

in the human heart and the effects of spinal cord stimulation on pacing-induced angina pectoris. *Cardiology* 1998; 89: 170-7.

37. Mannheimer C, Eliasson T, Augustinsson LE, Blomstrand C, Emanuelsson H, Larsson S et al. Electrical stimulation versus coronary artery bypass surgery in severe angina pectoris: the ESBY study. *Circulation* 1998; 97: 1157-63.

En fullständig referenslista kan erhållas från Henrik Norrsell, Multidisciplinärt smärtcentrum, medicinska kliniken, Sahlgrenska Universitetssjukhuset Östra, 416 85 Göteborg.

Summary

Current perspectives on spinal cord stimulation in the treatment of angina pectoris

Henrik Norrsell, Tore Eliasson, Lars-Erik Augustinsson, Clas Mannheimer

Läkartidningen 1999; 96: 1430-7

Spinal cord stimulation has been used to treat intractable angina pectoris since 1985 with good results. Several studies have shown the treatment to yield both anti-anginal and anti-ischaemic effects. The mechanisms underlying these effects have been investigated in a number of studies, but remain unclear. In a recent randomised prospective study, where spinal cord stimulation was compared to coronary artery bypass surgery, both treatments yielded adequate relief of symptoms, and there was no subgroup difference in this respect. The article consists in a review of current trends in this field.

Correspondence: Dr Henrik Norrsell, Multidisciplinary Pain Centre, Sahlgrenska Universitetssjukhuset Östra, SE-416 85 Göteborg, Sweden. E-mail: henrik.norrsell@invmed.gu.se

Navelsträngsblod från icke besläktad givare

Alternativ till benmärgstransplantation

Två svenska barn med recidiverande akut leukemi har genomgått stamcellstransplantation med navelsträngsblod. Blodet erhöles från blodbank i New York respektive Milano. Med detta förfarande erbjuds barn, som saknar konventionell benmärgsgivare, en alternativ väg för varaktig bot mot sjukdomen. Behandlingsmetoden väcker frågan om behovet av en navelsträngsblodbank inom landet.

Det finns idag flera alternativ till benmärg som stamcellskälla. Under senaste decenniet har användning av perifera blodets tillväxtfaktorstimulerade hematopoetiska stamceller tillkommit, först som stöd vid högdoskemoterapi – så kallad autolog transplantation – och numera även för allogent bruk.

En källa som är betydligt mer ovanlig är navelsträngsblodets stamceller som erbjuds barn som saknar konventionell benmärgsgivare ett alternativ för transplantation och varaktig bot av sjukdomen. Som kuriosum torde nämnas att navelsträngsblod attraherade läkare i kinesisk medicin redan på 1590-talet och användes enligt ett dåtida dokument [Cao Lu Xian, Beijing, 1997, pers medd] för humant bruk som ögon-droppar. Den biologiska grunden lades bland annat av H Broxmeyer och hans forskargrupp [1] med påvisande av riklig förekomst av hematopoetiska stamceller i navelsträngsblod, vilket första gången 1988 kom till klinisk användning [2] i stället för allogen benmärgstransplantation.

E Gluckman och medarbetare genomförde i Paris en lyckad transplantation med navelsträngsblod som insamlades vid födelsen från ett syskon till ett barn med Fanconis anemi. I Norden har åtta transplantationer rapporterats från Finland, utförda sedan 1994 [3]. Världen över har navelsträngsblod som stamcellskälla för klinisk transplantation från syskon eller frivilliga givare kommit över 1 000 patienter tillgodo [4, 5]. De allra flesta transplantationer

Författare

ALBERT N BÉKÁSSY

överläkare, sektionen för barnonkologi-hematologi, Barn- och ungdomscentrum

BENGT SALLERFORS

överläkare, hematologisektionen, medicinkliniken

PETER BJÖRK

ST-läkare, blodcentralen

THOR ANDREAS ALVEGÅRD

docent, överläkare, onkologiska kliniken; samtliga blod- och märgtransplantationsgruppen, Universitetssjukhuset i Lund

MATS BENGTOSSON

överläkare, klinisk immunologi

KRISTINA CARLSON

avdelningsläkare, medicinkliniken

GUDMAR LÖNNERHOLM

docent, överläkare, Akademiska Barnsjukhuset

BENGT SIMONSSON

docent, överläkare, medicinkliniken; samtliga även blod- och märgtransplantationsgruppen, Akademiska sjukhuset, Uppsala.

har gjorts under de tre senaste åren, varav hälften i Europa. Med denna rapport presenterar vi de, enligt vår känedom, första två barn i Sverige som transplanterats med navelsträngsblod från en icke besläktad givare.

Första fallet behandlades i Lund

En 11-årig gosse insjuknade i akut myelomonocytleukemi (AMMoL M4) i december 1996. Remission uppnåddes trögt i februari 1997 efter två kemoterapiblock enligt det nordiska barn-AML-(akut myeloisk leukemi)-protokollet. Han erhöles därefter tre konsolideringskurer och skördades vid två tillfällen på autolog benmärg. Eftersom ingen syskongivare fanns, genomfördes i maj 1997 en autolog benmärgstransplantation (ABMT) efter förbehandling med farmakologiskt styrd högdos av busulfan, 16 mg/kg, och cyklofosamid, 200

ANNONS

mg/kg. Partiell hematologisk rekonstitution uppnåddes, men efterförloppet komplicerades av en JK-virusassocierad hemorragisk cystit. Hematologiskt recidiv av leukemin diagnostiserades i november 1997, och en andra komplett remission uppnåddes i januari 1998 med fludarabin-, ara-C- och idarubicin-baserad kemoterapi, enligt det tyska BFM-AML-recidivprotokollet. Samma cytotostatikakur upprepades i konsoliderande syfte och resulterade i en dysplastisk benmärgsbild med pancytopeni.

Parallellt med reinduktionsbehandlingen pågick sökning efter en icke-besläktad givare, och en lämplig enhet navelsträngsblod identifierades på »New York Blood Center». Det förelåg två HLA klass-II-olikheter på HLA-DR-lokus samt blodgruppsskillnad, men den var för patienten bästa givaralternativet. Enheten innehöll vid infrysningen i flytande kväve $1,8 \times 10^7$ /kg kärnförande celler respektive $3,4 \times 10^4$ /kg CFU-GM (colony forming units, granulocyte-monocyte assay).

Förbehandlingen (konditionering) bestod i fraktionerad helkroppsbestrålning, fTBI 850 cGy, fördelad på fem fraktioner på 170 cGy två gånger dagligen (från dag -9 till dag -7), fludarabin, 30 mg/m², i fyra på varandra följande dygn (från dag -6 till dag -3) och melfalan 140 mg/m² dag -2. Hästderiverat ATG (antitymocytglobulin) och metylprednisolon i sex doser gavs i enlighet med Eurocordprotokollet [7]. Profylax mot transplantat mot värdreaktion gavs med kontinuerlig intravenös infusion av ciklosporin, från dag -1, i dosen 3 mg/kg, tillsammans med högdossteroider från dag +5 i successivt minskande doser.

Infusion utan komplikationer

Efter tining och resuspension fick patienten den 12 mars 1998 en intravenös infusion av det icke-besläktade navelsträngsblodet som då späts till 160 ml. Infusionen genomfördes utan några komplikationer. Kvalitetskontrollen visade ett cellinnehåll på $1,5 \times 10^7$ /kg kärnförande celler motsvarande $0,3 \times 10^4$ /kg CFU-GM, respektive 5×10^4 CD34⁺/kg. Pojken var redan vid inläggningen för transplantation pancytopen och vårdades skyddsisolerad under närmare åtta veckor.

Feber >39°C uppträdde efter transplantationen i märgsviktfasen under 12 vård dagar. I upprepade blododlingar växte dag 18 respektive dag 21 koagulasnegativa stafylokocker. Intravenös antibakteriell behandling gavs med kombinationer av ceftazidim, meropenem och vankomycin under sammanlagt 43 dagar och empirisk svampbehandling med liposomalt amfotericin-B under sammanlagt 28 dagar. Cirka 10

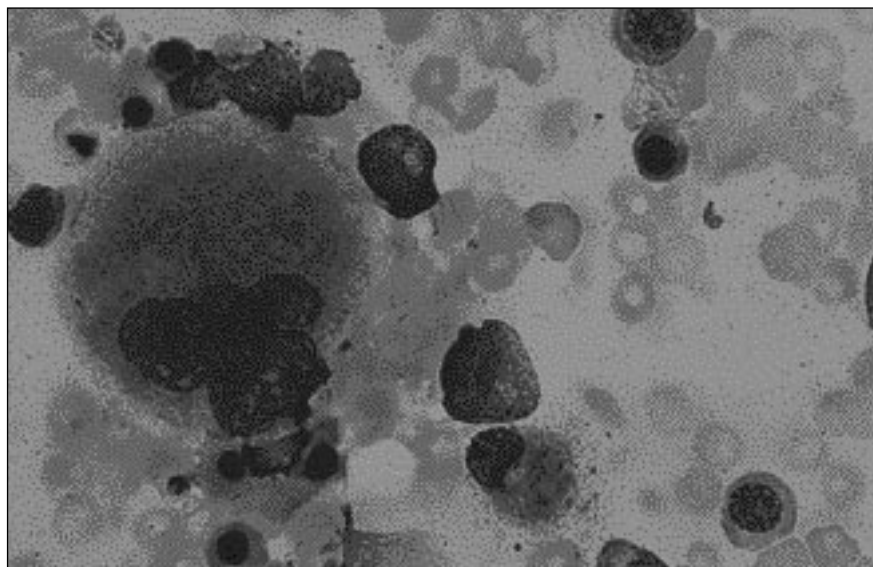


FOTO: GERD HÄGGBOM, BENMÄRGSLAB, HEMATOLOGSEKTIONEN, LUND

Figur 1. Normal benmärgsmorfologi, med samtliga poeser väl företrädda, hos den först beskrivna patienten sex veckor efter navelsträngsblodtransplantation.

dagar efter transplantationen hade patienten en övergående toxikodermi som temporärt föranledde ökning av steroiddosen. Tillförsel av gammaglobulin påbörjades efter fyra veckor föranledd av cytomegalovirus-reakivering (PCR-positiv) utan samtidig klinisk sjukdom.

Understöd krävdes med erythrocyter vid 8 tillfällen och trombocyter vid 31 tillfällen. Mukositproblemet föranledde total parenteral nutrition under sammanlagt 30 dygn. Stigande perifer blodvärden med granulocyter >0,5 respektive $>1,0 \times 10^9$ /l uppnåddes 38 respektive 41 dagar efter transplantationen, och patienten kunde skrivas ut efter sammanlagt 55 vård dagar för fortsatta polikliniska kontroller, fast fortfarande trombocyttransfusionskrävande, sannolikt på grund av cytomegalovirus-reakivering.

Benmärgsceller analyserade med molekylärgenetisk teknik visade övertygande anslag med givarceller 6 respektive 12 veckor efter transplantationen, och morfologiskt förelåg normal cellularitet med alla poeser företrädda utan någon blastökning (Figur 1). Försök till oral tillförsel av ciklosporin fick på grund av Clostridium difficile-orsakad diarré temporärt bytas mot kontinuerlig intravenös behandling vilken kunde ges i hemmet med pump.

Övergående klinisk grad 2 av akut transplantat mot värdreaktion, med hud- och tarmengagemang, utvecklades 8 veckor efter transplantationen. Tillfällig ökning av steroider kombinerad med azatioprim och optimering av ciklosporinkoncentrationen räckte till för att förhindra progress av transplantat mot värdreaktionen. Herpes simplex- och cytomegalovirus-reakivering med tarm-, lever- och lungengagemang krävde emellertid ytterligare sjukhusvård med parenteral aciklovir- respektive ganciklovirbe-

handling. Lobär pneumoni med sviktande andningsfunktion framtvängde 10 dagars respiratorbehandling, och patienten avled i multiorgansvikt dag 96 efter transplantationen, utan tecken på leukemi och utan kliniskt signifikant transplantat mot värdreaktion.

Fall två i Uppsala

Den andra patienten var en 6,5 år gammal pojke. Han var född i vecka 29, och respiratorbehandlades neonatalt på grund av omogen lunga samt hade öppetstående ductus arteriosus, vilken slöts spontant.

Akut lymfoblastleukemi, ALL, av pre-B-cellstypen och bedömd som standardrisk diagnostiserades i juni 1995. Kombinerat benmärgs- och CNS-recidiv konstaterades i november 1997 under pågående oralt underhåll enligt det nordiska ALL-protokollet. Kompletta andra remission uppnåddes i februari 1998 efter reinduktion enligt det tyska BFM-ALL-recidivprotokollet. Någon lämplig familjegivare fanns inte, och sökning av obesläktad givare resulterade i en potentiell matchande navelsträngsblodenhets som identifierades i navelsträngsblodbanken i Milano. Vid konfirmerande vävtypning med högupplösande DNA-teknik fann man inga skillnader på klass-I-HLA-antigener, medan klass-II-antigenerna mellan givare och patient skilde sig på ett DR-antigen samt på båda DQ- och DP-antigenerna.

Som konditionering gavs hästderiverat ATG (från och med dag -6 till och med dag -2) och 120 mg cyklofosamid fördelat över två dagar (från och med dag -4 till och med dag -3) efterföljt av 1 260 cGy fTBI (från dag -9 till dag -6) fördelat på 6 fraktioner på 210 cGy två

Tabell I. Immunologiska olikheter mellan adult blod och navelsträngsblod (sammanställd från referenserna 9–11).

	Adult blod	Navelsträngsblod
T-cellernas »naivitet»	CD45R0>CD45RA CD45RA producerar IL-2	CD45RA >CD45R0 CD45RA ingen IL-2-produktion
Cytotoxiska T-celler	Grunduttryck av perforinet	Inget uttryck av perforinet
Effekten av serum	Förstärker mitogenspecifik T-cellsproliferation Förstärker IL-2-specifik CTLL-2-celltillväxt	Ingen effekt på mitogenspecifik T-cellsproliferation Ingen effekt på IL-2-specifik CTLL-2-celltillväxt
NK(natural killer)-funktionen	CD57 uttrycks K562-mördarcellsaktivitet Infrysningen reducerar aktiviteten IL-2R α -kedjan uttrycks Aktiveras av IL-2, IL-12 och IL-15	CD57 uttrycks ej Reducerad K562-mördarcellsaktivitet Infrysningen ökar aktiviteten Reducerat uttryck av IL-2R α -kedjan Aktiveras av IL-2, IL-12 och IL-15

gångar dagligen. Behandling med ciklosporin som profylax mot transplanterat mot värd-reaktion inleddes dag -1 och gavs tillsammans med 3 doser metotrexat (dag +2, +4 och +8). Transplantationen med navelsträngsblodenheten från Milano utfördes den 19 mars 1998 enligt samma metod som beskrivits för den första patienten. Dosen av infunderade kärnförande celler var $3,7 \times 10^7$ kärnförande celler/kg motsvarande CFU-GM $1,2 \times 10^4$ /kg, och mängden CD34⁺-celler var 14×10^4 /kg.

Dag +14 noterades en febertopp på 39°C. Blododling tagen i samband med temperaturstegringen visade växt av koagulasnegativa stafylokocker i två flaskor. CRP var dock inte över 10 i samband med episoden och patienten förblev feberfri under vårdtiden. Parenteral nutrition gavs under 11 dagar utan lever- eller njurpåverkan. Anslag av granulocyter $>0,5 \times 10^9$ /l noterades dag +24, och trombocyter $>20 \times 10^9$ /l dag +30. Patienten kunde skrivas hem dag +30 för fortsatta polikliniska kontroller. Erythrocyter transfunderades vid fem tillfällen och trombocyter vid åtta tillfällen. Övergående akut transplanterat mot värd-reaktion grad I med hudengagemang uppträdde dag +33. Leukemi-recidiv konstaterades dag +137 med generell lymfkörtelförstoring, hepatosplenomegali och leukocytos 29×10^9 /l, varefter palliativ terapi inleddes.

Eurocord – samordnat kliniskt projekt och forskningsprojekt

Eurocord bildades 1994 som ett europeiskt samordnat kliniskt projekt och forskningsprojekt i syfte att främja grundforskning, navelsträngsblodinsamling och långtidsförvaring för klinisk transplantationsverksamhet [6]. Initiativtagaren var professor Eliane Gluckman från Paris. Denna arbetsgrupp håller årliga sammankomster i Annecy. Ett kliniskt protokoll för obesläktad navelsträngsblodtransplantation tillkom 1997, vilket modifierades tre gånger och tillämpades för patient 1 [7].

Ekonomiska, etiska och legala

aspekter av navelsträngsbloddonation i Europa är oreglerade och skiljer sig länderna emellan. Likaså gäller skilda rutiner och varierande medicinsk praxis vid transplantation. Eurocord strävar efter gemensam lagstiftning företrädesvis inom EU för att lösa kontroversen kring donationsrutinerna. Man har antagit gemensamma regler för insamlat navelsträngsblod beträffande kvalitetsbedömning, vävnadstypning och tillvägagångsstrategier för bakteriologisk respektive viral kontroll, och uppföljning av mödrar och barn [8].

Navelsträngsblod som stamcellskälla

Man har mycket tidigt förstått att navelsträngsblodets stamceller har unika hematopoetiska och immunologiska egenskaper som främst beror på T-cellernas »naivitet» [9-11]. I Tabell I redogörs för immunologiska olikheter jämfört med vuxnas förmåga att producera såväl hematopoetiska cytokiner som lymfokiner. T-cellernas förmåga att reagera mot främmande celler (allorepons) är oftast nedsatt, medan NK(natural killer)-cellsfunktionen tycks vara normal eller till och med ökad. Intensiv forskning pågår kring hematopoetisk och immunologisk rekonstitution i syfte att få en inblick i mekanismer kring T-cellstoleransen.

Möjliga fördelar med att använda navelsträngsblod jämfört med andra stamcellskällor anses bland annat vara mindre risk för transplanterat mot värd-reaktion [3-5, 8, 12], mindre risk att överföra smittsamma sjukdomar, framförallt cytomegalovirus [9-12], ökad tillgänglighet med möjlighet att snabbt kunna transplantera [13], eliminerad risk för givare [1-7] och ökad tillgång till lämplig givare för etniska minoriteter [13].

Den eventuellt mindre risken för transplanterat mot värd-reaktion har man velat tillskriva den omogna stamcellskällan, som ger teoretiska förutsättningar för en ökad möjlighet att kunna transplantera genom den så kallade biologiska barriären. Den kan omsättas i en an-

vändning av inte helt HLA-matchade stamceller [3-5, 9]. Erfarenhetsmässigt vet man att förekomst av transplanterat mot värd-reaktion ej kan definieras på HLA-allelernas nivå [10]. Att barnens immunsystem skulle fungera mer »omoget» har man inte kunnat styrka genom en lägre halt av alloreaktiva celler.

I syfte att få svar på frågan huruvida transplantationer med navelsträngsblod är gynnsammare än konventionell benmärg och/eller perifera blodets stamceller, pågår en internationell fall-kontroll-studie med obesläktade givare. Ett stort och mödosamt arbete återstår tills man definierar graden av »tillåten» oförenlighet (mismatch).

Nackdelar med användning av navelsträngsblod kontra benmärg eller perifera stamceller är framförallt en fördröjd hematopoetisk rekonstitution, med långsammare återkomst av både myelopoies och trombopoies. Därmed ökar risken för infektioner och blödningar. Med lägre incidens av transplanterat mot värd-reaktion kan man möjligen spekulera i mindre transplanterat mot leukemi-effekt. Något stöd för farhågor om ökad risk för återfall i leukemi har hittillsvarande resultat inte givit [5].

Det finns med navelsträngsblod inte heller någon möjlighet till immunmodulering med givarlymfocytinfusionen. Somliga register tillåter att man återigen vänder sig till en obesläktad benmärgsgivare med förfrågan om en påse perifert blod innehållande framför allt lymfocyter. Manövern med immunmodulering genom givarlymfocytinfusionen har tillkommit under det senaste decenniet, som ett sätt att åstadkomma nästföljande remission i de fall grundsjukdomen recidiverat efter transplantationen. Detta går sålunda ej med navelsträngsblodet, på grund av att givaren – den växande individen – måste förbli okänd och oåtkomlig för recipienten.

För- och nackdelar med navelsträngsblod

Några av fördelarna och även nackdelarna med användningen av navel-

ANNONS

ANNONS

strängsblod som hematopoetisk stamcellskälla illustreras av våra fallbeskrivningar. Båda patienterna hade en relativt långsam återkomst av normal hematopoes. Genomgående finns denna observation rapporterad från andra transplantationscentrum. Tiden till ett värde för granulocyter $>0,5 \times 10^9/l$, men framförallt till trombocyttransfusionsfrihet, är oftast längre vid navelsträngsblodtransplantation än vid benmärgstransplantation.

Celldosen i navelsträngsblodet har betydelse för transplantationsrelaterad mortalitet. Eurocord anger i multivariat analys av sitt material att tvåårsöverlevnad främst beror på möjligheten att åstadkomma stamcellsanslag. Anslag brukar man kunna erhålla med så lite kärnförande celler som $1,0 \times 10^7/kg$ [2, 3-5, 9]. En nackdel med navelsträngsblodet är dess ofta låga cellhalt vilket medför begränsningar i möjligheterna att rekonstituera även vuxna patienter. Ex vivo-expansion och amplifiering av den hematopoetiska cellhalten i navelsträngsblodet kan vara en möjlighet att lösa detta problem. Nyligen rapporterades fyra patienter från Denver, Colorado, med en kroppsvikt mellan 59 och 116 kg, vilkas hematopoes framgångsrikt återställdes, mellan dag +21 och dag +34, med stamceller från navelsträngsblod som expanderades ex vivo/in vitro [14].

Förekomst av högre transplantat mot värd-reaktion än grad 2 är lägre än förväntat. Grad 4 förekommer enbart undantagsvis [2-5]. Huruvida detta beror på antalet infunderade »naiva» T-celler är ej känt. Förekomst av oförenlighet för mer än två lokus rapporteras i cirka 40 procent av obesläktade navelsträngsblodtransplantationer. För att få reda på huruvida oförenlighet för mer än två HLA-antigener är acceptabel, krävs fortsatt noggrann datainsamling och analys. Vår erfarenhet, av två fall, visar att trots ett flertal HLA klass-II-skillnader mellan givare och mottagare, utvecklades inte mer än grad 2 av akut transplantat mot värd-reaktion.

Insamling och långtidsförvaring

Insamling kan ske för två olika ändamål: antingen som riktat potentiellt transplantat till ett behövande syskon eller som led i uppbyggnaden av en bank av nedfrysta navelsträngsblodenheter. Insamling erbjuds mödrar som beräknas nedkomma med ett helsyskon till en barnpatient som lider av en sjukdom som potentiellt kan behandlas med stamcellstransplantation. Tillvaratagande av navelsträngsblod på klinisk indikation sker för närvarande enbart i Lund (Forskningsetiska kommitténs medgivande LU 116-910513) och Upp-

sala. En spekulativ futuristisk indikation är användning av dessa stamceller för korrektiv genmanipulation av vissa medfödda sjukdomar.

Insamling av blodet från placentan är, i vana händer, ett tämligen enkelt förfarande och sker utan någon som helst risk för det nyfödda barnet. Navelsträngen kanyleras under aseptiska betingelser efter avnavlingen av det fullgångna och friska nyfödda barnet. Genom ett stort navelsträngskärl, företrädesvis en ven, tillvaratas den mängd blod, varierande mellan 40 och 240 ml, som annars vanligen spolats i vasken. Ett slutet system med kanylering är att föredra framför direkt mjölkning ur navelsträngen, på grund av risken för bakteriell kontamination. Proceduren med insamling av blod sker under fritt flöde i en för ändamålet förberedd blodpåse med ACD-lösning och kan genomföras antingen med placentan kvar in utero eller efter dess utförskaffande.

Nedfrysning av blodet inom tolv timmar är önskvärt. Omhändertagandet omfattar bestämning av blodgruppstillhörighet, antal kärnförande celler och molekyllär HLA-typning. Rutinmässigt utförs bakteriologisk sterilitetskontroll och virusserologi. Volymreduktion till 20–25 ml behövs både av av utrymmesskäl och för att minska potentiell risk för hemoglobinuri vid transplantation av hemolyserade röda blodkroppar. Halten av kärnförande celler är avgörande för enhetens kvalitet.

Mödrar som ställer upp för navelsträngsblodgivning genomgår en rigorös hälsokontroll under graviditeten och följs upp till sex månader efter förlösningen, främst avseende virusinfektioner (cytomegalovirus, Epstein-Barrvirus, hepatitvirus och HIV). Psykomotorutveckling av det nyfödda barnet skall också ha bedömts som normal ända upp till sex månaders ålder innan enheten kan släppas fri från banken för klinisk användning i en obesläktad givar-situation.

Navelsträngsblodbanksbehövs det i Sverige?

Det finns idag drygt 5,5 miljoner presumtiva givare att tillgå i olika internationella benmärgsgivarregister [16]. Navelsträngsblodbanks har vuxit fram som ett värdefullt komplement till givarpanelen och förvarar uppskattningsvis 20 000–50 000 frysta enheter från friska, anonyma givare världen över. Största enskilda centrum med cirka 10 000 infrysta och fullt kontrollerade navelsträngsblodenheter är New Yorks blodbank. Nästan lika många enheter finns i Netcord, en elektroniskt sammankopplad navelsträngsblodbank från Düsseldorf, Milano och Barcelona [17]. Man kan (efter auktorisation) söka på

Internet i denna Europas största enskilda navelsträngsblodbank, som uppdateras dagligen.

Våra nordiska grannar håller också på med uppbyggnad av navelsträngsblodbanks. Riita Kekomäki och »Finska Röda Korsets Blodtjänst» i Helsingfors har målsättningen att nå 5 000 enheter på fem år [18]. Peter Ebbesen i Århus förfogar redan över 1 500 fullt typade enheter [19].

Icke kommersiella navelsträngsblodbanks i Europa finns i till exempel Amsterdam, Besançon, Bratislava, Leiden, Leuven, Liège, London, Mannheim, Nijmegen, Paris, Prag, Rom och Warszawa. Det spekuleras i att man skulle kunna erbjuda givare åt praktiskt taget samtliga behövande, om man accepterade navelsträngsblod med en oförenlighet på en till två lokus. För att nå denna målsättning beräknas ytterligare 20 000 komplett typade navelsträngsblodenheter behöva tillkomma [13]. Samordningsinsatser mellan de nu befintliga navelsträngsblodbankserna måste intensifieras för att fullt ut kunna nyttja dessa ökade möjligheter.

Någon storskalig insamling av navelsträngsblod i Sverige kan ej påräknas förrän kapitalkostnader för en navelsträngsblodbank och medel för drift finns avsatta.

Självkostnadspriset för en kryopreserverad enhet uppskattas till omkring 1 000 US-dollar [13]. Utifrån de samlade erfarenheterna från befintliga navelsträngsblodbanks beräknas åtgången av navelsträngsblodenhetererna för klinisk transplantation ligga på cirka 3–5 procent av samtliga enheter årligen. Priset har därför approximativt satts till cirka 15 000 US-dollar per enhet. Med denna kalkyl – som gäller såväl de europeiska som de etablerade, icke kommersiella enheterna i USA – skall man nå målsättningen att navelsträngsblodbanks blir ekonomiskt självförsörjande enheter [13, 19]. Med detta pris blir ändå navelsträngsblod som stamcellskälla avsevärt billigare än benmärg från givarpanelen vid transplantation.

Svårt välja mellan benmärg och navelsträngsblod

Användning av navelsträngsblod som stamcellskälla är okontroversiell om man inte kan hitta en lämplig besläktad eller obesläktad benmärgsgivare. Det blir ett betydligt svårare val om sökning i benmärgsregister visar flera potentiella benmärgsgivare. För vissa patientgrupper blir en förkortad väntetid att föredra, exempelvis vid överhängande risk för leukemirecidiv eller allvarliga infektioner, och då kan sökning i navelsträngsblodbanks nedbringa tiden, från att sökning initieras till genomförd transplantation, från cirka fyra månader,

vilket är genomsnittlig tid för sökning i benmärgsregister, till enstaka veckor [13]. Tidsvinst genereras av att navelsträngsblodenheten är färdigtypad och finns nedfryst i flytande kväve tillgänglig för direkt användning.

Sammanfattningsvis utgör navelsträngsblodet ett värdefullt komplement som stamcellskälla och möjliggör allogen stamcellstransplantation som en livräddande behandling av barn som eljest saknar lämplig givare. Vi tycker att det är dags att aktualisera frågan om skapandet av en navelsträngsblodbank inom landet. Den skulle bli ett svenskt bidrag till det internationella samarbete som vi redan nu drar fördel av.

Referenser

1. 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 U S A* 1989; 86: 3828-32.
2. Gluckman E, Broxmeyer HE, Auerbach AD, Friedman HS, Douglas GW, Devergie A et al. Hematopoietic reconstitution in a patient with Fanconi's anemia by means of umbilical cord blood from an HLA-identical sibling. *N Engl J Med* 1989; 321: 1174-8.
3. Vetteranta K, Hovi L, Pihkala UM. Placental blood stem cell transplantations in Finland [abstract]. Reykjavik: NOPHO, 1998.
4. Rocha V, Chastang CI, Garnier F, Gluckman E. Results of related and unrelated cord blood transplants. An analysis of Eurocord registry [abstract]. 3rd Eurocord transplant concerted action workshop, Fondation Marcel Mérieux Conference Center, Annecy, France, May 18-20, 1998: <http://www.cbtcg.com/28.htm>
5. Rubinstein P, Carrier C, Scaradavou A, Kurtzberg J, Adamson J, Migliaccio AR et al. Outcomes among 562 recipients of placental-blood transplants from unrelated donors. *N Engl J Med* 1998; 339: 1565-77.
6. EUROCORD, European concerted action BIOMED II - BMH4-CT96-0833: <http://www.cbtcg.com/eurogb.htm>
7. Gluckman E, on behalf of Eurocord. Protocol for unrelated cord blood transplant. Paris: Eurocord Registry, 1997: <http://www.cbtcg.com/>
8. Contreras M. Accreditation and certification for cord blood banking, 3rd Eurocord Transplant Concerted Action Workshop, Fondation Marcel Mérieux Conference Center, Annecy, France, May 18-20, 1998: <http://www.cbtcg.com/28.htm>
9. Cairo MS, Wagner JE. Placental and/or umbilical cord blood: an alternative source of hematopoietic stem cell for transplantation. *Blood* 1997; 90: 4665-78.
10. Madrigal JA, Cohen SBA, Gluckman E, Charron DJ. Does cord blood transplantation result in lower graft-versus-host disease? It takes more than two to tango. *Hum Immunol* 1997; 56: 1-5.
11. Chalmers IMH, Janossy G, Contreras M, Navarrete C. Intracellular cytokine profile of cord and adult blood lymphocytes. *Blood* 1998; 92: 11-8.
12. Mitchell S, Cairo S, Wagner J. Placental and/or umbilical cord blood: An alternative source of hematopoietic stem cell for transplantation. *Blood* 1997; 90: 4665-78.
13. Van Rood JJ, Rubinstein P, Oudshoorn M, Gluckman E, Grazia-Roncarolo M, Hovs J

et al. Round table discussion. 2nd Eurocord transplant concerted action workshop, Fondation Marcel Mérieux Conference Center, Annecy, France, May 8-10, 1997.

14. McNiece IK, Shpall EJ. Transplantation of leukemia patients receiving high dose chemotherapy with ex vivo expanded cord blood cells [abstract]. 3rd Eurocord transplant concerted action workshop, Fondation Marcel Mérieux Conference Center, Annecy, France, May 18-20, 1998: <http://www.cbtcg.com/28.htm>
15. Gian VG, Moreb JS, Abdel-Mageed A, Weeks FM, Scornick JC, Wingard JR. Successful salvage using mismatched umbilical cord blood transplant in an adult with recurrent AML failing autologous peripheral blood progenitor cell transplant: a case history and review. *Bone Marrow Transplant* 1998; 21: 1197-200.
16. Bone Marrow Donors Worldwide (last update Feb 2nd 1999): <http://bmdw.leidenuniv.nl/>
17. Netcord: <http://www.kmsz.uni-duesseldorf.de/NETCORD/Welcome.html>
18. Teramo K, Kekomäki R. Correlation between CD34 absolute counts and CFU-GM colonies in cord blood, ISHAGE meeting 1998, P107. *J Hematother* 1998; 7: 293.
19. Ebbesen P, Moestrup JK, Iversen ML, Laugesen J. A Danish pilot study of population-based cord blood sampling. *Bone Marrow Transplant* 1997; 20: 90-1.

Summary

Unrelated mismatch umbilical cord blood transplantation; Alternative to bone marrow transplantation

Albert N Békássy, Bengt Sallerfors, Peter Björk, Thor Andreas Alvegård, Mats Bengtsson, Kristina Carlson, Gudmar Lönnherholm, Bengt Simonsson

Läkartidningen 1999; 96: 1437-44

Unrelated umbilical cord blood (UCB) as a source of haematopoietic stem/progenitor cells has been used for the first time in Sweden for allografting two boys (6 and 11½ years old) with acute leukaemia in complete remission. Double class-II HLA-mismatch UCB units, from the Milan and New York cord blood banks, respectively, were used. Pre-transplant preparation consisted in fractionated total body irradiation in both cases, followed by cytoreductive high-dose cyclophosphamide for the 6-year-old with acute lymphocytic leukaemia (ALL) and fludarabine-melphalan for the 11½-year-old with acute non-lymphocytic leukaemia (ANLL). Despite delayed haematopoietic re-recovery (probably due to HLA disparity) or reactivated cytomegalovirus infection in one boy, the immediate post-graft course was uneventful and extramedullary toxicity mild in both cases. Only transient acute graft-versus-host disease occurred, and complete donor chimerism was confirmed. Unfortunately, the outcome was unfavourable in both cases, the ANLL patient succumbing on day 96 due to pneumonia followed by multiorgan failure, and the ALL patient on day 140 due to combined medullary and central nervous system relapse. Although UCB transplantation needs further evaluation, it may contribute substantially to successful salvage procedures. Thus the introduction of cord blood banking in Sweden merits consideration.

Correspondence: Dr. Albert N Békássy, Senior Consultant, Dept of Paediatrics, Universitetssjukhuset i Lund, SE-221 85 Lund, Sweden.

LITTERÄRA LÄKARE

En bok om
FRANÇOIS RABELAIS
TOBIAS SMOLLETT
JEAN PAUL MARAT
EMIL AARESTRUP
ARTHUR CONAN DOYLE
ANTON TJECHOV
WILLIAM SOMERSET
MAUGHAM
ALFRED DÖBLIN
GOTTFRIED BENN
MICHAEL BULGAKOV
LOUIS-FERDINAND CÉLINE
WALKER PERCY
GERHARD VESCOVI
RICHARD SELZER
NAWAL EL SAADAWI
OLIVER SACKS
CLAES ANDERSSON
PAAL-HELGE HAUGEN
EVA STRÖM

LARS-ERIK BÖTTIGER har under många år intresserat sig för läkare vars litterära insatser gjort dem kända i vida kretsar. Ett resultat av detta är de uppskattade författarporträtt han skrivit i *Läkartidningen* och som nu – inklusive en utförlig översikt över den svenska läkarprofessionen – finns samlade i en rikt illustrerad bok på 176 sidor. Han vill med den visa att det i alla tider funnits läkare som sett helheten – och haft förmåga att uttrycka den i ord.

LITTERÄRA LÄKARE kostar 160 kronor och kan beställas med kupongen nedan.

Beställer härmed

..... ex Litterära Läkare

.....
Namn

.....
Adress

.....
Postnummer/Postadress

Insändes till *Läkartidningen*,
Box 5603, 114 86 Stockholm

Märk gärna kuvertet
”Litterära Läkare”

Beställning per fax:
08-20 76 19