

Kronikk

Klinisk bruk av hematopoetiske stamceller fra navlestrengsblod

En ekspertgruppe ved Senter for medisinsk metodevurdering (SMM) har vurdert foreliggende dokumentasjon for transplantasjon av hematopoetiske stamceller fra navlestrengsblod. Totalt 17 studier ble inkludert som dokumentasjonsgrunnlag i den systematiske litteraturoversikten. Det er ikke publisert resultater av autolog transplantasjon av stamceller fra navlestrengsblod. Retrospektive studier tyder på at den kliniske effekten av allogene transplantasjoner med stamceller fra navlestrengsblod, i hvert fall hos barn, er likeverdig med allogene transplantasjoner av stamceller fra beinmarg og perifert blod. Litteraturgjennomgangen demonstrerer et behov for prospektive studier med sammenlikning av transplantasjon av stamceller fra navlestrengsblod og perifert blod/beinmarg.

Anita Lyngstadaas

anita.lyngstadaas@kunnskapssenteret.no

Anne Husebakk

Steinar Funderud

Lorentz Brinch

Senter for medisinsk metodevurdering

SINTEF Unimed

Postboks 124 Blindern

0314 Oslo

Transplantasjon av hematopoetiske stamceller fra navlestrengsblod er en alternativ metode til transplantasjon av hematopoetiske stamceller fra beinmarg og perifert blod. Mens transplantasjon av stamceller fra beinmarg og perifert blod er etablerte behandlingsmetoder, er stamceller fra navlestrengsblod først og fremst et tilbud til pasienter der givere av stamceller fra beinmarg og perifert blod ikke kan identifiseres blant familiemedlemmer eller i registre. Metoden er forsøkt benyttet ved en rekke indikasjoner, både maligne og ikke-maligne sykdommer (e-tab 1).

Høsting av stamceller fra navlestrengsblod for eventuell nedfrysing og langtidsoppbevaring utføres umiddelbart etter fødselen av et fullbåren, friskt barn. I dag finnes det på verdensbasis lagret >100 000 enheter navlestrengsblod i allment tilgjengelige biobanker organisert i nettverket Netcord (1–3). Enkelte biobanker har spesifikt lagret navlestrengsblod høstet fra søsken i familier med sykdommer der allogen transplantasjon av hematopoetiske stamceller fra beinmarg og perifert blod allerede er et etablert behandlingstilbud (4).

Private firmaer som tilbyr gravide par nedfrysing av sitt nyfødte barns stamceller fra navlestrengsblod, er etablert i flere vestlige og asiatiske land. De private biobankene forbeholder enheten av navlestrengsblod til den enkelte giver eller nære familie (autolog eller familiær bruk). Familiene bærer selv kostnadene for høsting og oppbevaring av navlestrengsblodstamcellene.

Det er usikkerhet i fagmiljø og forvaltning omkring den kliniske nytteverdien av allogene og autologe transplantasjoner av navlestrengsblod, navlestrengsblodets holdbarhet ved langtidsoppbevaring i fryser, og om det er hensiktsmessig å etablere en

norsk biobank i offentlig eller privat regi. I tillegg til medisinsk-faglige spørsmål berører høsting og lagring av navlestrengsblod etiske, juridiske, organisatoriske og økonomiske problemstillinger. Dette var grunnlaget for at Helsedepartementet anmodet Senter for medisinsk metodevurdering (SMM) om å utarbeide en rapport på ovenfornevnte problemstillinger.

Materiale og metode

Den systematiske og kritiske litteraturgjennomgangen og påfølgende vurderinger av etiske og sosiale, organisatoriske og økonomiske aspekter ble utført i tråd med etablerte, internasjonale metodevurderingsprinsipper (5, 6). Totalt 17 retrospektive studier av middels kvalitet, tre kohortstudier (7–9) og 14 pasientserier (10–23), ble inkludert som dokumentasjonsgrunnlag i metodevurderingen (e-tab 2).

Autologe transplantasjoner

Litteraturgjennomgangen har ikke identifisert kliniske studier eller kasusrapporter som omhandler autolog transplantasjon av stamceller fra navlestrengsblod. Erfaringer med autologe transplantasjoner av navlestrengsblod er imidlertid beskrevet i noen enkeltstående tilfeller i mediene (24).

Navlestrengsblod blir ikke regelmessig høstet og kryopreservert fra alle nyfødte. Skulle det oppstå behov for stamcelletransplantasjon, har de færreste en «personlig» enhet av navlestrengsblod lagret. Giverne av navlestrengsblod i offentlig tilgjengelige biobanker har ikke eiendomsrett til enheten som er lagret. Enheten av navlestrengsblod kan utleveres til enhver pasient som trenger allogen stamcelletransplantasjon. Dersom enheten fremdeles foreligger i biobanken, er imidlertid sjansen stor for at eget navlestrengsblod vil bli identifisert som vevstypelig enhet ved søk i registre. Behandling med eget navlestrengsblod krever imidlertid at stamcellene ikke er affisert av den sykdom de er ment å behandle. Beregninger beheftet med stor usikkerhet antyder at et nyfødt barn som får sitt navlestrengsblod høstet og oppbevart, har 0,005 % risiko for å trenge (egne) stamceller til behandling av sykdom i fremtiden (25).

Ettersom høsting og nedfrysing med tanke på autolog bruk allerede foregår i utlandet i et visst omfang, forventes studier som publiserer resultater etter autologe trans-

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

plantasjoner med stamceller fra navlestrengsblod innen få år.

Allogene transplantasjoner

Resultater fra allogene transplantasjoner av stamceller fra navlestrengsblod foreligger fra anslagsvis 1 600 barn og 400 voksne pasienter.

To registerstudier rapporterer resultater fra til sammen 1 400 pasienter (12, 19). Mens publiserte resultater for barn foreligger for både beslektede og ubeslektede givere, er transplantasjon av navlestrengsblod hos voksne nesten bare rapportert for ubeslektede givere.

Transplantasjon hos barn med familiegiver

En kohortstudie som sammenliknet transplantasjon av stamceller fra navlestrengsblod med stamceller fra beinmarg fra vevstypeidentisk søsken, viser tre års overlevelse på 86 % versus 84 % ved ikke-maligne blodsykdommer og 46 % versus 55 % ved maligne sykdommer hos de transplanterte barna (8).

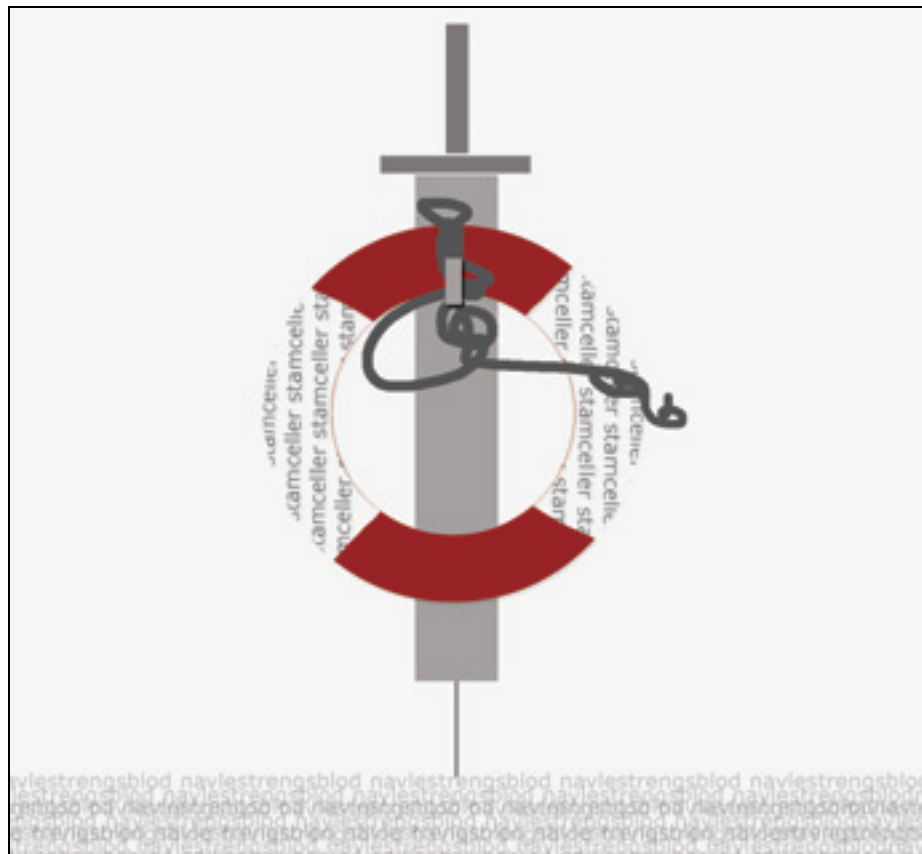
I flere pasientserier er resultater etter transplantasjoner av navlestrengsblod til barn med vevstypelik søskengiver sammenholdt med transplantasjon av blod- eller beinmargsstamceller med familiegiver. Studiene indikerer likeverdige resultater hos barn med malign blodsykdom (i hovedsak akutt leukemi), ikke-maligne blodsykdommer (eksempelvis talassemi og sigdcelleanemi), alvorlig beinmargssvikt og andre arvelige sykdommer (10–12, 15, 16, 21).

Litteratgjennomgangen indikerer at transplantasjon av navlestrengsblod til barn er likeverdig med transplantasjon av stamceller fra perifert blod og beinmarg i situasjoner med vevstypelik familiegiver.

Transplantasjon hos barn med ubeslektet giver

To kohortstudier har sammenliknet resultater hos barn transplantert med stamceller fra navlestrengsblod eller beinmarg fra ubeslektet giver (7, 9). Den ene, med 99 pasienter, viser noe lavere to års overlevelse ved bruk av navlestrengsblod (35 %) versus beinmarg (49 %) hos barn med akutt leukemi (9). Den andre kohortstudien som er betydelig mindre og omfatter flere sykdomsgrupper, viser ingen signifikant forskjell mellom gruppene som sammenliknes (7).

En stor pasientserie (12) viser bedre to års hendelsesfri overlevelse ved ikke-maligne arvelige sykdommer (51 %) sammenliknet med maligne blodsykdommer (36 %) og sykdommer med beinmargssvikt (36 %), og dårlige resultater hos pasienter med akutt leukemi med høy risiko for tilbakefall (under 10 % to års hendelsesfri overle-



Illustrasjon Marianne Loraas

velse). Disse resultatene er sammenliknbare med resultater fra transplantasjoner hos barn med blod- eller beinmargsstamceller fra ubeslektet giver.

Øvrige pasientserier indikerer at transplantasjon av stamceller fra navlestrengsblod er likeverdig med transplantasjon med stamceller fra blod- eller beinmarg fra ubeslektet giver (10, 11, 13, 15, 17–19, 22, 23).

Litteratgjennomgangen indikerer at transplantasjon av barn med navlestrengsblod fra ubeslektet giver gir dårligere resultat enn ved bruk av familiegiver. Funnet gjenspeiler trolig høyere grad av vevstypeuforlikelighet i navlestrengsproduktet. De kliniske resultater er imidlertid sammenfallende med blod- eller beinmargstransplantasjoner der giver er ubeslektet i sammenliknbare pasientgrupper. Transplantasjon med navlestrengsblod fra ubeslektet giver er således en alternativ metode til transplantasjon med blod- eller beinmargsstamceller i situasjoner der barn ikke har familiegiver og en akseptabel metode der vevstypelik giver av stamceller ikke foreligger i giverregistre.

Transplantasjon hos voksne med ubeslektet giver

Transplantasjon med navlestrengsblod fra ubeslektet giver til voksne er belyst i to pasientserier av rimelig størrelse, men med

relativt kort observasjonstid (12, 14). Den største pasientserien som omfatter transplantasjon av pasienter med maligne blodsykdommer, rapporterer en 27 % overlevelse etter et år (12). Den andre pasientserien rapporterer overlevelse og hendelsesfri overlevelse for pasienter både med maligne og ikke-maligne sykdommer samlet etter 22 måneder til henholdsvis 28 % og 26 % (14).

De inkluderte pasientserier indikerer at resultater etter transplantasjon av navlestrengsblod fra ubeslektet giver til voksne gir dårligere resultat enn tilsvarende transplantasjoner av navlestrengsblod til barn (11, 12, 14, 20, 22). Sammenholdt med transplantasjon med blod- eller beinmargsstamceller fra ubeslektet giver til voksne, er de kliniske resultatene etter navlestrengstransplantasjoner også generelt dårligere. Funnet gjenspeiler trolig at transplantasjoner av navlestrengsblod oftere er utført ved høyere grad av vevstypeuforlikelighet og at antall stamceller som er tilført pasienten, ikke er tilstrekkelig.

Litteratgjennomgangen indikerer at navlestrengsblodtransplantasjon fra ubeslektet giver til voksne bare er akseptabel metode i situasjoner der – familiegiver eller vevstypelik giver av stamceller fra beinmarg/perifert blod ikke (raskt nok) kan identifiseres og klargjøres fra giverregistre

- navlestrengsproduktet har et tilstrekkelig antall stamceller
- behandlingen gir en rimelig sjanse for helbredelse

Overlevelse og komplikasjoner

Samlet sett, til tross for svakheter ved retrospektiv studiedesign, tyder de publiserte studiene på at transplantasjoner med stamceller fra navlestrengsblod versus fra beinmarg og perifert blod har omtrent likeverdig klinisk effekt ved sammenliknbar vevstypeforlikelighet, i hvert fall hos barn.

Navlestrengsblodtransplantasjoner er beheftet med de samme komplikasjoner og bivirkninger som transplantasjoner fra andre kilder. Et vellykket transplantasjonsresultat avhenger av at transplantatet slår rot og produserer normale blodceller (engraftment).

Manglende engraftment og tap av transplantat

Manglende varig engraftment er den mest alvorlige komplikasjonen, ettersom pasienten vil dø som følge av beinmargssvikt. Ettersom volumet og dermed antall celler/stamceller per enhet navlestrengsblod er begrenset, er risikoen for manglende varig engraftment hos personer som veier mer enn 30 kg større enn ved transplantasjon av stamceller fra andre kilder.

Sammenliknende studier viser at etter allo-gene transplantasjoner med navlestrengsblod fungerer stamcellene hos barn 80–89 %, mens dette etter transplantasjon med beinmarg eller perifert blod oppnås hos 90–98 % av pasientene (7–9). I to pasientserier som omfatter transplantasjon av navlestrengsblod til voksne fra ubeslektet giver, blir de transplanterte stamcellene funksjonelle hos henholdsvis 81 % og 90 % av pasientene (12, 14).

Hyppigere tap av transplantat ved bruk av navlestrengsblod enn ved beinmarg eller perifere blodstamceller, reflekterer sannsynligvis at lavere antall stamceller er tilført pasienten, og at transplantasjonene er utført ved større grad av vevstypeforlikelighet.

Transplantat-mot-vert-sykdom

Transplantat-mot-vert-sykdom skyldes at T-lymfocytene i transplantatet angriper pasienten. Både akutt og kronisk transplantat-mot-vert-sykdom gir komplikasjoner som gulsott, diaré og infeksjoner, og kan ha et dødelig forløp som følge av organskade, immunsvikt med kompliserende infeksjoner og toksisitet av den behandling som er nødvendig. Stamceller fra navlestrengsblod har immunologiske egenskaper som gir mindre risiko for transplantat-mot-vert-sykdom. Dermed kan transplantasjoner med navlestrengsblod utføres ved høyere grad av vevstypeforlikelighet mellom

giver og mottaker enn ved transplantasjoner med blod- eller beinmargsstamceller. Dette nedfører at man hurtigere kan finne en akseptabel giver for transplantasjon av stamceller fra navlestrengsblod enn fra beinmarg eller perifert blod.

De inkluderte studiene indikerer at forekomsten av alvorlig akutt eller kronisk transplantat-mot-vert-sykdom er lavere ved bruk av navlestrengsblod enn ved bruk av stamceller fra blod eller beinmarg med tilsvarende grad av vevstypeforlikelighet.

Holdbarhet og utbytte

Det finnes ingen publikasjoner som rapporterer hva som er lengste forsvarlige oppbevaringstid i nedfrost tilstand av navlestrengsblod med hensyn til opprettholdt klinisk effekt. Det vil enda gå mer enn 40 år før vi med sikkerhet kan si om en enhet med navlestrengsblod kan oppbevares og brukes i løpet av et livsløp.

En publikasjon belyser problemstillingen ved å undersøke kvaliteten på navlestrengsblodet etter lagring i fryser med hensyn til utbytte av celler, viabilitet og klonogen kapasitet (26). Resultatene viste et mediant celletap på 20 % og at stamceller som hadde vært lagret i 15 år hadde beholdt sitt klonogene potensial.

Utbytte per enhet navlestrengsblod vil i de fleste tilfeller være for lite til å kunne beinmargskonstituere en voksen person (27). Forsøk på dyrking og ekspansjon av stamceller fra navlestrengsblod i kultur har hittil ikke vært vellykket. Mottakergruppen for navlestrengsblodtransplantasjoner i dag er således først og fremst barn (< 30 kg).

Norsk praksis

I Norge er det utført en transplantasjon med stamceller fra navlestrengsblod, men høsting og nedfrysing utføres 2–3 ganger per år med tanke på eventuell donasjon til familimedlem med ikke-malign sykdom (først og fremst β -talassemi og Fanconis anemi).

Dersom man legger til grunn at omtrent 20 % av pasientene som trenger stamcelletransplantasjon ikke finner egnet giver av beinmarg/perifert blod i familie eller registre innen rimelig tid, vil antall potensielle kandidater til allogene navlestrengs-transplantasjoner i Norge være omtrent ti per år, hvorav 2–4 erfaringsmessig vil være barn. Så langt har man imidlertid lyktes med å finne giver av stamceller fra beinmarg/perifert blod til alle aktuelle pasienter. Norge har gjennom det internasjonale samarbeidet og Netcord tilgang til navlestrengsblod fra ubeslektet giver.

Det synes på nåværende tidspunkt ikke å være medisinsk behov for å opprette egne nasjonale biobanker med navlestrengsblod

med tanke på transplantasjon fra ubeslektet giver, da dette ikke vil øke muligheten for å finne en egnet giver i vesentlig grad. Navlestrengsblod inneholder andre viktige stamcelletyper, for eksempel mesenkymale stamceller. Innsamling og nedfrysing av navlestrengsblod vil kunne bli aktuelt dersom mesenkymale stamceller fra navlestrengsblod viser seg å ha kliniske og praktiske fortrinn i forhold til mesenkymale stamceller fra beinmarg og blod.

I Norge har det vært tatt initiativ til etablering av en privat navlestrengsblodbiobank (28). Vi mener at slik virksomhet bør være under offentlig kontroll.

Konklusjon

Kliniske erfaringer med autologe transplantasjoner med navlestrengsblod er ikke publisert. Allogen stamcelletransplantasjon med navlestrengsblod fra familiegiver til barn ser ut til å være likeverdig med transplantasjoner med blod- og beinmargsstamceller med samme vevstypeforlikelighet. Allogen stamcelletransplantasjon med navlestrengsblod fra ubeslektet giver kan være et alternativ til transplantasjon med blod- eller beinmargsstamceller hos barn der det ikke kan identifiseres en akseptabel giver av blod- eller beinmargsstamceller innen rimelig tid. Transplantasjon av navlestrengsblod hos voksne begrenses av antall stamceller i produktene. Forekomsten av transplantat-mot-vert-sykdom synes å være lavere ved allogene transplantasjoner med navlestrengsblod enn ved allogene transplantasjoner av blod- og beinmargsstamceller med tilsvarende grad av vevstypeforlikelighet. Det foreligger ingen studier som avklarer øvre grense for holdbarheten av navlestrengsblod i nedfrost tilstand, men navlestrengsblod har vært klinisk brukt etter å ha vært nedfrost i opptil ti år med akseptabelt resultat.

e-tab 1 og e-tab 2 finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Litteratur

1. Barker JN, Wagner JE. Umbilical cord blood transplantation: current state of the art. *Curr Opin Oncol* 2002; 14: 160–4.
2. Bone Marrow Donors Worldwide. www.bmdw.org (6.7.2004.)
3. The European Cord Blood Bank. www.kmsz.uni-duesseldorf.de/NETCORD/Welcome.html (6.7.2004.)
4. Reed W, Smith R, Dekovic F et al. Comprehensive banking of sibling donor cord blood for children with malignant and nonmalignant disease. *Blood* 2003; 101: 351–7.
5. Sintef. Medisinsk metodevurdering. En innføring. www.sintef.no/smm (6.7.2004.)
6. Terapeutisk bruk av hematopoietiske stamceller fra navlestrengsblod. SMM-rapport nr. 4/2003. Oslo: Senter for medisinsk metodevurdering, 2003. www.sintef.no/smm (6.7.2004.)
7. Barker JN, Davies SM, DeFor T et al. Survival after transplantation of unrelated donor umbilical cord blood is comparable to that of human leukocyte antigen-matched unrelated donor bone marrow: results of a matched-pair analysis. *Blood* 2001; 97: 2957–61.

8. Rocha V, Wagner JE jr., Sobocinski KA et al. Graft-versus-host disease in children who have received a cord-blood or bone marrow transplant from an HLA-identical sibling. Eurocord and International Bone Marrow Transplant Registry Working Committee on Alternative Donor and Stem Cell Sources. *N Engl J Med* 2000; 342: 1846–54.
9. Rocha V, Cornish J, Sievers EL et al. Comparison of outcomes of unrelated bone marrow and umbilical cord blood transplants in children with acute leukemia. *Blood* 2001; 97: 2962–71.
10. Badell SI, Olive OT, Madero LL et al. *An Esp Pediatr* 2000; 53: 513–9.
11. Gluckman E, Rocha V, Boyer-Chammard A et al. Outcome of cord-blood transplantation from related and unrelated donors. Eurocord Transplant Group and the European Blood and Marrow Transplantation Group. *N Engl J Med* 1997; 337: 373–81.
12. Gluckman E. Current status of umbilical cord blood hematopoietic stem cell transplantation. *Exp Hematol* 2000; 28: 1197–205.
13. Kurtzberg J, Laughlin M, Graham ML et al. Placental blood as a source of hematopoietic stem cells for transplantation into unrelated recipients. *N Engl J Med* 1996; 335: 157–66.
14. Laughlin MJ, Barker J, Bambach B et al. Hematopoietic engraftment and survival in adult recipients of umbilical-cord blood from unrelated donors. *N Engl J Med* 2001; 344: 1815–22.
15. Locatelli F, Rocha V, Chastang C et al. Factors associated with outcome after cord blood transplantation in children with acute leukemia. Eurocord-Cord Blood Transplant Group. *Blood* 1999; 93: 3662–71.
16. Locatelli F, Rocha V, Reed W et al. Related umbilical cord blood transplantation in patients with thalassemia and sickle cell disease. *Blood* 2003; 101: 2117–43.
17. Ohnuma K, Isoyama K, Ikuta K et al. Cord blood transplantation from HLA-mismatched unrelated donors as a treatment for children with haematological malignancies. *Br J Haematol* 2001; 112: 981–7.
18. Rubinstein P, Carrier C, Scaradavou A et al. Outcomes among 562 recipients of placental-blood transplants from unrelated donors. *N Engl J Med* 1998; 339: 1565–77.
19. Rubinstein P, Stevens CE. Placental blood for bone marrow replacement: the New York Blood Center's program and clinical results. *Baillieres Clin Haematol* 2000; 13: 565–84.
20. Sanz GF, Saavedra S, Planelles D et al. Standardized, unrelated donor cord blood transplantation in adults with hematologic malignancies. *Blood* 2001; 98: 2332–8.
21. Wagner JE, Kernan NA, Steinbuch M et al. Allogeneic sibling umbilical-cord-blood transplantation in children with malignant and non-malignant disease. *Lancet* 1995; 346: 214–9.
22. Wagner JE, Barker JN, DeFor TE et al. Transplantation of unrelated donor umbilical cord blood in 102 patients with malignant and nonmalignant diseases: influence of CD34 cell dose and HLA disparity on treatment-related mortality and survival. *Blood* 2002; 100: 1611–8.
23. Yu LC, Wall DA, Sandler E et al. Unrelated cord blood transplant experience by the pediatric blood and marrow transplant consortium. *Pediatr Hematol Oncol* 2001; 18: 235–45.
24. Allen-Mills T. Parents bank baby blood for stem cells cures. *The Sunday Times* 28.4.2002.
25. Annas GJ. Waste and longing—the legal status of placental-blood banking. *N Engl J Med* 1999; 340: 1521–4.
26. Kobylka P, Ivanyi P, Breur-Vriesendorp BS. Preservation of immunological and colony-forming capacities of long-term (15 years) cryopreserved cord blood cells. *Transplantation* 1998; 65: 1275–8.
27. Jones J, Stevens CE, Rubinstein P et al. Obstetric predictors of placental/umbilical cord blood volume for transplantation. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 503–9.
28. Cryo-Save Nordic. www.biolante.no (6.7.2004).