, skal navlesnorsenheder, der nedfryses med henblik på anvendelse i en offentlig NSBB testes på flere parametre, netop fordi de skal indgives til ubeslægtede patienter.

Prisen for den samlede testning varierer mellem 2-5.000 kr. pr. nedfrosset enhed (afhængigt af detaljeringsgraden).

Links

Nyttige links:

www.worldmarrow.org/fileadmin/Committees/CBWG/PRES/20130406-CBWG-PRES.pdf

www.esh.org/wp-content/uploads/2013/11/UPDATING-THE-CORD-BLOOD-UNIT-INVENTORY-TO-MEET.pptx-Lecture-seule.pdf

<http://www.esh.org/wp-content/uploads/2013/11/Session-V-State-of-the-art.pptx-Lecture-seule.pdf>