

Transplantation av stamceller från navelsträngsblod

ALERT | TIDIGA BEDÖMNINGAR AV NYA MEDICINSKA METODER | WWW.SBU.SE



Publicerad 01-06-07
Version 1

Alerts bedömning

Metod och målgrupp: Transplantation av stamceller är en etablerad potentiellt botande behandlingsmetod vid leukemier och andra blodsjukdomar. Stamceller utvinns metadels från benmärg eller perifert blod. Stamceller från navelsträngsblod har under det senaste decenniet börjat användas när donatorer av stamceller från benmärg eller perifert blod inte kan hittas. Mängden navelsträngsblod som kan erhållas är begränsad och därmed antalet celler som kan utvinnas. På grund av detta utgörs målgruppen främst av barn, men även vuxna patienter har behandlats. Transplantation med stamceller från navelsträngsblod har visat sig vara användbart vid ämnesomsättnings- och immunbristsjukdomar, elakartade blodsjukdomar (inklusive leukemi) och mörghsviktsyndrom. Målgruppens storlek i Sverige uppskattas till 6–12 patienter årligen. Målgruppen kan komma att vidgas om en högre grad av olikhet i vävnadstyp mellan donator och mottagare kan accepteras och att tidsvinster kan göras när stamceller från navelsträngsblod används.

Patientnytta: Det saknas prospektiva randomiserade kontrollerade studier som jämför utfallet vid transplantation av stamceller av olika typer. Det finns uppföljningsstudier avseende drygt 1 000 patienter där medicinska effekter och komplikationer efter transplantation med stamceller från navelsträngsblod redovisas. Dessa visar att överlevnaden efter transplantation är jämförbar oavsett om stamcellerna hämtats från navelsträngsblod eller benmärg. Den kliniska betydelsen av potentiella för- och nackdelar med att använda stamceller från navelsträngsblod är ännu inte klarlagd. Förekomsten av akut och kronisk GvHD (en immunologiskt betingad reaktion) är lägre då stamceller från navelsträngsblod används, men anslaget (den eftersträlvade blodbildande funktionen) av de transplanterade stamcellerna tar längre tid än vid transplantation med stamceller av andra typer.

Ekonomiska aspekter: Priset per enhet av stamceller från navelsträngsblod då det inköps från en blodbank är idag cirka 150 000 kronor, vilket ungefär motsvarar kostnaden för att utvinna stamceller från benmärg eller perifert blod från obesläktade donatorer. Hälsoekonomiska primärstudier saknas varför det i dagsläget inte finns underlag för en bedömning av metodens kostnadseffektivitet. Även om kostnaden för varje enskild transplantation av stamceller från navelsträngsblod är betydande bedöms de totala ekonomiska konsekvenserna för sjukvården som små då målgruppen idag är ytterst liten.

Kunskapsläge: Det finns viss* vetenskaplig dokumentation av de medicinska effekterna och komplikationerna vid transplantation av stamceller från navelsträngsblod. Det finns ingen* vetenskaplig dokumentation om kostnadseffektivitet.

Metoden bör tillsvidare betraktas som experimentell och endast utföras i enlighet med etablerade behandlingsprotokoll. Det är värdefullt att resultaten från alla transplantationer i Sverige rapporteras till ett gemensamt europeiskt register och/eller till det internationella benmärgstransplantationsregistret.

*Detta är en värdering av den vetenskapliga dokumentationens kvalitet och bevisvärde för den aktuella frågeställningen. Bedömningen görs på en fyrgradig skala; (1) god, (2) viss, (3) ringa eller (4) ingen. Se vidare under "Evidensgradering"

Metoden

Blodbildande stamceller producerar i normala fall röda och vita blodkroppar samt trombocyter. Blodsjukdomar, exempelvis leukemi, orsakas av defekta eller otillräckligt/felaktigt fungerande blodbildande celler. Stamcellstransplantation görs i syfte att ersätta dessa med friska blodbildande stamceller och är en för dessa sjukdomar potentiellt botande behandlingsmetod.

För att de transplanterade cellerna inte ska avstötas, utan bli blodproducerande (få anslag), måste vid all stamcellstransplantation mottagarens och donatorns så kallade HLA-antigener, vävnadstyper, vara mycket lika varandra. Ju större olikhet mellan donatorns och mottagarens vävnadstyper (HLA), desto högre är risken för avstötning (mottagarens celler stöter bort de transplanterade cellerna). Oavsett vilken typ av stamceller som används (benmärg, perifert blod eller navelsträngsblod) så är det bästa donatoralternativet ett vävnadsidentiskt syskon. Om sådana inte finns att tillgå måste en stamcellsdonator sökas vars HLA är tillräckligt likt mottagarens. Register över potentiella donatorer finns på flera håll i världen. Blodbildande stamceller utvinns framför allt ur benmärg. Stamceller kan även utvinnas ur det perifera, cirkulerande, blodet.

Stamceller finns också i navelsträngsblod, vilket idag används när lämplig donator av stamceller från benmärg eller perifert blod saknas. Det finns ett flertal banker med stamceller från navelsträngsblod i världen, dock ingen i Sverige. Dessutom kan navelsträngsblod tillvaratas i samband med att ett barn som är i behov av transplantation får ett helsyskon.

Blodet från moderkaka och navelsträng tas tillvara direkt efter det att ett fullgånget och friskt barn avnavlats. Bestämning av blodgruppstillhörighet, antal kärnförande celler och vävnadstypning sker omgående. Stamcellerna fryses ned snarast möjligt och långtidsförvaras i flytande kväve [3,12]. Samtidigt görs bakteriologisk sterilitetskontroll och virusserologi. Utvecklingsbedömning av barnet sex månader efter födelsen och uppföljande virologisk kontroll av moderns blod görs innan navelsträngsblodet kan användas. Förfarandet innebär inga risker för donatorn. Blodet från moderkaka och navelsträng tas inte annars tillvara.

Inför transplantationen måste patienten genomgå en förbehandling med cellhämmande medel och/eller helkroppsstrålning, oavsett vilken typ av stamceller som används. Detta görs dels för att behandla grundsjukdomen och dels för att upphäva kroppens avstötningsförmåga. Själva stamcellstillförseln liknar en blodtransfusion [2,18]. Patienten behandlas ineliggande på sjukhus.

Målgrupp

När en patient behöver en stamcellstransplantation undersöks i första hand om det finns ett så kallat HLA-identiskt syskon som kan donera stamceller (från benmärg eller perifert blod). Om detta inte finns kan ett syskon eller annan släkting som inte är helt HLA-identisk fungera som stamcellsdonator. När inte heller en sådan finns återstår att söka efter en obesläktad donator av stamceller i register. Enligt en uppskattning från 1991 kan en besläktad donator av benmärg hittas till ungefär 40 procent av de behövande patienterna. För de resterande kan obesläktad donator hittas i cirka 75 procent av fallen [11,14,16].

Målgrupp för transplantation av stamceller från navelsträngsblod utgörs främst av patienter för vilka ingen besläktad eller obesläktad donator av de andra typerna av stamceller kan hittas. På grund av det begränsade antalet celler i navelsträngsblod är metoden i första hand ett alternativ för barn men även vuxna patienter har transplanterats. Transplantation av stamceller från navelsträngsblod är främst aktuellt vid medfödda ämnesomsättnings- och immunbrist sjukdomar, elakartade blodsjukdomar inklusive leukemi, och vid förvärvade och medfödda märgsviktssyndrom. Ett undantag utgörs av förvärvad idiopatisk svår aplastisk anemi, där ingen fördel avseende överlevnaden efter transplantation med navelsträngsblod konstaterats [7,9]. Totalt uppskattas målgruppen till 6–12 patienter årligen i Sverige.

Om uppföljande studier kommer att visa att den samlade patientnyttan blir högre vid användning av stamceller från navelsträngsblod än från benmärg och perifert blod, kan dock målgruppen komma att utvidgas. Användning av navelsträngsblodets stamceller innebär t ex att väntetiden till genomförd transplantation kan förkortas. Därför kan metoden i vissa situationer, t ex vid allvarlig benmärgssvikt, utgöra ett behandlingsalternativ även då donator av stamceller från benmärg eller perifert blod har identifierats.

I framtiden kan stamceller från navelsträngsblod även komma att användas för korrektiv genmanipulation vid vissa medfödda sjukdomar [14,18].

Relation till andra metoder

Användning av stamceller från navelsträngsblod för transplantation har potentiella fördelar jämfört med stamceller från benmärg och perifert blod, vilka ska vägas mot vissa nackdelar.

Till fördelarna hör att tiden för sökning av lämplig donator till genomförd transplantation endast är några enstaka veckor. När obesläktad donator av stamceller från benmärg och perifert blod används tar det 1–6 månader från det att man börjar söka en donator till dess att en transplantation kan genomföras. Jämfört med den vuxna individens stamceller har navelsträngsblodets "omogna" stamceller unika egenskaper, vilket möjliggör transplantation vid högre grad av olikhet mellan donatorns och mottagarens vävnadstyper [4–6,12]. Navelsträngsblod kan därför utgöra en kompletterande stamcellskälla vid etnisk heterogenitet, där kombinationerna blir än mer komplicerade och medför en minskad tillgång av lämpliga stamcellsdonatorer. Eftersom stamceller från navelsträngsblod kommer från en infektionsfri miljö är risken för att överföra smittsamma virussjukdomar lägre jämfört med de andra stamcellstyperna [1–6,9,12,18]. Exempelvis kan risken för cytomegalovirus, ett vanligtvis inaktivt virus hos donatorn men som vid transplantationer innebär en allvarlig risk för patienten, helt elimineras. Ytterligare en viktig fördel är att utvinnandet inte påverkar donatorn (den nyförlösta modern) eller hennes barn. Då stamceller från benmärg eller perifert blod skall utvinnas måste donatorn göra en tidsuppoftning och riskerar obehag samt även viss risk för skada. Ytterligare en fördel är att det ger en lägre frekvens av akut och kronisk GvHD (Graft versus Host Disease, transplanterat kontra värdreaktion, se nedan) jämfört med vid benmärgstransplantation [7].

En nackdel med navelsträngsblod är att den cellmängd som kan erhållas är begränsad. Detta medför i sin tur begränsningar i möjligheterna att framgångsrikt behandla vuxna patienter [6,7]. Dessutom ger metoden en fördröjd hematologisk återhämtning med långsammare återkomst av vitala komponenter i blodet, jämfört med då andra typer av stamceller används. Detta kan medföra en ökad risk för infektioner och blödningar [1,2,7]. Ytterligare en nackdel är att det inte är möjligt att upprepa behandlingen med samma donator och att det finns en viss risk, om än liten, för att medfödda sjukdomar överförs. Denna risk reduceras genom att det nyfödda barnet observeras under sex månader innan de nedfrusna stamcellerna används. Dessutom är det möjligt att navelsträngsblodet skulle kunna förorenas av celler från modern, vilket skulle kunna ge upphov till GvHD.

Den kliniska betydelsen av ovanstående för- och nackdelar är ännu inte klarlagd.

Patientnytta

Det saknas prospektiva randomiserade kontrollerade studier där patientnytta vid transplantation av stamceller från navelsträngsblod jämförts med andra typer av stamceller. Däremot finns uppföljningsstudier av medicinska effekter och komplikationer vid transplantation av stamceller från navelsträngsblod, både från besläktade och icke besläktade donatorer, för drygt 1 000 patienter [7,9,15]. Dessa visar att överlevnaden efter transplantation av stamceller från navelsträngsblod är jämförbar med benmärgstransplantation, för respektive sjukdom. Två års sjukdomsfri överlevnad för barn efter transplantation med stamceller från navelsträngsblod var 21 procent vid aplastisk anemi och 51 procent vid medfödda metabola sjukdomar. Motsvarande siffror vid maligna sjukdomar såsom akuta leukemier och non-Hodgkin-lymfom var i genomsnitt 36 procent. En mer detaljerad analys då barnen med akuta leukemier delades upp i en hög- och lågriskgrupp visade att två-årsöverlevnaden var 49 procent för barnen som hade mindre avancerad sjukdom jämfört med 8 procent för dem med sämre prognos [7]. Däremot ger navelsträngsblodceller upphov till en lägre frekvens av akut och kronisk GvHD. Anslaget av transplanterade stamceller från navelsträngsblod sker dock långsammare än vid benmärgstransplantation, med en ökad förekomst av tidiga komplikationer efter transplantationen [7]. Den hematologiska återhämtningen är jämförbar oavsett om navelsträngsblodscellerna kommer från ett syskon eller en obesläktad donator. Antalet kärnförande celler som tillförs vid transplantation är helt avgörande för stamcellsanslaget och återhämtningen av blodbildningen [7].

I en europeisk retrospektiv multicenterstudie av barn med akut leukemi [13] jämförs utfallet efter 99 transplantationer av stamceller från navelsträngsblod med benmärgstransplantationer, varav 180 fick T-cellsrenade och 262 icke manipulerade benmärgsceller. Samtliga stamceller kom från obesläktade donatorer, vilka vid 92 procent av transplantationerna med stamceller från navelsträngsblod, 43 procent vid T-cellsrenad benmärg och 18 procent vid de icke manipulerade benmärgstransplantationerna uppvisade HLA-mismatch (olikheter i vävnadstyp). Den icke justerade två-årsöverlevnaden var 35 procent vid transplantation av stamceller från navelsträngsblod, 41 procent vid T-cellsrenad benmärg och 49 procent vid icke manipulerad benmärg. Akut GvHD förekom mer sällan bland de som fått stamceller från navelsträngsblod och T-cellsrenad benmärg än vid transplantation av icke manipulerad benmärg. Liksom i tidigare studier så var anslaget fördröjt efter transplantation med stamceller från navelsträngsblod. Under de första 100 dagarna efter transplantation var dödligheten ökad bland de som fått stamceller från navelsträngsblod medan den totala dödligheten var högre bland de som fått T-cellsrenad benmärg. Andelen återfall i sjukdomen efter 100 dagar var lika stor i de tre grupperna [13].

Komplikationer och biverkningar

Vid all stamcellstransplantation finns två grundläggande riskmoment; avstötning och GvHD. Avstötning är patientens egna cellers reaktion mot transplantatet. Reaktionen leder till uteblivet eller förlorat stamcellsanslag. Detta är ett problem som kan uppstå såväl tidigt som flera månader efter en transplantation. För att förebygga detta behandlas vanligen patienten med helkroppsbestrålning och/eller cellhämmande medel före transplantationen. Val av förbehandling beror på vilken sjukdom patienten har, och är oberoende av vilken typ av stamceller som ska transplanteras. Förbehandlingen av barn kan dock bland annat leda till en risk för tillväxthämning, utebliven könsmognad och sterilitet senare i livet.

GvHD å andra sidan orsakas av att cellerna i transplantatet angriper patienten. Denna reaktion yttrar sig antingen enbart i form av hudutslag eller som en svår sjukdom i kombination med leverskada och gulsot, diarré, lung- och ögonproblem mm. Såväl akut som kronisk GvHD kan drabba kroppens samtliga organ och system med varierande svårighetsgrad. En höggradig akut GvHD (grad 3 och 4) kan orsaka att patienten avlider. En akut mindre allvarlig GvHD (grad 1 och 2) kan å andra sidan leda till en gynnsam immunologisk funktion mot eventuell kvarvarande leukemi eller tumör, så kallad Graft versus Leukemia (GvL) [1,5,18].

Utebliven terapeutisk effekt (anslag) är ett av de mest allvarliga hoten för patienten efter transplantation av stamceller från navelsträngsblod. Återhämtning av de donerade cellernas blodbildning är helt avgörande för stamcellsanslaget och står i direkt relation till antalet kärnförande celler som tillförs vid transplantation.

Kostnader och kostnadseffektivitet

Oavsett om stamcellerna utvinns ur benmärg, perifert blod eller navelsträngsblod är omhändertagandet av patienterna före, under och efter transplantationen likartat. Den vid transplantation av stamceller från navelsträngsblod fördröjda hematologiska återhämtningen ökar dock behovet av understödjande behandling med risk för förlängda vårdtider.

Självkostnaden för att producera en fryst enhet navelsträngsblod uppskattas till 10 000–15 000 kronor [12]. Utifrån de samlade erfarenheterna i de befintliga navelsträngsblodbankerna beräknas utnyttjandegraden av lagrade blodenheter för klinisk transplantation vara cirka 3–5 procent årligen. Marknadspriset per enhet har approximativt satts till 150 000 kronor [12]. Det motsvarar kostnaden för framställning av stamceller från benmärg eller perifert blod från en obesläktad donator.

I en kanadensisk modellberäkning har kostnaden för transplantationer av stamceller från benmärg eller perifert blod uppskattats till cirka 1,7 miljoner kronor per mottagare. Motsvarande kostnad för navelsträngsblod var cirka 2,7 miljoner kronor. I kalkylen ingick kostnaden för 50 dagars sjukhusvistelse, oavsett vilken typ av stamceller som transplanterats [10]. Anledningen till den betydligt högre kostnaden för navelsträngsblodceller var att kostnaden för drift av en inhemsk navelsträngsblodbank med 425 000 blodenheter ingick i kalkylen. Kostnaden blir betydligt lägre vid inköp av navelsträngsblodenheter från befintliga, internationella blodbanker.

I dagsläget finns inte något underlag för att bedöma kostnadseffektiviteten för transplantation med stamceller från navelsträngsblod jämfört med då andra stamcellstyper används.

Sjukvårdens struktur och organisation

All stamcellstransplantation, oavsett typ av stamceller, kräver tillgång till hematologisk intensivvård. Transplantation av stamceller från navelsträngsblod bör med måttliga utbildningsinsatser kunna genomföras vid alla enheter som i dag genomför stamcellstransplantation, vilket sker vid samtliga universitetssjukhus i Sverige.

Navelsträngsblod för transplantationsändamål i Sverige har antingen tagits tillvara i samband med att ett helsyskon fötts, eller inköpts från internationella banker för navelsträngsblodceller [2]. Totalt finns 23 sådana banker i 15 olika länder. Dessa är anslutna till ett världsomfattande samarbete. Det har diskuterats om en bank med navelsträngsblodceller i Sverige skulle byggas upp för att solidariskt bidra till det internationella donatorsamfundet som svenska patienter i behov av stamcellstransplantation redan idag drar nytta av [17].

Etiska aspekter

Vid insamling av navelsträngsblod krävs de blivande föräldrarnas informerade samtycke.

Användning av navelsträngsblodceller för transplantationsändamål är en relativt okontroversiell metod som syftar till att rädda liv, då man inte kunnat hitta en lämplig donator av stamceller från benmärg eller perifert blod. Beslutssituationen blir dock betydligt svårare om sökning i register visar att det finns en potentiell sådan donator men tidsbristen inte tillåter genomförande av kompletterande vävnadsbestämningar. All klinisk verksamhet med transplantation av stamceller från navelsträngsblod måste tills vidare betraktas som experimentell behandling och endast utföras i enlighet med etablerade behandlingsprotokoll och med patienternas eller föräldrarnas (vid minderåriga barn) informerade samtycke.

Utbredning i Sverige

De första transplantationerna med stamceller från navelsträngsblod från obesläktad donator genomfördes 1998 i Sverige [2]. Metoden används i liten utsträckning vid universitetssjukhusens transplantationsenheter i Lund, Uppsala och vid Huddinge sjukhus i Stockholm. Tillvaratagande och långtidsförvaring av navelsträngsblod i Sverige sker för närvarande enbart till behövande syskon. Totalt insamlas årligen ett dussintal blodenheter. I Umeå sker insamling av navelsträngsblod med syfte att bygga upp en vävnadsbank där det skall bli möjligt att söka efter stamcellsenheter [17].

Pågående forskning

Samtliga kliniska transplantationer med stamceller från navelsträngsblod rapporteras till den Europeiska Blod- och Märgtransplantationsgruppen, EBMT som i sin tur vidarebefordrar dessa data till Eurocord för analys och sammanställning.

Sakkunniga

Albert N Békássy, Överläkare, Blod- och märgtransplantationsgruppen, Universitetssjukhuset, Lund

Bengt Sallerfors, Överläkare, Blod- och märgtransplantationsgruppen, Universitetssjukhuset, Lund

Granskare

Olle Ringdén, Professor, Avdelningen för klinisk immunologi, Huddinge Universitetssjukhus, Stockholm

Referenser

1. American Academy of Pediatrics, Work Group on Cord Banking. Cord Blood Banking for Potential Future Transplantation: Subject Review. *Pediatrics* 1999;104:116-118.
2. Békássy NA, Sallerfors B, Björk P, Alvegård TA, Bengtsson M, Carlsson K, Lönnerholm G, Simonsson B. Navelsträngsblod från icke besläktad givare. Alternativ till benmärgstransplantation, *Läkartidningen* 1999;96:1437-1444.
3. Broxmeyer HE, Douglas GW, Hangoc G, Cooper S, Bard J, English D, et al. Human umbilical cord blood as potential source of transplantable hematopoietic stem/progenitor cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989;86:3828-32.
4. Broxmeyer HE, ed. *Cellular Characteristics of Cord Blood and Cord Blood Transplantation*. Bethesda: AABB Press. 1998:227.
5. Cohen SBA, Gluckman E, Rubinstein P, Magrigal JA, eds. *Cord Blood Characteristics: Role in Stem Cell Transplantation*. London: Martin Dunitz Ltd 2000:283.
6. Eurocord WEB site <http://www.cbtg.com/>
7. Gluckman E: Current status of umbilical cord blood hematopoietic stem cell transplantation, *Exp Hematol* 2000;28:1197-1205.
8. Gluckman E. For Eurocord Netcord Organisation. Ethical and legal aspects of placental/cord blood banking and transplant. *The Hematology Journal* 2000;1:67-69.
9. Gluckman E, Locatelli F. Umbilical cord blood transplants. *Current Opinion in Hematology* 2000;7:353-357.
10. Jacobs P, Hailey D, MacLean N. Allogeneic stem cell transplantation methods. Alberta Heritage Foundation for Medical Research, Januari 2000.
11. Möller E, Tobiasregistret, Stockholm: Personlig information 2000.
12. Netcord WEB site <http://www.msz.uni-duesseldorf.de/NETCORD/Welcome.html>
13. Rocha V, Cornish J, Sievers EL, Filipovich A, Locatelli F, et al. Comparison of outcomes of unrelated bone marrow and umbilical cord blood transplants in children with acute leukemia. *Blood* 2001;(10): 2962-2971.
14. van Rood JJ. Bone Marrow Donors Worldwide, WEB site <http://www.bmdw.org/>. Annual Report 1999. RC Leiden: Drukkerij Groen BV, 2000.
15. Rubinstein P, Stevens CE. Placental blood for bone marrow replacement: The New York Blood Center's program and clinical results. *Baillieres Best Pract Res Clin Haematol* 2000;13:565-84.
16. SBU-rapport: Benmärgstransplantation. Stockholm 1991.
17. Wahlin A (2000): Personligt meddelande
18. Wagner JE, Kernan NA, Steinbuch M, Broxmeyer HE, Gluckman E. Allogenic sibling umbilical-cord-blood transplantation in children with malignant and non-malignant disease. *Lancet* 1995;343:214-219. European Blood- and MarrowTransplantation Registry WEB site <http://ebmt.clinicalresearch.nl/EBMTNEW/4Registry/Promise.html>