



Aalto-yliopisto
Kemian tekniikan
korkeakoulu

Kemian tekniikan korkeakoulu
Kemian tekniikan koulutusohjelma

Mari Saarinen

ISTUKKAVERIYKSIKÖIDEN KERÄYS JA HYÖDYNTÄMINEN

**Diplomityö, joka on jätetty opinnäytteenä tarkastettavaksi diplomi-
insinöörin tutkintoa varten Espoossa 30.6.2016.**

Valvoja

Professori Katrina Nordström

Ohjaaja

DI Olli Natri

Tekijä Mari Saarinen

Työn nimi Istukkaveriyksiköiden keräys ja hyödyntäminen

Laitos Biotekniikan ja kemian tekniikan laitos

Professuuri Mikrobiologia

Professuurikoodi Kem-30

Työn valvoja Professori Katrina Nordström

Työn ohjaaja(t)/Työn tarkastaja(t) DI Olli Natri

Päivämäärä 30.6.2016

Sivumäärä 67

Kieli suomi

Tiivistelmä

Veren kantasoluja sisältäviä kantasolusiirteitä käytetään esimerkiksi leukemian hoidossa. Veren kantasoluja kutsutaan hematopoeettisiksi kantasoluiksi. Tavallisimmin kantasolusiirre on peräisin vapaaehtoisen luovuttajan luuytimestä tai verenkierrosta kerätyistä kantasoluista. Synnytyksen yhteydessä istukasta voidaan kerätä istukkaverta, joka sisältää runsaasti hematopoeettisia kantasoluja. Kerättyä istukkaverta kutsutaan istukkaveriyksiköksi ja sitä voidaan käyttää kantasolusiirteenä. Istukkaveripankit vastaavat istukkaveriyksiköiden säilyttämisestä ja hyödyntämisestä.

Työn tavoitteena oli selvittää istukkaveriyksiköiden keräystä ja hyödyntämistä maailmanlaajuisesti sekä perehtyä istukkaveripankkitoimintaan Euroopassa. Työssä oltiin erityisesti kiinnostuneita Suomen istukkaveripankkitoiminnasta. Työ toteutettiin haastattelututkimuksena, jossa haastateltavina oli kaksi Suomen Veripalvelun asiantuntijaa. Haastattelututkimuksen tavoitteena oli myös syventää kirjallisuusosiossa esitettyä teoriaa. Tähän liittyen pyrittiin muun muassa selvittämään istukkaveriyksiköiden etuja ja rajoitteita verrattaessa muihin kantasolujen keräysmenetelmiin. Haastattelututkimuksen kysymykset perustuivat pääasiassa työtä varten tilattuun raporttiin, jossa oli esitetty maailmanlaajuisesti tilastoja istukkaveriyksiköiden keräyksestä ja hyödyntämisestä.

Työssä selvisi, että istukkaveriyksiköt kuuluvat vaihtoehtoisiin kantasolusiirteisiin. Istukkaverisiirteiden lisäksi vaihtoehtoisiin siirteisiin kuuluvat sellaiset vapaaehtoisilta luovuttajilta peräisin olevat siirteet, jotka eivät ole täysin yhteensopivia kudossopivuudeltaan. Lisäksi vaihtoehtoisiin siirteisiin kuuluvat haploidenttiset siirteet, jotka ovat potilaan sukulaiselta peräisin olevia puoliksi yhteensopivia siirteitä ja joita voidaan muokata sopiviksi. Vaihtoehtoisia siirteitä tarvitaan sellaisille potilaille, joille ei löydy täysin yhteensopivaa verenkierrosta tai luuytimestä kerättävää kantasolusiirrettä. Huomioitavaa on se, ettei istukkaveriyksikköä pidetä ensisijaisena siirteenä, vaikka se olisi kudossopivuudeltaan täysin yhteensopiva.

Istukkaveriyksiköitä käytetään yhä vaihtoehtoisina kantasolusiirteinä, mutta niiden keräys ja hyödyntäminen kantasolusiirroissa näyttäisi viime vuosina tasaantuneen tai jopa vähentyneen. Istukkaveriyksiköiden etuina ovat niiden löyhemmät kudossopivuusvaatimukset, mutta huonona puolena on esimerkiksi siirteiden vastaanottavan potilaan suurempi infektioriski. Tulevaisuudessa on mahdollista, että haploidenttiset kantasolusiirteet tulevat yleistymään, koska niillä on monia etuja istukkaverisiirteisiin verrattaessa. Haploidenttinen siirre on yleensä helppo löytää ja potilaan infektioriski on pienempi.

Euroopassa toimii useita yksityisiä istukkaveripankkeja, jotka keräävät istukkaverta syntyneen lapsen omaan mahdolliseen tulevaan tarpeeseen. Tässä työssä ilmeni kuitenkin, että yksityiseen istukkaveripankkitoimintaan liittyy useita ratkaisemattomia eettisiä kysymyksiä. Vanhemmat maksavat istukkaveren keräämisestä ja säilyttämisestä yksityiselle pankille, vaikka lääketieteellisesti ei ole mitään takeita siitä, että kyseiselle säilötylle istukkaverelle olisi yksilön kannalta merkittävää hyötyä mahdollisten myöhempien sairauksien ennaltaehkäisyssä tai hoidossa. Suomen viranomaiset eivät ole sallineet yksityisten istukkaveripankkien toimintaa maassa.

Avainsanat istukkaveriyksikkö, istukkaveripankki, hematopoeettiset kantasolut, kantasolusiirto

Author Mari Saarinen

Title of thesis Use and Collection of Cord Blood Units

Department Department of Biotechnology and Chemical technology

Professorship Microbiology

Code of professorship Kem-30

Thesis supervisor Professor Katrina Nordström

Thesis advisor(s) / Thesis examiner(s) M. Sc. Olli Natri

Date 30.6.2016

Number of pages 67

Language Finnish

Abstract

Blood stem cell transplantations are used for example to treat leukemia. Blood stem cells are called hematopoietic stem cells. Typically stem cells are taken from a donor's bone marrow or from circulating peripheral blood. It's possible to collect blood from cord when giving birth and this blood contains a large number of hematopoietic stem cells. Collected cord blood is called cord blood unit and it can be used in stem cell transplantation. Cord blood banks are responsible for storing and utilizing of cord blood units.

The purpose of this work is to examine the world wide collection and utilization of cord blood units and study how cord blood banks work in Europe. Two experts from Finnish Red Cross Blood Service were interviewed to achieve this and to deepen the theory presented in the literature section of the thesis. Special interest was placed on how cord blood banking works in Finland. The benefits and limitations of cord blood cell collection were compared to other stem cell collection methods. Questions, presented to the experts, were based on worldwide statistics of collection and utilization of cord blood cell units.

The findings of this thesis include the information that cord blood units are considered to represent alternate stem cell transplantation. In addition to cord blood cell unit, alternate stem cell transplantation includes such transplantations, which are not fully tissue compatible, known as haploidentical transplants. Haploidentical transplants are half matching transplants from a relative of the patient, and which can be made more compatible by some modifications. Alternate transplants are used for patients for whom fully compatible blood stem collected from bone marrow or peripheral blood is not available. On the other hand cord cell units are not considered as the primary transplant even if it's fully tissue compatible.

Cord blood units are being used as alternative stem cell transplants but the collection and utilization of these has remained at a steady level, or even reduced during the past few years. The benefits of cord blood transplants include lesser tissue compatibility requirements but the drawback is greater risk of infection of the patient. In the future it's possible that haploidentical transplants will be more common as these have several benefits compared to cord blood transplants including lesser risk of infection and better availability.

Several private cord blood banks exist in Europe which collect cord blood from a new born child to be used in the case of need. However, as has been shown in the present thesis, there are also ethical issues involved with private cord blood banking. Parents are funding the collection and storage of cord blood even if there is no medical evidence to show that the cord blood collected would be useful for the prevention or treatment of possible illnesses of the child later in life. Private cord blood banks are not allowed to conduct business in Finland due to Finnish authorities who have forbidden this.

Keywords cord blood unit, cord blood bank, hematopoietic stem cells, stem cell transplantation

Esipuhe

Haluan kiittää valvojaani professori Katrina Nordströmiä hänen ohjauksestaan ja neuvoistaan työn tekemisen aikana. Työn tutkimusosuus suoritettiin haastattelututkimuksena ja kiitän Veripalvelun Matti Korhosta ja Johanna Nystedtiä heidän osallistumisestaan haastatteluun.

Lisäksi kiitän perhettäni ja ystäviäni, jotka ovat olleet tukenani työn tekemisen ja opintojeni aikana.

Mari Saarinen

Helsingissä 30.6.2016

Sisällysluettelo

1	Johdanto	1
2	Kirjallisuusosio.....	3
2.1	Yleistä istukkaverestä ja sen keräämisestä	3
2.1.1	Istukkaveri	3
2.1.2	Istukkaveren keräys, käsittely ja säilytys	5
2.1.3	Istukkaveriyksikön HLA-kudossopivuusanalyysi	7
2.1.4	Edut ja rajoitteet muihin kantasolujen keräämismenetelmiin verrattaessa	8
2.2	Istukkaveripankkitoiminta	11
2.2.1	Yleisesti istukkaveripankkitoiminnasta	11
2.2.2	Euroopan veripalvelun istukkaveripankkitoiminta	13
2.2.3	Muu julkinen istukkaveripankkitoiminta Euroopassa.....	15
2.2.4	Yksityinen istukkaveripankkitoiminta Euroopassa.....	17
2.3	Lainsäädäntö ja akkreditointi.....	19
2.3.1	Kansainvälinen akkreditointi.....	19
2.3.2	Lainsäädäntö Euroopan unionissa	20
2.3.3	Kansallinen lainsäädäntö Suomessa	22
2.3.4	Lainsäädäntö Yhdysvalloissa	23
3	Tutkimusmenetelmät.....	25
3.1	Tutkimuksen tavoitteet.....	25
3.2	Yleistä tutkimusmenetelmistä	26
3.3	Haastattelututkimuksen toteuttaminen	26
3.4	Haastattelujen teemat	28
3.4.1	Istukkaveriyksiköiden merkitys kantasolusiirroissa	28
3.4.2	Istukkaveriyksiköiden potentiaalisuus ja kudossopivuus.....	31
3.4.3	Istukkaveripankkitoimintaan liittyvät haasteet	34
3.4.4	Istukkaveripankkitoiminta Euroopassa	36
4	Tulokset.....	39
4.1	Tuloksista yleisesti	39
4.2	Istukkaveriyksiköiden merkitys kantasolusiirroissa	39
4.2.1	Ensisijaiset ja vaihtoehtoiset kantasolusiirtojen menetelmät	39
4.2.2	Istukkaveriyksiköiden edut ja rajoitteet.....	40
4.2.3	Istukkaveriyksiköiden merkitys tulevaisuudessa	41
4.3	Istukkaveriyksiköiden potentiaalisuus ja kudossopivuus.....	41
4.3.1	Kantasolusiirteiden HLA-määritykset.....	41

4.3.2	Tumallisten solujen lukumäärä istukkaveriyksiköissä.....	43
4.4	Istukkaveripankkitoimintaan liittyvät haasteet	43
4.4.1	Istukkaveriyksiköiden prosessointi ja säilytys	43
4.4.2	Haasteet julkisessa istukkaveripankkitoiminnassa	44
4.4.3	Istukkaveripankkitoiminnan tilanne Suomessa	45
4.4.4	Kantasolujen tuotannosta.....	46
4.5	Istukkaveripankkitoiminta Euroopassa.....	47
4.5.1	Euroopan merkitys istukkaveripankkitoiminnassa	47
4.5.2	Yksityinen istukkaveripankkitoiminta	48
5	Tulosten tarkastelu	50
5.1	Istukkaveriyksiköiden merkitys kantasolusiirroissa	50
5.2	Istukkaveriyksiköiden potentiaalisuus ja kudossopivuus.....	51
5.3	Istukkaveripankkitoimintaan liittyvät haasteet	53
5.4	Istukkaveripankkitoiminta Euroopassa.....	55
6	Johtopäätökset ja pohdinta	57
7	Yhteenveto.....	60
	Lähdeluettelo	63

1 Johdanto

Kantasoluhoitoja voidaan käyttää useiden erilaisten sairauksien ennaltaehkäisyyn ja hoitoon kuten esimerkiksi leukemia ja oireyhtymät, joihin liittyy immuunipuolustuksen heikentynyt toiminta (Watt, 2011). Veren kantasoluja eli hematopoeettisia kantasoluja esiintyy istukan ja napanuoran sisältämissä verisuonissa. Kyseistä kantasolupitoista istukkaverta voidaan kerätä synnytyksen jälkeen talteen. (Meyer *et al.*, 2005) Vuonna 1988 suoritettiin ensimmäinen onnistunut istukkaveren hematopoeettisilla kantasoluilla toteutettu kantasolusiirto (Charron *et al.*, 2015b).

Istukkaveren keräystä, käsittelyä ja säilyttämistä toteuttavat istukkaveripankit. Istukkaveripankit voivat olla joko yksityisiä tai julkisia. Yksityiset pankit perivät toiminnastaan maksun ja keskittyvät yleensä vain perheensisäiseen istukkaveren talletustoimintaan. (Watt, 2011) Katsausartikkelissaan Sullivan (2008) mainitsee, että julkisten pankkien toiminta on yleensä voittoa tavoittelematonta. Julkisiin pankkeihin talletetut istukkaveriyksiköt ovat yleisesti käytettävissä kantasolusiirrettä tarvitseville potilaille (Meyer *et al.*, 2005).

Työn kirjallisuussosiossa tarkastellaan muun muassa sitä, millaisia yksityisiä ja julkisia istukkaveripankkeja toimii Euroopassa. Lisäksi selvitetään, millaisia standardeja liittyy istukkaveripankkien toimintaan. Tavoitteena on myös saada kokonaiskuva siitä, kuinka paljon istukkaverta eli istukkaveriyksikköjä kerätään ja käytetään sekä Euroopassa että muualla maailmassa. Tämä tieto toimii myös työn tutkimusmenetelmänä, koska sitä käytetään taustatietona tutkimusosiossa.

Työn tutkimusosuus toteutettiin haastattelututkimuksena, jossa haastateltavina oli kaksi Suomen Veripalvelun asiantuntijaa. Tavoitteena oli haastattelujen perusteella saada tietoa yleisesti istukkaveriyksiköiden keräyksestä ja hyödyntämisestä. Haastattelut pohjautuvat tietoihin istukkaveriyksiköiden keräyksestä ja käytöstä maailmanlaajuisesti vuonna 2014. Lisäksi käytössä oli joitain tilastoja, joiden perusteella

voitiin arvioida istukkaveriyksöiden hyödyntämisen kehittymistä vuoteen 2014 asti. Haastattelututkimus jakaantui neljään teemaan. Ensimmäinen oli istukkaveriyksöiden merkitys kantasolusiirtojen kannalta, toinen teema käsitteli istukkaveriyksöiden potentiaalisuutta ja kudossopivuutta, kolmantena teemana oli istukkaveripankkitoimintaan liittyvät haasteet ja neljäs teema liittyi istukkaveripankkitoimintaan Euroopassa.

Kolmannen ja neljännen teemaan yhteydessä käsiteltiin istukkaveripankkitoimintaa Suomessa. Tällä hetkellä Suomessa toimii yksi julkinen istukkaveripankki osana Suomen Veripalvelun toimintaa. Istukkaveripankki ei kuitenkaan enää kerää uusia istukkaveriyksöitä talteen. (Anon. X, 2016) Yhtenä tämän työn tavoitteena oli perehtyä Suomen Veripalvelun istukkaveripankkitoimintaan sekä pyrkiä selvittämään, minkä vuoksi uusien yksöiden keräys on lopetettu Suomessa. Lisäksi tavoitteena oli selvittää, kuinka paljon jo kerättyjä istukkaveriyksöitä käytetään. Suomessa väestöpohja on muuttumassa heterogeenisemmäksi etnisten ryhmien osuuden kasvaessa, minkä vuoksi tavoitteena oli selvittää, tuleeko istukkaveriyksöiden tarve ja käyttö tulevaisuudessa kasvamaan.

2 Kirjallisuusosio

2.1 Yleistä istukkaverestä ja sen keräämisestä

Tässä osiossa perehdytään istukkavereen ja sen sisältämiin hematopoeettisiin kantasoluihin (engl. hematopoietic stem cells, HSCs). Osiossa tarkastellaan lyhyesti sitä, kuinka istukkaverta kerätään, käsitellään ja säilytetään. Lopuksi esitellään istukkaverestä peräisin olevien kantasolusiirteiden etuja ja ongelmia verrattuna muilla menetelmillä kerättyihin kantasiirteisiin.

2.1.1 Istukkaveri

Istukkaverellä eli napaverellä (engl. cord blood, umbilical cord blood, placenta blood) tarkoitetaan verta, jota kerätään synnytyksen jälkeen istukasta (Meyer *et al.*, 2005) tai napanuorasta (Anon., 2002; Lackie, 2007). Sikiön verenkierto rajoittuu istukkaan (Haug *et al.*, 2007), joten napaveri tai istukkaveri on sikiössä kiertänyttä verta. Huomioitavaa kuitenkin on, että istukassa kiertää myös äidin veri erillään sikiön verenkierrosta (Haug *et al.*, 2007).

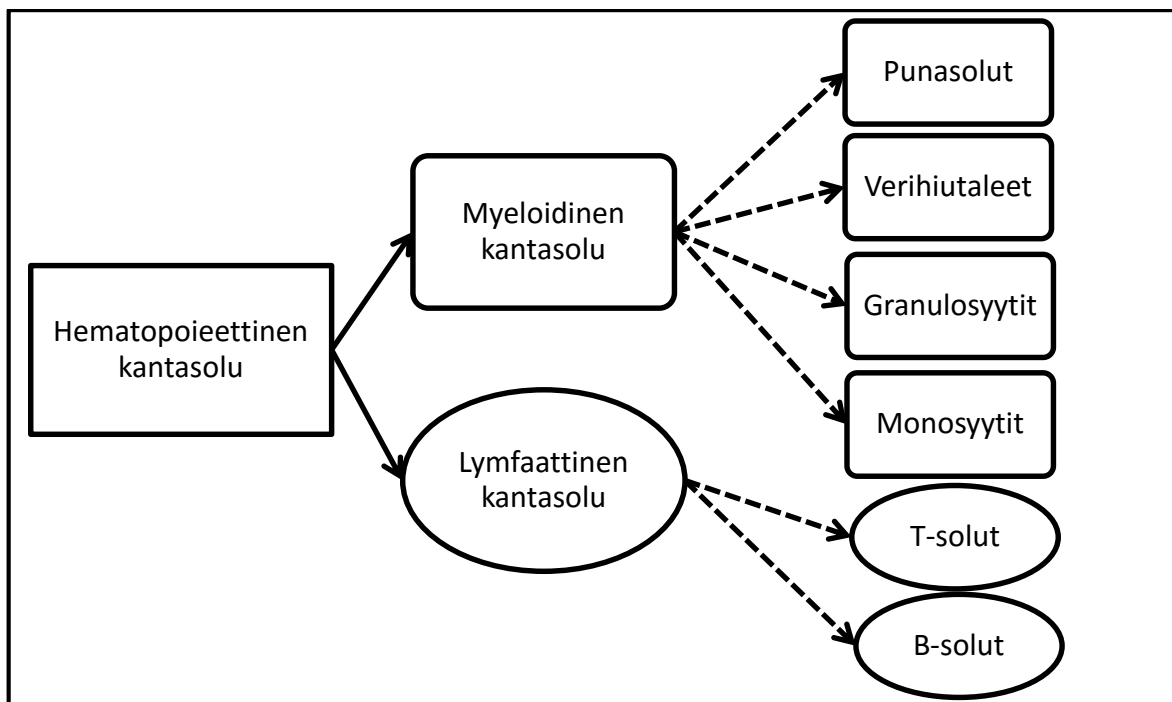
Sekä istukka- että napaveri -termit ovat käytössä suomenkielisissä artikkeleissa. Napaverellä viitataan yleensä synnytyksen jälkeen sikiöstä otettavaan laboratoriotutkimuksissa käytettävään verinäytteeseen (Anon., 2008; Anon. P, 2016). Istukkaveri-termi on taas yleisemmin käytössä silloin, kun tarkoitetaan sikiöstä synnytyksen jälkeen talteen kerättävää verta (Lohi *et al.*, 2013; Kekomäki, 2014). Lisäksi myös Suomen Veripalvelu sekä Fimea (Finnish medical agency, Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus) käyttävät termiä istukkaveri (Anon. F, 2016; Anon. X, 2016). Näin ollen tässä työssä on päädytty käyttämään istukkaveri-termiä.

Istukkaverta kerätään sen sisältämien veren kantasolujen vuoksi. Yleisesti kantasoluilla tarkoitetaan sellaisia soluja, jotka voivat erilaistua useamman kuin yhden solulinjan soluiksi (Marshak *et al.*, 2001; Heino ja Vuento, 2007). Istukkaveri sisältää runsaasti veren kantasoluja eli hematopoeettisia kantasoluja. Englanninkielisessä tieteellisessä

kirjallisuudessa veren kantasoluille käytetään myös nimitystä hematopoieettiset progenitorisolut (engl. hematopoietic progenitor cells, HPCs). (Meyer *et al.*, 2005)

Mesenkymaaliksi kantasoluiksi kutsutaan sellaisia aikuisen luuytimen kantasoluja, jotka eivät ole hematopoieettisia kantasoluja (Konoplyannikov *et al.*, 2010). On näyttöä siitä, että myös istukkaveri sisältäisi mesenkymaalisia kantasoluja (Meyer *et al.*, 2005). Mesenkymaalisten kantasolujen keräys suoritetaan yleensä istukkaveren sijaan napanuoran kudoksesta (engl. umbilical cord tissue) (Taghizadeh, 2013). Tämä johtuu muun muassa siitä, että muiden kuin hematopoieettisen kantasolujen esiintyminen verenkierrossa on hyvin vähäistä (Meyer *et al.*, 2005).

Verisolujen syntyä ja kehittymistä hematopoieettisista kantasoluista kutsutaan hematopoiesiksi (Jaitin *et al.*, 2015). Hematopoieettisista kantasoluista muodostuu aluksi sekä myeloidisia että lymfaattisia kantasoluja (Haug *et al.*, 2007). Myeloidisista kantasoluista kehittyy useita erilaisia progenitorisoluja (Marshak *et al.*, 2001), joista kehittyy punasoluja, verihiutaleita sekä valkosoluihin kuuluvia basofiilejä, eosinofiilejä, monosyyttejä ja neutrofiilejä. Basofiilit, eosinofiilit ja neutrofiilit luokitellaan granulocyteiksi eli jyväsoluiksi. Monosyytit kiertävät verenkierrossa ja siirtyessään kudoksiin niistä kypsyy makrofageja eli syöjäsoluja. (Haug *et al.*, 2007) Lymfaattisista kantasoluista muodostuu lymfosyyttien eli imusolujen esiasteita, joista taas kehittyy imusoluihin kuuluvia B- ja T-soluja eli B- ja T-lymfosyyttejä. (Anon., 2002; Haug *et al.*, 2007; Heino ja Vuento, 2007) Kuvassa 1 on esitetty verisolujen kehittyminen hematopoieettisesta kantasolusta.



Kuva 1. Verisolujen kehittyminen hematopoeettisesta kantasolusta.

2.1.2 Istukkaveren keräys, käsittely ja säilytys

Istukkaveri voidaan kerätä lapsen syntymän jälkeen joko ennen istukan irtoamista tai sen jälkeen. Kummassakin tapauksessa napanuora ensin steriloidaan ja sen jälkeen istukkaveri otetaan talteen napalaskimosta (Anon., 2002) neulan avulla. Veri säilytetään suljetussa pussissa, joka sisältää veren hyytymistä estävää antikoagulanttia. (Haspel ja Ballen, 2013; Meyer *et al.*, 2005) Kerätystä istukkaverestä voidaan poistaa plasmaa ja punasoluja, jolloin säilytettävät määrät ovat pienempiä ja siten vievät vähemmän säilytystilaa (Haspel ja Ballen, 2013).

Kerättyä istukkaverta kutsutaan istukkaveriyksiköksi (engl. cord blood unit, CBU) (Haspel ja Ballen, 2013). Myös keräyksen jälkeen säilytykseen päätynyttä istukkaverta kutsutaan istukkaveriyksiköksi. Termiä istukkaverisiirto (engl. cord blood transplantation, CBT) voidaan käyttää silloin, kun istukkaveriyksikköä käytetään veren kantasolujen siirrossa. (Charron *et al.*, 2015b) Fimea kutsuu sekä säilytyksessä olevaa että kliiniseen käyttöön tarkoitettua istukkaverta istukkaverisiirteeksi (Anon. X, 2016). Tässä työssä istukkaveriyksiköllä tarkoitetaan sekä kerättyä että säilytykseen otettua istukkaverta.

Istukkaverisiirteellä puolestaan tarkoitetaan istukkaverisiirtoon käytettävää istukkaveriyksikköä. Tyypillisesti kerätyn istukkaveren määrä ja siten istukkaveriyksikön tilavuus on noin 100 millilitraa. Istukkaveriyksiköt säilytetään jäädyttämällä. (Haspel ja Ballen, 2013)

Istukkaveriyksiköstä määritetään muun muassa tumallisten solujen kokonaismäärä (engl. total nucleated cells, TNC). Tumallisten solujen kokonaismäärä korreloi hyvin hematopoieettisten kantasolujen määrän kanssa, minkä vuoksi TNC:n määrittäminen on yleisesti hyväksytty menetelmä istukkaveriyksikön potentiaalisuuden arvioinnissa. (Scaradavou, 2015)

Hematopoieettiset kantasolut ilmentävät pinnallaan eli solun ulkopuolisissa rakenteissaan CD34-antigeeniä (Anon., 2010; Satterthwaite, 1992) ja ovat siten CD34-positiivisia soluja. Yleisesti CD-molekyyleillä (engl. cluster of differentiation molecules) tarkoitetaan sellaisia solujen pintarakenteita, jotka ovat ominaisia juuri tietyntyylisille soluille. CD-molekyyleillä on erilaisia tehtäviä, kuten antigeenien esittely immunipuolustukseen osallistuville soluille. CD34-molekyylien tehtävänä on osallistuminen solujen kiinnittymiseen. (Anon., 2010) Istukkaveriyksikön potentiaalisuutta voidaan arvioida määrittämällä toimintakykyisten CD34-positiivisten solujen lukumäärä (Scaradavou, 2015). Hematopoieettisista kantasoluista on etsitty myös muita solujen tunnistamiseen käyttökelpoisia pintarakenteita, mutta CD34-antigeeni on yhä yleisimmin käytetty rakenne kyseisten solujen määrittämisessä (Aroviita, 2005).

Istukkaveren keräyksen jälkeen äidin verelle suoritetaan erilaisiin viruksiin ja bakteereihin liittyvät laboratoriotutkimukset (Haspel ja Ballen, 2013). Esimerkiksi Euroopassa kaikilta luovuttajilta on tutkittava HIV, hepatiitti B ja C sekä syfilistä aiheuttava *Treponema pallidum*. Lisäksi luovuttajille suoritetaan tarvittaessa taustatietojen perusteella myös muita laboratoriotutkimuksia. (Komission direktiivi 2006/17/EY)

2.1.3 Istukkaveriyksikön HLA-kudossopivuusanalyysi

Kudostekijöiden yhteensopivuusanalyysi perustuu HLA-molekyylien (engl. human leukocyte antigen) luokitteluun ja vertailuun. HLA-molekyylien geenit ovat osa ihmisen MHC-aluetta (engl. major histocompatibility complex) ja HLA-molekyyliä esiintyy lähes kaikkien tumallisten solujen pinnalla. HLA-molekyylit esittelevät antigeenejä immuunipuolustukseen osallistuville soluille ja siten vaikuttavat elimistön immunologisiin vasteisiin. MHC-alue jaotellaan kolmeen luokkaan, joista kaksi sisältää HLA-molekyylien geenit. MHC luokka I sisältää HLA-molekyylien HLA-A, HLA-B ja HLA-C geenit. Luokka II taas sisältää kolme erilaista HLA-aluetta, joista jokaiseen alueeseen kuuluu useamman kuin yhden HLA-molekyylin geenit. Nämä kolme aluetta ovat HLA-DR, HLA-DP ja HLA-DQ. Jokaisella HLA-molekyylin geenillä on lukuisia alleeleja eli erilaisia geenivaihtoehtoja tai -variaatioita. Haplotyypillä tarkoitetaan sitä HLA-geenien joukkoa, jonka yksilö on perinyt toiselta vanhemmaltaan. (Charron *et al.*, 2015a) Yksilön genotyypin muodostaa kummaltakin vanhemmalta perityt haplotyypit (Svejgaard *et al.*, 1975).

HLA-kudossopivuusanalyysi voidaan suorittaa vertaamalla HLA-A, HLA-B ja HLA-DRB1 -molekyyliä. Tällöin istukkaveriyksikön ja kantasolusiirteen saavan potilaan välillä parhaimmillaan kuusi tutkittua tekijää kuudesta on yhteensopivia, jolloin yhteensopivuus olisi luokkaa 6/6. (Charron *et al.*, 2015a) Näiden HLA-molekyylien lisäksi voidaan vertailuun ottaa mukaan HLA-C -molekyyli. Tässä tapauksessa yhteensopivuus olisi parhaimmillaan luokkaa 8/8. (Anon. V, 2016) Kun HLA-yhteensopivuusanalyysissä tutkitaan kuusi tekijää (molekyylit HLA-A, -B ja -DRB1), sallitaan korkeintaan kaksi yhteensopimattomuutta. Tällöin yhteensopivuus olisi vähintään luokkaa 4/6. Kuitenkin harvoissa tapauksissa voidaan sallia kolme yhteensopimattomuutta, jolloin HLA-yhteensopivuus olisi luokkaa 3/6. Tutkittaessa kahdeksaa tekijää (molekyylit HLA-A, -B, -C ja -DRB1) voidaan sallia korkeintaan kolme yhteensopimattomuutta, jolloin yhteensopivuus olisi vähintään luokkaa 5/8. (Anon. V, 2016)

Taulukossa 1 on esitetty eri HLA-molekyylien tunnukset, mahdollinen HLA-alue sekä MHC-luokka, johon molekyylien geenit kuuluvat. Lisäksi taulukkoon on merkitty ne HLA-molekyylit, joiden geenivariaatiot yleensä huomioidaan istukkaveriyksikölle suoritettavassa kudossopivuusanalyysissä. (Charron *et al.*, 2015a)

Taulukko 1. MHC-luokat (engl. major histocompatibility complex), niihin kuuluvat HLA-alueet (engl. human leukocyte antigen) ja HLA-molekyylit sekä ne HLA-molekyylit, jotka ovat osana istukkaveriyksiköille suoritettavaa kudossopivuusanalyysiä.

MHC-luokka	HLA-alue	HLA-molekyylin tunnus	HLA-molekyyli osana kudossopivuusanalyysiä
I	-	HLA-A	kyllä
	-	HLA-B	kyllä
	-	HLA-C	kyllä/ei
II	HLA-DR	HLA-DRA	ei
		HLA-DRB1	kyllä/ei
		HLA-DRB3/-DRB4/-DRB5*	ei
	HLA-DP	HLA-DPA1	ei
		HLA-DPB1	ei
	HLA-DQ	HLA-DQA1	ei
		HLA-DQB1	ei

*HLA-molekyyli riippuu haplotyypistä.

2.1.4 Edut ja rajoitteet muihin kantasolujen keräämismenetelmiin verrattaessa

Kantasolusiirrettä tarvitseville potilaille käytetään yleisemmin luuytimestä peräisin olevaa kantasolusiirrettä kuin istukkaverisiirrettä (Anon. V, 2016), jolloin yksi mahdollisuus on kerätä kantasolut suoraan luovuttajan luuytimestä. Yleisimmin käytetään kuitenkin menetelmää, jossa luovuttajalle annetaan tiettyä kasvutekijää ja, jonka vaikutuksesta hematopoieettisia kantasoluja saadaan siirtymään luovuttajan luuytimestä verenkiertoon. Tällöin kantasolut siis kerätään verenkierrosta ja samalla luovuttajalle palautetaan muita veren soluja ja plasmaa. (Anon. G, 2016)

Kantasolujen keräämisellä istukkaverestä on kuitenkin useita etuja, kuten se että keräämismenetelmä on kivuton ja vaaraton luovuttajalle (Haspel ja Ballen, 2013; Vemuri *et al.*, 2011). Kantasolusiirroissa potilaalle ja kantasoluja sisältävän veren kudostekijöille tehdään kudostekijöiden yhteensopivuusanalyysi. Sopivan siirteen löytämiseksi riittää, että istukkaverestä 4–6 tekijää kuudesta tutkitusta on sopivia (Charron *et al.*, 2015a), kun taas aikuisen luuytimen kantasolujen luovutuksessa tulee 7–8 tekijän olla sopivia kahdeksasta tutkitusta tekijästä. (Kekomäki, 2014) Kudostekijöiden yhteensopivuusvaatimukset ovat siis joustavampia istukkaveren sisältämien kantasolujen siirroissa (Vemuri *et al.*, 2011).

Sullivan (2008) esittää katsausartikkelissaan, että kantasolusiirron jälkeen tapahtuva mahdollinen siirteen käännteishyljintä (engl. Graft-versus-Host Disease, GvHD) on harvinaisempaa käytettäessä istukkaverisiirrettä kuin vapaaehtoisen luovuttajan luuytimestä kerättyjä kantasolusiirrettä. Istukkaveren sisältämät solut ovat immunologisesti naiiveja ja aiheuttavat siten heikomman immuunivasteen. (Sullivan, 2008) Etuna on myös se, että tarvittavat HLA-kudossopivuusanalyysit, infektioita aiheuttavien tekijöiden laboratoriotutkimukset ja itse luovutusprosessi on tehty jo etukäteen, jolloin kantasolusiirto voidaan toteuttaa nopeammassa aikataulussa verrattuna aikuiselta kerättyihin kantasoluihin (Anon., 2002; Haspel ja Ballen, 2013; Reboredo *et al.*, 2000).

Istukkaveren huonona puolena on se, että yhdeltä luovuttajalta saadaan melko pieni määrä hematopoeettisia kantasoluja (Anon., 2002). Istukkaverta saadaan yhdeltä luovuttajalta kerättyä noin 100 ml (Haspel ja Ballen, 2013). Toisaalta Sullivan (2008) argumentoi, että istukkaveren hematopoeettisia kantasoluja tarvitaan vähemmän siirteeseen verrattuna luuytimen kantasolujen vastaavasti tarvittavaan määrään. Tämän vuoksi istukkaverestä peräisin oleva kantasolusiirre yleensä riittää lapsen tai pienikokoisen aikuisen siirteeksi. (Sullivan, 2008) Nykyään on myös tavallista yhdistää kaksi eri istukkaveriyksikköä yhdelle potilaalle käytettävään kantasolusiirteeseen. Tällöin puhutaan kaksoisistukkaverisiirrosta (engl. double cord blood trasplantation,

DCBT). Kahden istukkaveriyksikön yhdistämisen mahdollistaa istukkaveriyksiköiden löyhemmät kudossopivuusvaatimukset. Kaksoisistukkaverisiirrossa tulee istukkaveriyksiköiden välisen HLA-yhteensopivuuden olla vähintään luokkaa 4/6. (Charron *et al.*, 2015a)

Istukkaveren keräys, käsittely ja säilyttäminen vaativat resursseja. Tämän lisäksi, vain pieni osa säilytykseen otettavista istukkaveriyksiköistä päätyy lopulta kliiniseen käyttöön (Anon. W, 2016; Anon. X, 2016; Närhi *et al.*, 2013). Sen sijaan aikuisen luuytimeistä peräisin olevia kantasolusiirteitä kerätään ja käsitellään vain silloin kun niille löytyy sopiva siirteen tarvitseva potilas (Sullivan, 2008). Huomioitavaa toki on, että kantasolujen keräys aikuisen luuytimeistä voi olla luovuttajalle kivuliasta ja vaatia joissain tapauksissa noin viikon pituisen sairausloman (Anon. G, 2016).

Lisäksi Watt (2011) mainitsee istukkaverisiirteen huonona puolena sen, että verisolujen muodostuminen eli hematopoiesi alkaa siirteen vastaanottajassa pidemmän viiveen jälkeen verrattuna luuytimeistä peräisin olevaan kantasolusiirteeseen. Tämän vuoksi myös virusperäisten infektioiden havaitseminen on hitaampaa ja riski virusinfektiosta on siten istukkaverisiirteiden kohdalla suurempi. Infektioriskin suurenemiseen vaikuttaa myös se, ettei istukkaverisiirre sisällä luovuttajalta peräisin olevia imusoluja, joiden avulla elimistö voisi puolustautua mahdollisia virusinfektioita vastaan. (Watt, 2011)

Pohdittaessa istukkaveriyksiköiden etuja, tulisi ottaa myös huomioon, että istukkaveriyksiköiden keräys on tärkeää nimenomaan etnisille ryhmille. Etnisten ryhmien osuus väestöstä on kantaväestöä pienempi, joten myös etnistä taustaa olevien hematopoieettisten kantasolujen luovuttajien lukumäärä on tällöin pieni. Lisäksi esimerkiksi USA:ssa on kiinnitetty erityistä huomiota siihen, että afrikkalais-amerikkalaisen väestön HLA-tyypeissä on enemmän variaatiota. (Anon. U, 2016) Tämä tarkoittaa, että yksittäiselle afrikkalaistaustaiselle henkilölle voi olla epätodennäköisempää löytää sopiva kantasoluluovuttaja. Kansainvälinen istukkaveriyksiköiden keräys on siis eduksi etnisille ryhmille, koska tällöin mahdollisia

kantasolusiirteiden lähteitä on enemmän sekä toisaalta etuna ovat myös istukkaveriyksiköiden sallivammat kudosityhteensopivuudet.

Kantasolusiirroissa on myös mahdollista käyttää haploidenttiseksi kantasolusiirteeksi kutsuttua siirrettä. Haploidenttisellä siirteellä tarkoitetaan potilaan sukulaiselta kerättävää puoliksi yhteensopivaa siirrettä. Tällöin HLA-kudosityhteensopivuus on 50 % eli esimerkiksi 5/10, jos HLA-määritys on tehty kymmenen kudostyyppin määräävän geenin suhteen. Haploidenttisen siirteiden etuja istukkaverisiirteeseen verrattaessa on muun muassa siirteiden edullisempi hinta sekä se, että siirteiden solumäärä on suuri. Haploidenttisen siirteiden etuna on myös siirteiden nopea itäminen sekä se, että siirre on löydettävissä lähes kaikille potilaille. Istukkaverisiirteiden etuna on puolestaan melko pieni riski siirteeseen kohdistuvaan käänneishyljintään. (Danby ja Rocha, 2015)

Haploidenttisen siirteiden huonona puolena on ollut muun muassa potilaan immuunipuolustuksen hidas palautuminen ja siten lisääntynyt infektioherkkyys. Toisaalta viime aikoina menetelmät ovat kehittyneet ja haploidenttisillä siirteillä on saatu aikaan parempia tuloksia. Haploidenttisten siirteiden käyttö näyttäisi yleistyvän, mutta istukkaveriyksiköt tulevat kuitenkin yhä olemaan tärkeitä osalle kantasolusiirrettä tarvitsevista potilaista. (Danby ja Rocha, 2015)

2.2 Istukkaveripankkitoiminta

Tässä osiossa käsitellään yleisesti istukkaveren sisältämiin kantasoluihin liittyvää talletustoimintaa, jota kutsutaan istukkaveripankkitoiminnaksi (engl. cord blood banking). (Meyer *et al.*, 2005) Lisäksi perehdytään tarkemmin Euroopan veripalvelun (engl. European Blood Alliance, EBA) toteuttamaan istukkaveripankkitoimintaan sekä tarkastellaan millaisia muita julkisia sekä yksityisiä toimijoita on Euroopassa.

2.2.1 Yleisesti istukkaveripankkitoiminnasta

Istukkaveripankkien tavoitteena on tallentaa ja välittää istukkaverta kantasolusiirtoja varten. Pankkien toimintaan kuuluu yleensä muun muassa luovuttajan eli äidin kanssa

käytännön asioista sopiminen, tarvittavien mikrobiologisten testien suorittaminen, tuotteen säilytys ja kuljetus sekä kudossopivuustekijöiden määrittäminen. Sen sijaan itse istukkaveren keräys ei välttämättä kuulu pankkien toimintaan. Istukkaveripankit eivät myöskään toteuta itse kantasolusiirtoa eivätkä yleensä ole mukana kantasolusiirteiden saavan potilaan valinnassa. (Meyer *et al.*, 2005)

Meyer *et al.* (2005) jaottelivat istukkaveripankkitoiminnan neljään erilaiseen vaihtoehtoon. Yhtenä vaihtoehtona on autologinen pankkitoiminta, jossa istukkaverta kerätään syntyneen lapsen omaan mahdolliseen tulevaan tarpeeseen. Lisäksi istukkaverta voidaan mahdollisesti käyttää lapsen sisaruksille tai muille perheenjäsenille. Tällaista toimintaa toteuttavat yksityiset istukkaveripankit, jotka veloittavat luovuttajalta tai perheeltä yleensä jonkin aloitusmaksun ja tämän jälkeen vuosittaisen maksun. (Meyer *et al.*, 2005) Autologisella kantasolusiirrolla tarkoitetaan yksilön omien kantasolujen käyttämistä hänelle itselleen (Lackie, 2007; Sullivan, 2008).

Toisena vaihtoehtona on filantrooppinen luovutus, jolla tarkoitetaan istukkaveren talteenottoa yleiseen käyttöön, jolloin se voidaan tarvittaessa luovuttaa sopivalle kantasolusiirtoa tarvitsevalle potilaalle (Meyer *et al.*, 2005). Tällaista toimintaa toteuttavat pääasiassa julkiset istukkaveri- tai kantasolupankit. Julkiset pankit eivät peri toiminnastaan maksua eivätkä toisaalta myöskään maksa luovuttajille, vaan luovuttaminen on vapaaehtoisuuteen perustuvaa. (Meyer *et al.*, 2005; Veripalvelu, kutsu) Kantasolujen siirtoa toiselta henkilöltä toiselle kutsutaan allogeeniseksi kantasolusiirroksi (Sullivan, 2008). Huomioitavaa on, että julkiset pankit voivat kerätä istukkaverta myös autologiseen tai perheensisäiseen käyttöön. Näin voidaan toimia silloin, jos jollain perheenjäsenellä on jo sellainen sairaus, jota olisi mahdollista hoitaa kantasolusiirteellä. (Meyer *et al.*, 2005)

Kolmantena vaihtoehtona istukkaveripankkitoiminnalle on tutkimustarkoituksiin tehtävä luovutus. Tällöin luovuttajalta ei peritä maksua, mutta pankki voi veloittaa organisaatiota, jolle istukkaverta luovutetaan tutkimustarkoituksiin. (Meyer *et al.*, 2005)

Neljäntenä vaihtoehtona on suora luovutus, jossa yleensä kantasolusiirtoja toteuttava yksikkö kerää istukkaveren tietylle potilaalle (Meyer *et al.*, 2005). Kantasolusiirrettä tarvitsevana potilaana on tavallisesti syntyvän lapsen sisar tai joku muu perheenjäsen. On myös mahdollista, että istukkaveri toimitetaan jonkin julkisen tai yksityisen istukkaveripankin kautta, jolloin ne voivat veloittaa kantasolusiirron toteuttavaa yksikköä kuten sairaalaa. Suora luovutus on kuitenkin maksutonta luovuttajalle ja kantasolusiirteen saavalle potilaalle. (Meyer *et al.*, 2005)

2.2.2 Euroopan veripalvelun istukkaveripankkitoiminta

Euroopan Veripalvelu on julkinen, voittoa tavoittelematon veri- ja kudospalveluihin keskittynyt yhdistys. Sillä on tällä hetkellä 25 jäsenyhdistystä, joista 22 sijaitsee Euroopan unioniin kuuluvissa maissa ja 3 Euroopan vapaakauppajärjestöön eli EFTA:an kuuluvissa maissa. EBA:n yhtenä tavoitteena on jäsenyhdistysten välisen yhteistyön tukeminen ja parantaminen. (Anon. A, 2016)

Närhi *et al.* (2013) toteuttivat vuonna 2011 tutkimuksen, jossa selvitettiin EBA:n jäsenyhdistysten toimintaa kolmessatoista maassa liittyen veri- ja kudostoimintaan. Tutkimuksessa mukana olleet maat olivat Belgia, Espanja, Hollanti, Iso-Britannia, Itävalta, Ranska, Ruotsi, Saksa, Slovenia, Suomi, Sveitsi, Tanska ja Viro. Tavoitteena oli selvittää muun muassa sitä, kuinka suuren osuuden yhdistysten keräämät veri- ja kudostuotteet muodostavat kyseisen maan kaikista kerätyistä tuotteista. Lisäksi tutkimuksessa selvitettiin kerättyjen tuotteiden määriä ja sitä, kuinka suuri osuus niistä tulee hyödynnetyksi. Yhtenä tavoitteena oli myös selvittää, mitä lakeja, säädöksiä ja standardeja yhdistykset noudattavat toiminnassaan. Tuotteisiin tehtäviin testeihin liittyen tarkasteltiin muun muassa sitä, millaisia mikrobiologisia ja kudossopivuuteen liittyviä testejä tuotteille tehtiin. (Närhi *et al.*, 2013)

Tutkimukseen osallistuneista kolmestatoista maasta kahdessatoista oli toimintaa liittyen istukkaveren keräämiseen, käsittelyyn ja testaamiseen. Yhteensä näissä maissa

toimi 17 eri istukkaveripankkia. Ainoastaan kolmessa maassa EBA:n jäsenyhdistykset ilmoittivat vastaavansa kokonaan kyseisen maan istukkaveren keräämisestä. (Närhi *et al.*, 2013) Tämä siis tarkoittaa, ettei näissä kolmessa maassa ole muita julkisia eikä myöskään yksityisiä istukkaveripankkeja. Lisäksi kaksi pankkia jätti vastaamatta kysyttäessä arviota keräämänsä istukkaveren osuudesta (Närhi *et al.*, 2013).

Suomen Punaisen Ristin (SPR) Veripalvelu on Euroopan veripalvelun jäsenyhdistys ja se ylläpitää yhtä istukkaveripankkia Suomessa. Istukkaveripankkitoiminta alkoi Suomessa vuonna 1999 ja on ollut kansainvälisesti akkreditoitua vuodesta 2004 alkaen (Kekomäki, 2014), mutta vuoden 2013 kesäkuussa Veripalvelu lopetti uusien istukkaveriyksiköiden keräämiseen (Anon. X, 2016). Uusien yksiköiden keräyksen lopettamista kritisoi erikoislääkäri Kekomäki (2014) Lääketieteellisen Aikakausikirjan Duodecimin pääkirjoituksessaan. Hän totesi, että julkista rahoitusta tarvitaan mahdollistamaan Veripalvelun istukkaveripankkitoiminnan toteutuminen. Fimean vuosittaisista kudoslaitostoimintaan liittyvistä yhteenvedoista löytyy tietoa Suomessa kerätyistä istukkaveriyksiköistä ja luovutukseen annetuista istukkaverisiirteistä. Taulukkoon 2 on kerätty tiedot vuosilta 2012 ja 2013. (Anon. W, 2016; Anon. X, 2016)

Taulukko 2. Suomen Veripalvelun keräämien istukkaveriyksiköiden lukumäärä, istukkaveripankkiin siirrettyjen yksiköiden lukumäärä ja niiden osuus kaikista kerätyistä yksiköistä, istukkaveripankin sisältämien yksiköiden kokonaismäärä vuoden lopussa sekä Suomeen ja ulkomaille kliiniseen käyttöön toimitettujen siirteiden lukumäärät vuosina 2012 ja 2013. (Anon. W, 2016; Anon. X, 2016)

Vuosi	Istukkaveriyksiköiden keräykset yhteensä	Istukkaveripankkiin siirretyt istukkaveriyksiköt ja niiden osuudet	Istukkaveripankin koko (yksiköiden lukumäärä)	Istukkaverisiirteiden toimitukset Suomeen	Istukkaverisiirteiden toimitukset ulkomaille
2012	448	132 (29 %)	3369	2	6
2013	235	54 (23 %)	3423	0	6

Vuoden 2014 yhteenvetoraportissa ei ollut eriteltyä istukkaveripankkitoimintaa (Anon. Y, 2016), vaikka Suomen istukkaveripankissa olevia istukkaveriyksiköitä yhä luovutetaankin kliiniseen käyttöön (Anon. F, 2016). Vuonna 2012 istukkaverta kerättiin vapaaehtoisilta luovuttajilta Helsingin Naistenklinikalla ja Espoon Jorvin sairaalassa (Anon. W, 2016), vuonna 2013 istukkaverta kerättiin näiden sairaaloiden lisäksi myös Helsingin Kätilöopistolla (Anon. X, 2016). Taulukon 2 tietojen perusteella voidaan todeta, että vain noin neljäsosa kerätyistä istukkaveriyksiköistä päätyi säilytykseen istukkaveripankkiin. Närhi *et al.* (2013) toteuttamassa tutkimuksessa 37 % kerätyistä allogeenisista istukkaveriyksiköistä päätyi säilytykseen. Tutkimuksessa selvitettiin myös syitä siihen, miksei kaikkia kerättyjä istukkaveriyksiköjä talleteta istukkaveripankkiin. Syitä allogeenisien istukkaveriyksiköiden hylkäämiseen olivat liian pieni kerätyn veren tilavuus, liian alhainen tumallisten solujen lukumäärä, liian alhainen CD34-positiivisten solujen lukumäärä, liian pitkä säilytysaika ennen istukkaveren jäädytystä sekä jokin positiivinen testitulokset liittyen istukkaverelle tai äidin verelle tehtyihin mikrobiologisiin tai vasta-ainetutkimuksiin.

Taulukon 2 tietojen perusteella voidaan lisäksi määrittää Suomen Veripalvelun istukkaveripankista kliiniseen käyttöön toimitettujen istukkaverisiirteiden osuus vuoden aikana talletetuista uusista istukkaveriyksiköistä. Vuonna 2012 toimitettujen siirteiden osuus oli noin 6 % ja vuonna 2013 noin 11 %.

2.2.3 Muu julkinen istukkaveripankkitoiminta Euroopassa

Euroopan veripalveluun kuuluvien istukkaveripankkien lisäksi Euroopassa on myös muita julkisia istukkaveripankkeja. NetCord on kansainvälinen säätiö, jonka jäsenenä on 37 julkista istukkaveripankkia. Näistä pankeista 22 sijaitsee Euroopassa, suurin lukumäärä pankkeja on Saksassa (yhteensä 4 pankkia) ja tämän jälkeen Espanjassa (yhteensä 3 pankkia). (Anon. M, 2016)

Net Cord -säätiön tavoitteena on muun muassa standardien ja akkreditoinnin kautta taata istukkaverituotteiden laatu maailmanlaajuisesti (Anon. N, 2016). Säätiön

varsinaiset jäsenet ovatkin sitoutuneet noudattamaan istukkaveren keräämiseen, käsittelyyn, testaamiseen, säilytykseen ja käyttöön liittyviä NetCord-FACT-standardeja (International Standards for Cord Blood Collection, Processing, Testing, Banking, Selection and Release) ja sitä kautta ovat saavuttaneet FACT/NetCord-akkreditoinnin tai jonkin vastaavan akkreditoinnin (Anon. D, 2016). Taulukossa 3 on lueteltu NetCord-säätiön Euroopassa toimivat varsinaiset jäsenet sekä maat, joissa kyseiset istukkaveripankit sijaitsevat (Anon. M, 2016).

Taulukko 3. NetCord-säätiön varsinaisiin jäseniin kuuluvat julkiset istukkaveripankit Euroopassa ja pankkien sijainnit.

Istukkaveripankki	Pankin sijainti
Anthony Nolan Cord Blood Bank	Lontoo, Iso-Britannia
Banco de Sangre de Cordon Umbilical Andalucia	Malaga, Espanja
Bayerische Stammzellbank	Gauting, Saksa
Belgian Cord Blood Bank	Liege, Belgia
Besançon Cord Blood Bank	Besançon, Ranska
DKMS Lifeline Cord Blood Bank	Dresden, Saksa
German Red Cross Blood Service	Mannheim, Saksa
Hellenic Cord Blood Bank	Ateena, Kreikka
Jose Carreras Cord Blood Bank	Düsseldorf, Saksa
Leuvense Navelstrengbloedbank Leuvencord	Leuven, Belgia
Milano Cord Blood Bank	Milano, Italia
NHS Cord Blood Bank	Lontoo, Iso-Britannia
National Cord Blood Bank - Swedcord	Göteborg, Ruotsi
Navelstrengbloedbank Rode Kruis-Vlaanderen	Gent, Belgia
Programa Concordia Banc de Sang i Texists	Barcelona, Espanja
Sanquin Cord Blood Bank	Leiden, Hollanti

Kansainvälinen vapaaehtoisorganisaatio The World Marrow Donor Association (WMDA) koostuu muun muassa veren kantasolurekisterien sekä istukkaveripankkien edustajista (Anon. T, 2016). Organisaation tavoitteena on edistää kantasolusiirteiden kliinistä käyttöä maailmanlaajuisesti sekä saada ihmisiä kiinnostumaan kantasolujen luovutuksesta (Anon. R, 2016). WMDA on kerännyt vuodesta 1999 asti tietoa istukkaveripankeilta ja kantasolurekistereiltä siitä, kuinka paljon istukkaveriyksiköitä on talletettuna sekä kuinka paljon niitä on kuluneen vuoden aikana toimitettu kliiniseen

käyttöön. Vuonna 2008 yhteensä 56 julkista istukkaveripankkia tai rekisteriä toimitti organisaatiolle kyseiset tiedot. Näiden pankkien ja rekisterien tiedot edustivat yhteensä 122 istukkaveripankkia. (Foeken *et al.*, 2010) Kaiken kaikkiaan vuonna 2008 maailmassa toimi 131 julkista istukkaveripankkia 35 eri maassa (Welte *et al.*, 2010).

Vuonna 2008 julkisissa istukkaveripankeissa oli talletettuna yhteensä 452 000 istukkaveriyksikköä, joista kliiniseen käyttöön toimitettiin 3 529 istukkaverisiirrettä. (Welte *et al.*, 2010). Uusia istukkaveriyksiköitä talletettiin istukkaveripankkeihin samana vuonna 83 000 (Anon. V, 2016). Tällöin vuoden aikana toimitettujen siirteiden osuus uusista talletuksista oli noin 4 %.

2.2.4 Yksityinen istukkaveripankkitoiminta Euroopassa

Cord Blood Europe on Euroopassa toimiva vuonna 2009 perustettu voittoa tavoittelematon yhdistys (Anon. B, 2016), jonka jäseninä on kahdeksan yksityistä istukkaveripankkia (Anon. J, 2016). Yhdistyksen tavoitteena on tukea istukkaveren talteenottoa sekä lisätä vanhempien tietoisuutta istukkaveren keräämiseen liittyvistä vaihtoehdoista. Yhdistys kokee tärkeänä sen, että vanhemmat voivat objektiivisen tiedon avulla päättää, kerätäänkö istukkaveri synnytyksen yhteydessä vai ei. Vanhempien tulisi yhdistyksen mukaan voida myös päättää haluavatko he, että istukkaveri kerätään julkiseen vai yksityiseen istukkaveripankkiin. (Anon. O, 2016)

FamiCord Group on kansainvälinen konserni, jonka tavoitteena on tarjota istukkaveripankkitoimintaa Euroopassa. Konsernilla on seitsemän omaa laboratoriota istukkaveren käsittelyä ja säilytystä varten. (Anon. S, 2016) Konsernin jäseninä on useita Euroopassa toimivia yksityisiä istukkaveripankkeja, joista osa on myös edellä mainitun Cord Blood Europe -yhdistyksen jäseniä. Taulukossa 4 on esitetty konserniin kuuluvat istukkaveripankit, missä maissa kyseiset pankit sijaitsevat sekä missä maissa pankeilla on toimintaa. (Anon. K, 2016)

Taulukko 4. FamiCord Group -konsernin jäseniin kuuluvat yksityiset istukkaveripankit, maat, joissa pankit sijaitsevat sekä maat, joissa pankeilla on toimintaa.

Istukkaveripankki	Pankin sijainti	Maat, joissa pankilla toimintaa
Biogenis S.C.	Romania	Romania, Montenegro, Moldova, Bulgaria
Climes Sunu Banka SIA	Latvia	Latvia, Viro, Liettua
Diagnostyka Stem Cells Bank	Puola	Puola
Famicord Italia	Italia	Italia, San Marino, Sveitsi
Krio Institute ZRt.	Unkari	Unkaria, Bosnia ja Hertsegovina, Serbia, Kroatia, Makedonia, Itävalta
Longa Vita Stem Cells Bank	Puola	Puola
Polski Bank Komórek Macierzystych S.A. (PBKM)	Puola	Puola, Saksa, Iso-Britannia, Irlanti
Sevibe Cells S.L.	Espanja	Espanja, Portugali, Andorra, Ranska
Yasam Bankasi	Turkki	Turkki

Huomioitavaa on, että vuonna 2008 yksityinen istukkaveripankkitoiminta on ollut kiellettyä muun muassa Espanjassa ja Italiassa (Sullivan, 2008). Taulukon 4 tietojen perusteella kummassakin maassa on kuitenkin tällä hetkellä ainakin yksi yksityinen istukkaveripankki.

Vuodesta 2011 eteenpäin FamiCord Group on kerännyt istukkaverta myös julkiseen käyttöön ja tällä hetkellä konsernilla on kerättynä noin 3000 istukkaveriyksikköä (Anon. Q, 2016). Konsernin kotisivuilta ei kuitenkaan tarkemmin selviä, kuinka paljon tai missä maissa istukkaverta kerätään myös julkiseen käyttöön.

Vuonna 2008 julkaistussa katsausartikkelissaan Sullivan (2008) kritisoi yksityisten istukkaveripankkien toimintaa. Ensinnäkin hänen mukaansa yksityiset toimijat antavat sekavan ja mahdollisesti harhaanjohtavan kuvan siitä, millaista hyötyä istukkaveren keräämisestä voisi tulevaisuudessa olla. Hän huomauttaa, että useita istukkaveripankkien mainitsemia, mahdollisesti istukkaverellä hoidettavia sairauksia voidaan oikeasti hoitaa vain allogeenisellä kantasolusiirteellä. Näin perheelle voi muodostua väärä kuva siitä, että lapsen mahdollista tulevaa sairautta voitaisiin hoitaa

hänen omilla kantasoluillaan eli autologisella kantasolusiirteellä. Sullivan (2008) huomauttaa myös, että on olemassa vain muutamia yksittäistapauksia, joissa syövän hoidossa olisi käytetty yksityisestä istukkaveripankista peräisin olevaa autologista kantasolusiirrettä. Myös monet organisaatiot, kuten Euroopan tieteen ja teknologian eettinen ryhmä (European Group on Ethics in Science and New Technologies, EGE), ovat kritisoineet yksityistä istukkaveripankkitoimintaa. (Sullivan, 2008)

2.3 Lainsäädäntö ja akkreditointi

Tässä osiossa perehdytään istukkaveritoimintaan liittyvään akkreditointiin, standardointiin ja lainsäädäntöön. Akkreditointia ja siihen liittyviä standardeja käsitellään yleisesti kansainvälisellä tasolla. Lainsäädännön kohdalla tarkastellaan Euroopan unionin direktiivejä koskien kudos- ja solutoimintaa sekä käsitellään tarkemmin Suomen kansallista lainsäädäntöä. Lisäksi tarkastellaan lyhyesti istukkaveritoimintaan liittyvää lainsäädäntöä ja suosituksia Yhdysvalloissa.

2.3.1 Kansainvälinen akkreditointi

Soluterapian akkreditointiin keskittynyt säätiö FACT (Foundation for the Accreditation of Cellular Therapy) sekä NetCord-säätiö, ovat vuonna 2000 luoneet joukon kansainvälisiä FACT-NetCord-standardeja. Kyseiset standardit liittyvät istukkaveripankkitoimintaan ja kattavat useita erilaisia toimintaan liittyviä kokonaisuuksia. Näitä ovat muun muassa istukkaveren säilytys, testaus, kuljetus, jäljitettävyyys, jakelu, henkilöstö ja sen koulutus sekä toiminnan validointi ja riskien arviointi. (Watt, 2011)

FACT-akkreditoinnin omaavia istukkaveripankkeja on tällä hetkellä yhteensä 54, joista 27 pankkia sijaitsee Euroopassa (Anon. C, 2016). Vuonna 2011 FACT/NetCord-akkreditoinnin omaavia istukkaveripankkeja oli yhteensä 24 (Watt, 2011), joten neljässä vuodessa akkreditoitujen pankkien lukumäärä on yli kaksinkertaistunut. Suurin osa akkreditoituista istukkaveripankeista on julkisia tai sellaisia, joissa julkisen toiminnan lisäksi on myös yksityistä toimintaa. Ainoastaan seitsemän akkreditoitua pankkia

keskittyy yksinomaan yksityiseen istukkaveripankkitoimintaan ja näistä pankeista vain yksi on Euroopassa toimiva. Huomioitavaa on, että Suomen istukkaveripankki (The Finnish Cord Blood Bank) on ainoa FACT-akkreditoituista pankeista, joka ei enää kerää uusia istukkaveriyksiköitä. (Anon. C, 2016)

FACT-NetCord suosittelee, että istukkaveripankkien tulisi akkreditoida kudossopivuustutkimuksensa (Watt, 2011). Tähän tarkoitukseen akkreditoiteja myöntää esimerkiksi EFI (European Federation of Immunogenetics) (Watt, 2011), joka on akkreditoinut muun muassa Suomen veripalvelun kudossopivuustutkimukset (Anon. I, 2016). Lisäksi FACT-NetCord suosittelee, että istukkaveripankit akkreditoisivat WMDA:n kautta sellaiset rekisterinsä, joita käytetään sopivien istukkaveriyksiköiden etsintään. (Watt, 2011)

Toinen esimerkki istukkaveripankkitoimintaan liittyvästä akkreditointia toteuttavasta toimijasta on JACIE (Joint Accreditation Committee of the ISCT and EBMT). Kyseessä on kahden akkreditointiorganisaation muodostama akkreditointikomitea. Akkreditointiorganisaatiot ovat ISCT (International Society for Cellular Therapy) ja EBMT (European Group for Blood and Marrow Transplantation). (Papassavas *et al.*, 2015)

2.3.2 Lainsäädäntö Euroopan unionissa

Euroopan unionin direktiivit 2004/23/EY, 2006/17/EY ja 2006/86/EY sisältävät istukkaveren kantasoluihin liittyvän lainsäädännön (Watt, 2011). Direktiivin 2004/23/EY sisältönä ovat yleisesti ihmisen kudokset ja solut (Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivi 2004/23/EY), ja kyseistä direktiiviä kutsutaan kudossoludirektiiviksi (Anon. H, 2016). Tähän direktiiviin kuuluvat hematopoieettiset kantasolut ja niistä saatavat tuotteet. Poikkeustapauksissa kyseiset solut tai tuotteet voidaan luokitella myös jonkin toisen lain alaisuuteen. (Närhi ja Nordström, 2014)

Direktiivi 2006/17/EY sisältää säädökset liittyen ihmisen kudosten ja solujen luovuttamiseen, hankintaan ja testaamiseen (Komission direktiivi 2006/17/EY). Ihmisen

kudosten ja solujen käsittelyyn, säilytykseen, kuljetukseen, ja jäljitettävyyteen liittyvä lainsäädäntö sisältyy direktiiviin 2006/86/EY (Komission direktiivi 2006/86/EY). Edellä mainituiden direktiivien säädökset koskevat kuitenkin ainoastaan minimaalisesti manipuloituja eli mahdollisimman vähän käsiteltyjä istukkaveren kantasoluja. Esimerkiksi geeniterapialla tai muilla merkittävästi soluja muokkaavilla menetelmillä käsitellyt kantasolut jäisivät näiden säädösten ulkopuolelle ja tällaiset solut luokiteltaisiin edistyneisiin lääkinnällisiin tuotteisiin (engl. Advanced Therapy Medicinal Product, ATMPs). (Watt, 2011)

Solujen testaamiseen liittyvä direktiivi 2006/17/EY määrittää, mitkä laboratoriotutkimukset ovat luovuttajille pakollisia Euroopan unioniin kuuluvissa maissa. Taulukkoon 5 on koottu pakolliset laboratoriotutkimukset liittyen tiettyihin viruksiin ja yhteen bakteeriin. (Komission direktiivi 2006/17/EY)

Taulukko 5. Kantasolujen luovuttajille suoritettavat pakolliset laboratoriotutkimukset Euroopan unioniin kuuluvissa maissa.

Virus/bakteeri	Suoritettava laboratoriotutkimus
HIV 1 ja HIV 2	Anti-HIV-1,2
Hepatiitti B	HbsAg Anti HBc
Hepatiitti C	Anti-HCV-Ab
<i>Treponema pallidum</i>	Aktiivisen <i>Treponema pallidum</i> – syfilisinfektion poissulkeminen*

*Direktiivissä 2006/17/EY on annettu tarkemmat ohjeistukset laboratoriotutkimuksen suorittamiselle.

Soluihin liittyvät direktiivit eivät kuitenkaan määrää millaisia testejä tulisi suorittaa liittyen luovutettujen solujen puhtauteen, potentiaalisuuteen ja kudossopivuuteen. Direktiivissä 2006/17/EY mainitaan, että muun muassa reesustekijän ja HLA:n määrittäminen tehdään tarvittaessa. (Komission direktiivi 2006/17/EY)

Euroopan unionin istukkaveren kantasoluihin liittyvää lainsäädäntöä valvoo kaikissa jäsenmaissa toimivaltainen viranomainen. (Watt, 2011) Esimerkiksi Suomessa valvovana ja ohjaavana viranomaisena toimii Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea. Euroopan unionin direktiivien lisäksi istukkaveritoimintaa säätelevät kansalliset lainsäädännöt ja esimerkiksi Suomessa Fimean määräykset. (Anon. H, 2016)

2.3.3 Kansallinen lainsäädäntö Suomessa

Suomen kansallinen lainsäädäntö liittyen istukkaveren sisältämien kantasolujen käyttöön sisältyy lakiin ihmisen elimien, kudoksien ja solujen lääketieteellisestä käytöstä (Laki 2.2.2001/101). Laissa todetaan, että soluilla tarkoitetaan myös muun muassa napanuorasta kerättyjä hematopoieettisia kantasoluja. Kudoslaitoksella laissa tarkoitetaan sellaista yksikköä, joka muun muassa vastaa kudosten ja solujen hankinnasta, käsittelystä ja säilytyksestä. Kudoslaitos voi olla esimerkiksi kudospankki tai terveydenhuollon toimintayksikkö. (Laki 2.2.2001/101) Näin ollen Suomessa toimiva istukkaveripankki luokiteltaisiin kudoslaitokseksi.

Suomessa toimivalla kudoslaitoksella ja siten istukkaveripankilla tulee olla Fimean myöntämä toimilupa. Toimilupa voidaan myöntää vain sellaiselle yksikölle, joka täyttää laissa mainituin osin Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivin 2004/23/EY sekä komission direktiivien 2006/17/EY ja 2006/86/EY vaatimukset. (Laki 2.2.2001/101) Näin ollen Euroopan unionin istukkaveripankkitoimintaan liittyvä lainsäädäntö on sisällytetty Suomen kansalliseen lainsäädäntöön.

Kudosdirektiivi 2004/23/EY pantiin Suomessa täytäntöön vuonna 2007, jolloin kansalliseen kudoslakiin (2.2.2001/101) tehtiin muutoksia. Kudosdirektiiviä täydentävät direktiivit 2006/17/EY ja 2006/86/EY otettiin Suomessa täytäntöön sosiaali- ja terveysministeriön kudosasetuksella 1302/2007 ja Fimean määräyksellä kudoslaitosten toiminnasta 3/2014. (Anon. H, 2016)

Huomioitavaa on, että Suomen kansallisen lainsäädännön mukaan kudos- ja solutoiminnan tulee olla taloudellista hyötyä tavoittelematonta. Näin ollen yksityinen istukkaveripankki ei voisi saada toimilupaa Suomessa. Vaikka kyseessä olisikin voittoa tavoittelematon toiminta, ei yksityisiltä henkilöiltä saa lain mukaan pyytää korvausta palvelun tuottamisesta aiheutuneista kuluista. Kudoslaitos voi kuitenkin lain mukaan periä korvausta sille aiheutuneista kuluista toiselta kudoslaitokselta kuten terveydenhuollon yksiköltä. (Laki 2.2.2001/101)

2.3.4 Lainsäädäntö Yhdysvalloissa

Yhdysvaltojen elintarvike- ja lääkevirasto FDA (Food and Drug Administration) antaa suosituksia liittyen istukkaveripankkitoimintaan. Suositukset on laatinut FDA:n biologisten tuotteiden valvonnan ja tutkimuksen keskus CBER (Center for Biologics Evaluation and Research). Suositukset löytyvät CBER:n julkaisusta, jonka otsikkona on "Guidance for Industry: Minimally Manipulated, Unrelated Allogeneic Placental/Umbilical Cord Blood Intended for Hematopoietic Reconstitution for Specified Indications". Suositukset liittyvät siis minimaalisesti käsiteltyyn, allogeeniseen istukkaveriin, jota on tarkoitus käyttää hematopoieesin käynnistämiseen tiettyjen sairauksien hoidossa. (Watt, 2011)

FDA:n suosituksissa istukkaveriyksiköille tehtävät testit on jaoteltu sen mukaan liittyvätkö ne turvallisuuteen, puhtauteen ja potentiaalisuuteen vai kudossopivuuteen. Turvallisuuteen liittyviin testeihin kuuluu kaksi lakiin perustuvaa vaatimusta, jotka koskevat infektioita aiheuttavien tekijöiden sekä steriilisyyden tutkimista. Äidin veri ei saa sisältää infektioita aiheuttavia tekijöitä eikä istukkaverelle tehdyssä siirroksessa tulisi esiintyä sienten tai bakteerien kasvua. Lisäksi turvallisuuteen liittyy suositus tietynlaisen verenpunataudin testaamisesta. (Anon. E, 2016; Watt, 2011)

Puhtauteen ja potentiaalisuuteen liittyviä suositeltuja testejä on kolme. Testit tulisi tehdä istukkaveriyksiköille ennen jäädyttämistä. Testeihin kuuluvat 1) tumallisten solujen kokonaismäärän eli TNC:n määrittäminen, 2) elinkelpoisten tumallisten solujen osuus

kaikista tumallisista soluista sekä 3) elinkelpoisten CD34-positiivisten solujen kokonaismäärän määrittäminen. Tumallisten solujen kokonaismäärän tulisi olla istukkaveriyksikössä vähintään $5,0 \times 10^8$ solua. Elinkelpoisten tumallisten solujen osuuden tulisi olla vähintään 85 %. CD34-positiivisten solujen kokonaismäärän tulisi olla vähintään $1,25 \times 10^6$ solua. Tämä arvo perustuu siihen, että CD34-positiivisten solujen osuus tumallisten solujen kokonaismäärästä tulisi olla vähintään 0,25 %. (Anon. E, 2016; Watt, 2011)

Kudossopivuuteen liittyvissä testeissä suositellaan HLA-tyypityksen tekemistä istukkaverestä. HLA-tyypityksen tulisi sisältää molekyylien HLA-A, HLA-B ja HLA-DRB1 määritykset. Mikäli harkitaan istukkaveriyksikön ottamista kliiniseen käyttöön, tulisi sille tehdä uudestaan HLA-tyypitys, jolla varmistetaan alkuperäiset määritykset. Lisäksi istukkaverestä määritetään ABO- ja Rh-veriryhmä. (Anon. E, 2016; Watt, 2011)

3 Tutkimusmenetelmät

3.1 Tutkimuksen tavoitteet

Tämän työn tavoitteena oli selvittää istukkaveriyksiköiden keräystä ja hyödyntämistä maailmanlaajuisesti. Työ painottui istukkaveripankkitoimintaan Euroopassa ja Suomessa. Työn tutkimusosuuden kolme yksityiskohtaisempaa tavoitetta olivat:

- 1) Tuottaa tietoa istukkaveriyksiköiden käytöstä hematopieettisina kantasolusiirteinä
- 2) Perehtyä istukkaveriyksiköiden keräyksen ja hyödyntämisen ongelmiin sekä verrata istukkaveriyksiköitä muilla tavoilla kerättyihin kantasolusiirteisiin
- 3) Luoda yleiskuva istukkaveriyksiköiden käytöstä Suomessa sekä tarkastella istukkaveripankkitoiminnan kustannusrakennetta

Suomen Veripalvelun Solutuotantokeskus on vuodesta 2013 alkaen valmistanut mesenkymaalisia kantasoluja sisältävää soluterapiavalmistetta, josta käytetään lyhennettä LY-MSC. Kyseistä ATMP-lääkettä (Advanced Therapy Medicinal Products) voidaan käyttää kääntheishyljinnän estoon sellaisilla potilailla, jotka ovat vastaanottaneet hematopieettisen kantasolusiirteen. Soluterapiavalmiste tuotetaan vapaaehtoisen luovuttajan luuydinnäytteestä ja itse tuotantoprosessi kestää noin 4–5 viikkoa. (Anon. L, 2016) Tämän työn yhtenä tavoitteena oli myös selvittää, olisiko Solutuotantokeskuksen menetelmiä mahdollista hyödyntää istukkaveriyksiköiden osalta. Pohdittiin, olisiko istukkaveren hematopieettisten kantasolujen lukumäärää mahdollista lisätä Solutuotantokeskuksen olemassa olevan menetelmän avulla ja siten tuottaa potentiaalisempia istukkaveriyksiköitä. Pohdittiin myös, soveltuisiko istukkaveri tai napanuorakudos mesenkymaalisia kantasoluja sisältävän soluterapiavalmisteen tuottamiseen.

3.2 Yleistä tutkimusmenetelmistä

Työn tutkimusosuus toteutettiin haastattelututkimuksena. Haastattelut suunniteltiin WMDA:n (World Marrow Donor Association) vuoden 2014 raportin perusteella (WMDA Annual Report 2014), joka sisältää tietoa hematopoieettisten kantasolujen keräyksestä ja hyödyntämisestä. Organisaation kokoama, raportissa oleva informaatio on peräisin rekistereiltä ja pankeilta, jotka ylläpitävät tietoa istukkaveriyksiköistä ja hematopoieettisten kantasolujen luovuttajista. Raportin sisältämä tieto kattaa sellaiset allogeeniset kantasolujen luovutukset, jotka eivät kohdistu luovuttajan lähisukulaisiin. (Anon. V, 2016) Työn menetelmissä ei ole siis huomioitu julkisten istukkaveripankkien kautta toteutettuja autologisia kantasolusiirtoja tai lähisukulaisiin kohdistuvia allogeenisia kantasolusiirtoja.

WMDA:n vuoden 2014 raportti sisälsi tietoa yhteensä 97 rekisteristä tai istukkaveripankista 57 eri maasta. Raportissa ei mainita osallistuvien istukkaveripankkien tai -rekisterien kattavuutta kaikista julkisista istukkaveripankeista. (Anon. V, 2016) Kuitenkin esimerkiksi kirjallisuusosiossa esitetyn vuoden 2008 tietojen perusteella kattavuuden voidaan olettaa olevan hyvä ja siten raportin tietojen edustavan kattavasti julkista istukkaveripankkitoimintaa.

WMDA:n raportin perusteella muodostettiin haastatteluja varten neljä aihealuetta eli teemaa. Valittujen teemojen kautta pyrittiin toteuttamaan sellaiset haastattelut, joiden avulla voitaisiin vastata työssä asetettuihin tavoitteisiin. Haastatteluihin valitut ja myöhemmin tässä luvussa esiteltävät teemat liittyvät 1) istukkaveriyksiköiden merkitykseen kantasolusiirroissa, 2) istukkaveriyksiköiden potentiaalisuuteen ja kudossopivuuteen, 3) istukkaveripankkitoimintaan liittyviin haasteisiin sekä 4) istukkaveripankkitoimintaan Euroopassa.

3.3 Haastattelututkimuksen toteuttaminen

Haastattelututkimus toteutettiin teemahaastatteluna, joka kuuluu puolistrukturoituihin haastattelumuotoihin. Teemahaastattelussa oleellisinta on se, että haastattelu etenee

tiettyjen teemojen ohjaamana. Haastateltavien henkilöiden kanssa käydään läpi etukäteen määritellyt teemat, mutta haastattelukysymykset voivat vaihdella. (Hirsjärvi ja Hurme, 2011) Tässä työssä päädyttiin teemahaastatteluun, koska tutkimukseen liittyvä aihealue oli luontevaa jakaa tarkasteltaviin teemoihin. Tutkimuksessa pyrittiin myös saamaan melko syvällistä tietoa, mihin teemahaastattelu hyvin soveltui. Lisäksi tämän työn haastattelututkimuksessa oli tarpeellista, ettei kaikille haastateltaville esitettyjen kysymyksien tarvinnut olla samoja. Seuraavassa kappaleessa esitellään neljä teemaa, joihin haastattelu jakautui. Kunkin teeman kohdalla on esitetty taulukoituna haastattelussa käytetyt kysymykset.

Haastateltavat henkilöt olivat SPR:n Veripalvelun ylilääkäri Matti Korhonen ja Veripalvelun Solutuotantokeskuksen osastonjohtaja Johanna Nystedt. Korhosella on laaja tietämys ja kokemus Veripalvelun istukkaveripankkitoiminnasta sekä yleisesti muista kantasolujen siirtomenetelmistä. Työssä haluttiin myös käsitellä muutamia Solutuotantokeskukseen liittyviä kysymyksiä ja Nystedillä on laaja osaaminen uusista soluterapioista ja soluterapiaavalmisteiden tuotannosta ja laadunvarmistuksesta. Haastateltaviksi valittiin vain nämä kaksi henkilöä, koska Suomessa ainoastaan Veripalvelulla on kokemusta istukkaveriyksiköiden keräyksestä, säilytyksestä ja hyödyntämisestä.

Haastattelut toteutettiin siten, että haastateltaviin otettiin yhteyttä hyvissä ajoin ja sovittiin haastattelun ajankohta. Noin kahta viikkoa ennen haastattelua haastateltaville lähetettiin seuraavassa kappaleessa esitettävät haastattelukysymykset sekä hieman taustatietoa kysymyksiin liittyen. Taustatieto koostui WMDA:n raporttiin kuuluvista tiedoista, jotka sisältyvät seuraavaan kappaleeseen. Korhosen haastattelu oli laajempi ja siinä käsiteltiin kaikki neljä teemaa ja suurin osa niihin liittyvistä kysymyksistä. Nystedin haastattelussa keskityttiin Veripalvelun Solutuotantokeskukseen liittyviin kysymyksiin.

Teemahaastattelun mukaisesti haastattelutilanne ei ollut tarkasti strukturoitu ja kysymysten järjestys vaihteli haastattelutilanteessa. Siirryttiin myös eri teemojen välillä johtuen esimerkiksi siitä, että jokin vastaus liittyi läheisesti toisen teeman johonkin kysymykseen, jolloin se oli luontevaa käsitellä siinä yhteydessä. Kysymysten muotoilut saattoivat myös erota etukäteen suunnitelluista kysymyksistä ja lisäksi haastattelutilanteessa esitettiin joitain ylimääräisiä kysymyksiä. Haastattelut tallennettiin ääninauhurilla ja myöhemmin litteroitiin eli kirjoitettiin puhtaaksi.

3.4 Haastattelujen teemat

3.4.1 Istukkaveriyksiköiden merkitys kantasolusiirroissa

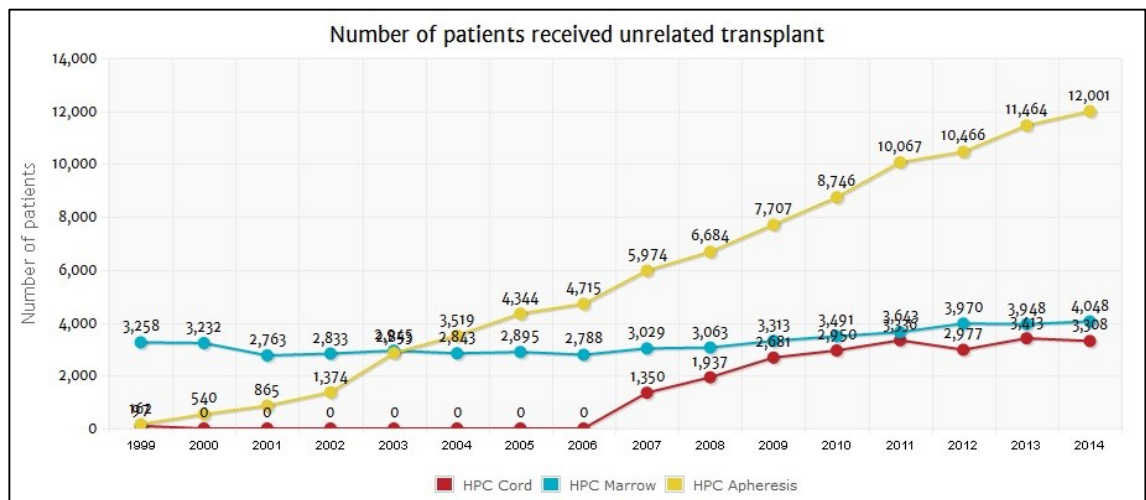
Tämän teeman kautta tavoitteena oli selvittää, millainen on istukkaveriyksiköiden merkitys hematopieettisilla kantasoluilla toteutettavissa kantasolusiirroissa. Merkityksellä tarkoitetaan tässä yhteydessä muun muassa sitä, kuinka paljon istukkaveriyksiköitä käytetään muihin kantasolujen lähteisiin verrattaessa.

Istukkaveriyksiköiden merkitystä hematopieettisilla kantasoluilla toteutettavissa kantasolusiirroissa voidaan arvioida vertaamalla istukkaveriyksiköitä kantasoluihin, jotka on kerätty tai kerättävissä aikuisilta vapaaehtoisilta luovuttajilta. Työssä tarkasteltiin talletettujen istukkaveriyksiköiden ja kantasolujen luovuttajien määriä. Lisäksi tarkasteltiin uusien talletettujen istukkaveriyksiköiden lukumäärän kehitystä verrattuna vapaaehtoisten luovuttajien lukumäärän kehitykseen.

WMDA:n raportista selviää, että vuonna 2014 julkisissa istukkaveripankeissa oli 720 775 istukkaveriyksikköä. Luuydinrekistereissä puolestaan oli yhteensä 25 976 458 vapaaehtoista HLA-tyypitettyä luovuttajaa. (Anon. V, 2016) Näiden tietojen avulla voitiin määrittää istukkaveriyksiköiden osuus kaikista mahdollisista hematopieettisten kantasolujen lähteistä, jotka muodostuvat siis talletetuista istukkaveriyksiköistä ja vapaaehtoisista kantasoluluovuttajista. Istukkaveriyksiköiden osuudeksi määritettiin 2,7 %.

Vuonna 2014 yhteensä 3947 istukkaveriyksikköä välitettiin eteenpäin kantasolusiirtoa varten. Huomioitavaa kuitenkin on, että kyseinen istukkaveriyksiköiden lukumäärä ei vastaa käytettyjen istukkaverisiirteiden lukumäärää, koska yhteen siirteeseen voitiin käyttää useampaa kuin yhtä istukkaveriyksikköä. Lisäksi osa käyttöön tarkoitetuista istukkaveriyksiköistä jäi kuitenkin käyttämättä kantasolusiirroissa. Useammasta kuin yhdestä istukkaveriyksiköstä muodostuvan siirteen vastaanotti vuonna 2014 ainakin 983 potilasta. Käytetyiden istukkaveriyksiköiden lukumäärän suhteen epäselviä tapauksia oli 165. (Anon. V, 2016)

Kuvassa 2 on esitetty vuosien 1999–2014 ajalta niiden potilaiden lukumäärä, jotka ovat vastaanottaneet joko istukkaverestä (HPC Cord), luuytimeistä (HPC Marrow) tai verenkierrasta (HPC Apheresis) peräisin olevan hematopieettisten kantasolusiirteiden. (Anon. V, 2016)



Kuva 2. Kantasolusiirteiden vastaanottaneiden potilaiden lukumäärä vuosina 1999–2014. Kantasolusiirre on peräisin istukkaverestä (HPC Cord), luuytimeistä (HPC Marrow) tai verenkierrasta (HPC Apheresis). Kuvan lähde: WMDA Annual Report 2014 (Anon. V, 2016).

Kuvan 2 perusteella voidaan todeta, että vuonna 2014 yhteensä 3308 potilasta vastaanotti istukkaverisiirteiden. Vapaaehtoisten luovuttajien luuytimeistä kerätyn kantasolusiirteiden vastaanotti 4048 potilasta ja verenkierrasta kerätyn kantasolusiirteiden vastaanotti 12 001 potilasta. (Anon. V, 2016) Istukkaverisiirteiden osuudeksi kaikista

hematopieettisista kantasolusiirteistä määritettiin 17,1 %. Tämä on merkittävä osuus kaikista kantasolusiirteistä ja tulisi myös huomioida, että lähes 1000 istukkaverisiirrettä koostui useammasta kuin yhdestä istukkaveriyksiköstä.

Kun huomioidaan, että talletettujen istukkaveriyksiköiden osuus kaikista hematopieettisten kantasolujen lähteistä on 2,7 %, niin voidaan todeta, että yksittäisen istukkaveriyksikön päätyminen käyttöön on paljon todennäköisempää kuin yhden yksittäisen luuydinrekisterissä olevan luovuttajan valikoituminen kantasolusiirteiden luovuttajaksi.

Kuvan 2 perusteella voidaan myös havainnoida erilaisten kantasolusiirteiden käytön kehitystä vuosien 1999–2014 välisenä aikana. Istukkaverisiirteiden käyttö alkoi yleistyään vasta vuonna 2007, jolloin niiden lukumäärä oli 1350. Tämän jälkeen istukkaverisiirteiden käyttö on lisääntynyt vuoteen 2011 asti, jonka jälkeen se on pysynyt melko tasaisena. Vapaaehtoisten luovuttajien luuytimeistä kerättyjen siirteiden lukumäärä oli vuonna 2003 suunnilleen yhtä suuri kuin verenkierrosta kerättyjen siirteiden lukumäärä, mutta tämän jälkeen verenkierrosta kerättyjen siirteiden lukumäärä on vuosittain kasvanut ja näyttäisi yhä kasvavan. Luuytimeistä kerättyjen siirteiden lukumäärä on tasaantunut vuodesta 2012 alkaen ja on ollut myös ennen sitä melko tasaista. Kuvan 2 perusteella voidaan myös todeta, että hematopieettisten kantasolusiirtojen kokonaismäärä on kasvanut vuosittain. (Anon. V, 2016)

WMDA:n raportista myös selviää, että uusien vapaaehtoisten luovuttajien määrä rekistereissä on selvässä kasvussa (kasvua 22 % vuoteen 2013 verrattaessa), kun taas uusien istukkaveriyksiköiden talletus istukkaveripankkeihin on lievässä laskussa (laskua 4 % vuoteen 2013 verrattaessa).

Tähän teemaan liittyen pyrittiin selvittämään haastateltavien käsitystä istukkaveriyksiköiden merkityksestä ja tarpeellisuudesta kantasolusiirroissa. Lisäksi haluttiin selvittää, ovatko he sitä mieltä, että istukkaverisiirteet olisivat jo saavuttaneet

tietyt tasaantuneen aseman vai voisiko istukkaveriyksiköiden keräys ja hyödyntäminen kantasolusiirroissa vielä lisääntyä. Haastatteluissa käytetyt kysymykset on esitetty taulukossa 6.

Taulukko 6. Haastattelukysymykset liittyen teemaan ”Istukkaveriyksiköiden merkitys kantasolusiirroissa”.

Millaisena näette istukkaveriyksiköiden merkityksen kantasolusiirtojen kannalta?
Kuinka tarpeellista istukkaveriyksiköiden keräys ja säilytys on?
Kuinka merkittävä on istukkaverisiirteiden osuus (17,1 %) kaikista hematopoeettisilla kantasoluilla toteutetuista kantasolusiirroista?
Uskotteko osuuden yhä nousevan? Miksi/miksi ei?
WMDA:n raportin perusteella voidaan todeta, että yksittäisen säilytyksessä olevan istukkaveriyksikön päätyminen käyttöön on selvästi todennäköisempää kuin yhden yksittäisen luuydinrekisterissä olevan luovuttajan valikoituminen kantasolusiirteiden luovuttajaksi. Mistä uskotte tämän johtuvan?

3.4.2 Istukkaveriyksiköiden potentiaalisuus ja kudossopivuus

Istukkaveriyksiköiden potentiaalisuutta kuvaava tumallisten solujen kokonaislukumäärä eli TNC on esitetty WMDA:n raportissa ilman yksikköä, joten jää epäselväksi, mikä on TNC:n suuruusluokka. Näin ollen ei voida myöskään verrata istukkaverisiirroissa käytettyjen istukkaveriyksiköiden TNC:n määrää suhteessa FDA:n suositukseen.

Raportissa TNC:n lukumäärä istukkaveriyksiköissä on jaoteltu viiteen kategoriaan, jotka on esitetty taulukossa 6. Taulukossa 6 on esitetty lukumäärällisesti se, kuinka paljon tiettyyn TNC-kategoriaan liittyviä istukkaveriyksiköitä on käytetty lapsipotilailla sekä aikuispotilailla. Lisäksi taulukkoon on laskettu prosenttiosuudet kuvaamaan sitä, kuinka suuri osuus lapsi- tai aikuispotilaista on vastaanottanut tiettyyn TNC-kategoriaan kuuluvan istukkaverisiirteiden. Huomioitavaa on, että taulukossa 7 on esitetty vain sellaiset potilaat, jotka ovat vastaanottaneet yhdestä istukkaveriyksiköstä muodostuvan istukkaverisiirteiden. (Anon. V, 2016)

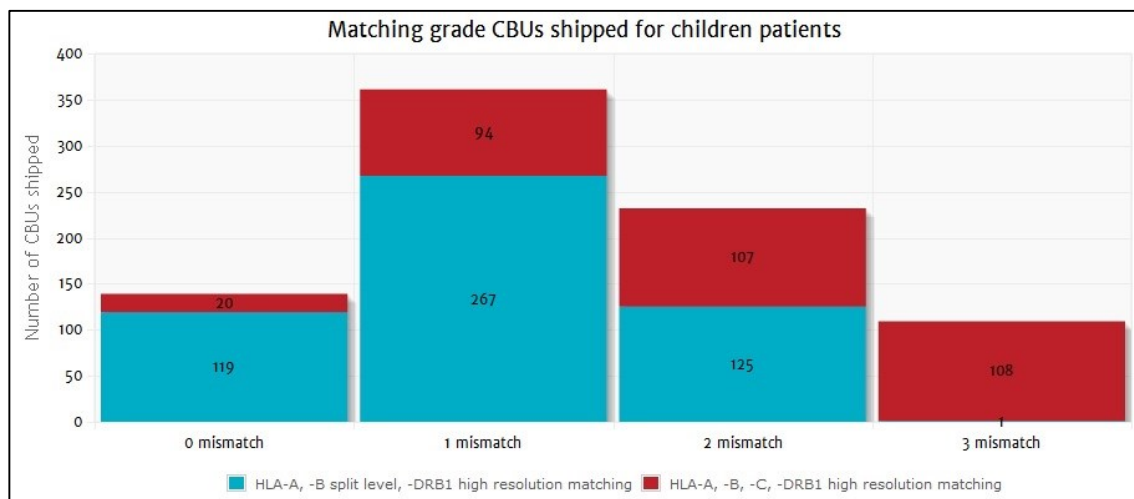
Taulukko 7. Tiettyyn TNC-kategoriaan* (tumallisten solujen kokonaismäärä, total nucleated cells) kuuluvien istukkaverisiirteiden hyödyntäminen lapsi- ja aikuispotilailla vuonna 2014. (Anon. V, 2016)

TNC-kategoria	Istukkaverisiirteet lapsipotilailla		Istukkaverisiirteet aikuispotilailla	
	lukumäärä	osuus	lukumäärä	osuus
< 125	206	32,1 %	49	7,5 %
125–149	103	16,0 %	60	9,1 %
150–199	171	26,6 %	190	29,0 %
200–249	91	14,2 %	195	29,8 %
≥ 250	71	11,1 %	161	24,6 %
Yhteensä	642	100 %	655	100 %

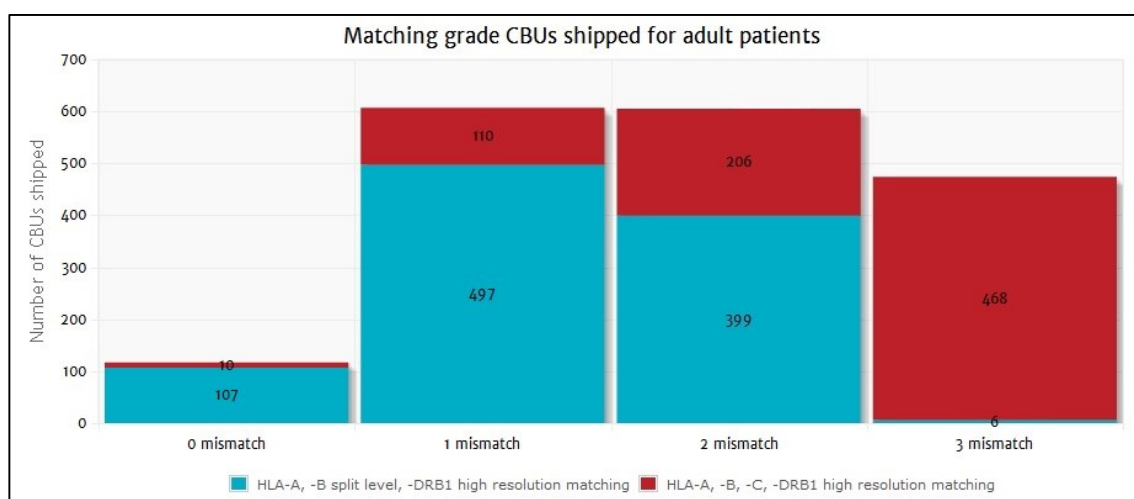
*Yksikön määrittelystä tarkemmin työn tulososiossa.

Taulukon 7 perusteella voidaan todeta, että viidestä TNC-kategoriasta lapsipotilailla käytetään eniten matalimman TNC-lukumäärän omaavan kategorian istukkaverisiirteitä eli sellaisia siirteitä, joiden TNC on alle 125. Aikuisilla taas käytetään eniten sellaisia istukkaverisiirteitä, jotka kuuluvat kolmeen suurimman TNC-lukumäärän omaaviin kategorioihin. Näissä kategorioissa TNC on välillä 150–199, 200–249 tai yli 250.

WMDA:n raportista selviää käytetyiden istukkaveriyksiköiden HLA-kudossopivuus. Kuvassa 3 on esitetty lapsipotilaiden kantasolusiirtoihin tarkoitettujen istukkaveriyksiköiden HLA-kudossopivuus yhteensopimattomuuksien (engl. mismatch) lukumääränä. Kuvassa 4 on esitetty vastaavat tiedot aikuispotilaille tarkoitettujen istukkaveriyksiköiden osalta. Kuvissa 3 ja 4 on myös otettu huomioon se, onko HLA-määrityksessä tutkittu geenien HLA-A, HLA-B ja HLA-DRB1 lisäksi myös geeni HLA-C.



Kuva 3. Lapsipotilaille tarkoitettujen istukkaveriyksiköiden HLA-kudossopivuus kuvattuna yhteensopimattomuuksien (mismatch) lukumääränä. Kuvan lähde: WMDA Annual Report 2014 (Anon. V, 2016).



Kuva 4. Aikuispotilaille tarkoitettujen istukkaveriyksiköiden HLA-kudossopivuus kuvattuna yhteensopimattomuuksien (mismatch) lukumääränä. Kuvan lähde: WMDA Annual Report 2014 (Anon. V, 2016).

Kuvien 3 ja 4 perusteella voidaan todeta, että sekä lapsilla että aikuisilla hyväksytään korkeintaan 2 yhteensopimattomuutta, kun geenin HLA-C määrittystä ei ole suoritettu. Tällöin HLA-yhteensopivuus olisi vähintään luokkaa 4/6. Mikäli HLA-C on mukana HLA-määrittäksessä, niin tällöin sekä lapsilla että aikuisilla hyväksytään korkeintaan 3 yhteensopimattomuutta. Tällöin taas HLA-yhteensopivuus olisi vähintään luokkaa 5/8. Kuvista 3 ja 4 selviää myös, että yleisin sekä lapsi- että aikuispotilailla käytetty

istukkaveriyksikön HLA-yhteensopivuus on ollut luokkaa 5/6. Huomioitavaa on myös, että aikuispotilailla on ollut selkeästi lapsipotilaita yleisempää käyttää luokkaa 5/8 olevaa istukkaveriyksikön HLA-yhteensopivuutta.

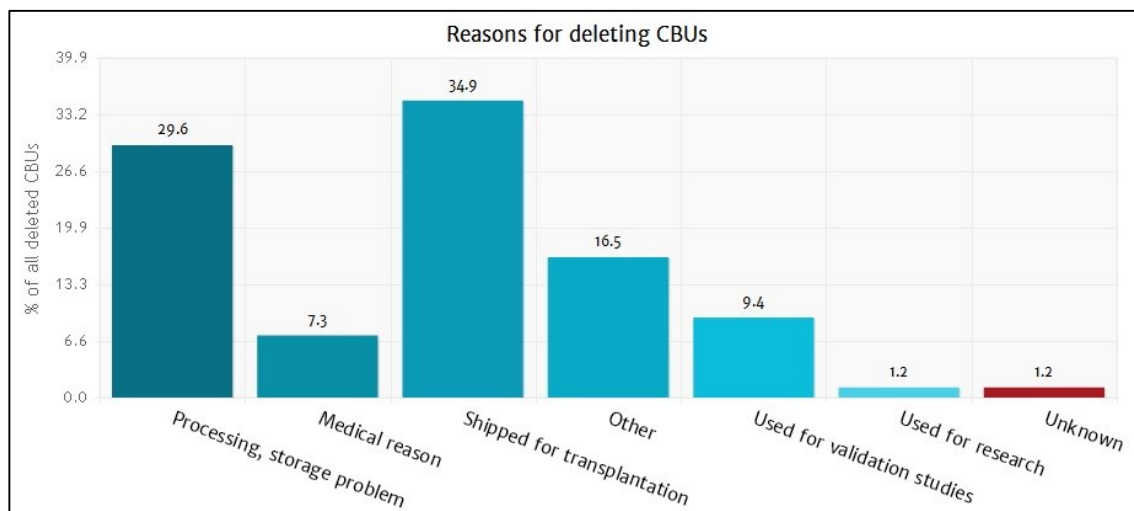
Tähän teemaan liittyen haluttiin selvittää haastateltavien näkemyksiä siitä, kuinka suurena etuna he näkevät istukkaveriyksiköiden löyhemmät kudossopivuusvaatimukset verrattuna muilla tavoilla kerättyihin hematopoeettisiin kantasolusiirteisiin. Lisäksi pyrittiin myös selvittämään, olisiko istukkaverisiirteiden keräystä ja säilytystä mahdollista tehostaa esimerkiksi asettamalla tiukempia rajoja TNC:n lukumäärälle. Taulukossa 8 on esitetty haastattelussa käytetyt kysymykset.

Taulukko 8. Haastattelukysymykset liittyen teemaan ”Istukkaveriyksiköiden potentiaalisuus ja kudossopivuus”.

Miten suurena etuna näette istukkaverisiirteiden löyhemmät kudossopivuusvaatimukset verrattuna muilla tavoilla kerättyihin hematopoeettisiin kantasolusiirteisiin?
Onko löyhemmistä kudossopivuusvaatimuksista hyötyä otettaessa huomioon kansallisen väestön etnisyyden lisääntyminen tulevaisuudessa?
Mitä muita etuja istukkaverisiirteillä mielestänne on?
Kuinka kauan istukkaveriyksiköitä voidaan säilyttää?
Onko Suomessa olemassa joku tietty aikaraja, jonka jälkeen säilytyksessä olevat istukkaveriyksiköt tuhotaan?
Olisiko istukkaveriyksiköiden keräystä ja säilytystä mahdollista tehostaa esimerkiksi asettamalla tiukempia rajoja TNC:n (total nucleated cells) lukumäärälle?

3.4.3 Istukkaveripankkitoimintaan liittyvät haasteet

Tässä teemassa käsitellään istukkaveripankkitoimintaan liittyviä haasteita keskittyen istukkaveriyksiköiden säilyttämiseen ja käyttämättä jättämiseen. Kuva 5 on peräisin WMDA:n raportista ja siinä on esitetty syyt säilytyksessä olevien istukkaveriyksiköiden poistamiselle.



Kuva 5. Säilytyksessä olevien istukkaveriyksiköiden poistamisen syyt. Kuvan lähde: WMDA Annual Report 2014 (Anon. V, 2016).

Kuvan 5 perusteella yleisin syy istukkaveriyksiköiden poistamiselle oli niiden käyttöönotto kantasolusiirtoa varten (34,9 %). Toiseksi yleisin syy on ollut istukkaveriyksiköiden käsittelyyn ja säilytykseen liittyvät ongelmat (29,6 %). Kolmanneksi suurin oli muiden syiden osuus (16,5 %). Näiden lisäksi syitä istukkaveriyksiköiden poistamiselle säilytyksestä olivat käyttö validointitutkimuksiin (9,4 %), lääketieteellinen syy (7,3 %), käyttö tutkimukseen (1,2 %) sekä tuntematon syy (1,2 %). Tästä voidaan päätellä, että vain noin joka kolmas säilytyksestä poistettava istukkaveriyksikkö on sellainen, joka otetaan käyttöön kantasolusiirtoa varten. Kaksi kolmasosaa taas poistetaan säilytyksestä muista syistä.

WMDA:n raportista selviää, että kaikkia kantasolusiirtoa varten säilytyksestä otettuja istukkaveriyksiköitä ei kuitenkaan lopulta käytetä kantasolusiirrossa. Vuonna 2014 tällaisia tapauksia oli yhteensä 74, joka vastaa 1,9 % kaikista säilytyksestä kantasolusiirtoa varten käyttöönotetuista istukkaveriyksiköistä. Suurimassa osassa tapauksista oli kyse potilaaseen liittyvästä seikasta. Muut syyt istukkaveriyksikön käytön peruuntumiseen olivat tuotteeseen eli istukkaveriyksikköön liittyvät tekijät sekä kuljetukseen liittyvät ongelmat.

Tähän teemaan liittyen pyrittiin selvittämään haastateltavien näkemyksiä istukkaveripankkitoimintaan liittyvistä haasteista. Istukkaveriyksiköiden säilytykseen liittyen haluttiin selvittää, onko Suomessa käytössä jokin tietty aikaraja, jonka jälkeen säilytyksessä olevat istukkaveriyksiköt tuhoetaan. Lisäksi tähän teemaan liittyen pyrittiin selvittämään haastateltavien näkemyksiä Suomen Veripalvelun istukkaveripankkitoiminnasta, johon nykyään kuuluu säilytyksessä olevien istukkaverisiirteiden välitys kantasolusiirtoa varten. Haastattelukysymykset on esitetty taulukossa 9.

Taulukko 9. Haastattelukysymykset liittyen teemaan ”Istukkaveripankkitoimintaan liittyvät haasteet”.

Mitkä näette suurimpina haasteina istukkaveripankkitoiminnassa?
Vaatiiko istukkaveripankkitoiminta selvästi enemmän resursseja verrattuna kantasoluluovuttajiin perustuvan rekisterin ylläpitämiseen ja hyödyntämiseen?
Kuvan 5 perusteella istukkaveriyksiköitä joudutaan poistamaan säilytyksestä muun muassa prosessointiongelmien vuoksi. Olisiko mahdollista joillain tavoilla tehostaa istukkaveriyksiköiden hyödyntämistä?
Mitkä näette tärkeimpinä syinä uusien istukkaveriyksiköiden keräyksen lopettamiseen Suomessa?
Näettekö mahdollisena sen, että istukkaveriyksiköiden keräys aloitettaisiin Suomessa uudestaan tulevaisuudessa?
Olisiko Veripalvelun Solutuotantokeskuksen menetelmiä mahdollista hyödyntää istukkaveren sisältämien hematopoieettisten kantasolujen tuotannossa? Tai olisiko tällaiselle menetelmälle yleisestikään tarvetta?
Olisiko istukkaverta tai napanuoran kudosta mahdollista hyödyntää solutuotantokeskuksen nykyisen tuotteen (LY-MSK) valmistuksessa?

3.4.4 Istukkaveripankkitoiminta Euroopassa

WMDA:n vuoden 2014 raportista selviää, että Euroopassa kantasolusiirtoa varten otettiin käyttöön yhteensä 722 istukkaveriyksikköä. Näistä 538 oli peräisin Euroopan sisältä. Muista maanosista Eurooppaan saapui 184 istukkaveriyksikköä, joista 164 yksikköä oli peräisin Pohjois-Amerikasta. Muihin maanosiin Euroopasta välitettiin yhteensä 332 istukkaveriyksikköä. Tästä voidaan päätellä, että Euroopasta on välitetty muihin maanosiin enemmän istukkaveriyksiköitä, kuin mitä Euroopassa on vastaanotettu muualta. Raportista korostuu erityisesti se, että Euroopan ja Pohjois-

Amerikan välillä tapahtuu melko paljon näiden maanosien välistä istukkaveriyksiköiden hyödyntämistä. Vuonna 2014 Pohjois-Amerikkaan välitettiin Euroopasta 243 istukkaveriyksikköä. Sen sijaan esimerkiksi Aasiaan välitettiin Euroopasta samana vuonna vain 25 istukkaveriyksikköä. (Anon. V, 2016) Luultavasti tätä selittää suurimmaksi osaksi väestön erilainen geeniperimä eri maanosissa. Taulukkoon 10 on koostettu tiedot Aasian, Euroopan, Pohjois-Amerikan sekä muiden maanosien välisestä ja sisäisestä istukkaveriyksiköiden välityksessä kantasolusiirtoa varten.

Taulukko 10. Istukkaveriyksiköiden välitys istukkaveripankeista kantasolusiirtoa varten vuonna 2014. Taulukossa on kuvattu istukkaveriyksiköiden välitys eri maanosien välillä sekä maanosien sisällä. Muihin maanosiin kuuluvat Afrikka, Etelä-Amerikka ja Oseania. Taulukon tiedot ovat peräisin WMDA:n vuoden 2014 raportista. (Anon. V, 2016)

Mihin Mistä	Aasia	Eurooppa	Pohjois- Amerikka	Muut maanosat	Yhteensä
Aasia	1707	4	13	19	1726
Eurooppa	25	538	243	64	870
Pohjois- Amerikka	37	164	1048	53	1302
Muut maanosat	1	16	11	21	49
Yhteensä	1770	722	1315	140	3947

Tämän teeman kohdalla tavoitteena oli selvittää haastateltavien käsitystä Euroopan merkityksestä kansainvälisessä istukkaveripankkitoiminnassa. Lisäksi pyrittiin selvittämään haastateltavien näkemyksiä yksityisen istukkaveripankkitoiminnan merkityksestä ja eettisyydestä. Haastatteluissa käytetyt kysymykset on esitetty taulukossa 11.

Taulukko 11. Haastattelukysymykset liittyen teemaan ”Istukkaveripankkitoiminta Euroopassa”.

Millaisena näette Euroopan merkityksen istukkaveriyksiköiden keräyksessä ja hyödyntämisessä kansainvälisesti katsottuna?
Hyvin vähän löytyy tietoa liittyen siihen, kuinka paljon yksityisten istukkaveripankkien keräämiä istukkaverisiirteitä on käytetty autologisissa tai lähisukulaisiin kohdistuvissa allogeenisissa kantasolusiirroissa. Millaisena näette yksityisten istukkaveripankkien merkityksen kantasolusiirtojen kannalta?
Liittyykö yksityisten istukkaveripankkien toimintaan eettisesti arveluttavia seikkoja?
Suomessa laki kieltää yksityisten istukkaveripankkien toiminnan. Onko tämä mielestänne hyvä linjaus vai olisiko Suomessa tarvetta yksityiselle istukkaveripankkitoiminnalle?
Millaisena näette julkisen sekä yksityisen istukkaveripankkitoiminnan tulevaisuuden Euroopassa?
Onko Veripalvelun solutuotantokeskuksella kansainvälistä yhteistyötä esimerkiksi muiden Euroopan Veripalvelun toimijoiden kanssa? Olisiko tällaisesta yhteistyöstä hyötyä esimerkiksi uusien valmisteiden/lääkkeiden kehittämisen kannalta?

4 Tulokset

4.1 Tuloksista yleisesti

Työn tulokset pohjautuvat Matti Korhosen ja Johanna Nystedtin kanssa toteutettuihin haastatteluihin. Tuloksissa haastattelulla viitataan Korhosen kanssaan toteutettuun haastatteluun, koska suurin osa tuloksista pohjautuu hänen haastatteluunsa. Tuloksissa on mainittu erikseen ne kohdat, jotka pohjautuvat Johanna Nystedtin haastatteluun.

Haastattelujen avulla saatiin myös yleisesti tietoa liittyen hematopieettisiin kantasoluihin, mikä täydentää työn kirjallisuusosiossa esitettyä teoriaa. Työn kannalta tärkeäksi katsottuja tietoja on esitetty tuloksissa aiheeseen liittyvän teeman kohdalla.

4.2 Istukkaveriyksiköiden merkitys kantasolusiirroissa

4.2.1 Ensisijaiset ja vaihtoehtoiset kantasolusiirtojen menetelmät

Tämän teeman kohdalla haastattelussa tuli esille, että hematopieettisten kantasolujen siirroissa käytetään aina ensisijaisesti potilaan sisarelta saatavaa kantasolusiirrettä. Noin kolmasosalle potilaista löytyy tällainen kantasolusiirre. Seuraavana vaihtoehtona on kantasolurekisteristä löytyvä luovuttaja, jonka suhteen HLA-yhteensopivuus on luokkaa 10/10. Myös tämä vaihtoehto kuuluu ensisijaisiin kantasolusiirtojen menetelmiin. Tällöin on siis määritetty 10 kudostyyppin määräävää geeniä, jotka tulee olla sekä potilaalla että luovuttajalla identtiset.

Haastattelussa selvisi, että istukkaveriyksiköiden käyttö kantasolusiirroissa kuuluu vaihtoehtoisiin menetelmiin. Muita vaihtoehtoisia menetelmiä ovat haploidittinen luovuttaja tai sellainen rekisteriluovuttaja, jonka suhteen HLA-yhteensopimattomuuksien lukumäärä on 1 tai 2. Haploidittisellä luovuttajalla tarkoitetaan sellaista potilaan lähisukulaista, jonka suhteen HLA-yhteensopivuus on luokkaa 5/10 eli kyseessä on puoliksi sopiva siirre. Kuitenkin tietynlaisilla melko

yksinkertaisilla ja edullisilla menetelmillä haploidittinen siirre on mahdollista muokata potilaalle sopivaksi.

4.2.2 Istukkaveriyksiköiden edut ja rajoitteet

Haastattelussa käsiteltiin istukkaveriyksiköiden etuja ja rajoitteita muihin vaihtoehtoisiin kantasolusiirteisiin verrattaessa. Etuna ovat muun muassa löyhemmät kudossopivuusvaatimukset, jotka johtuvat siitä, että istukkaveri on immunologisesti naiivia kudosta. Tällöin mahdolliset kantasolusiirrosta johtuvat hyljintäreaktiot eivät ole yhtä voimakkaita kuin muissa menetelmissä. Yhtenä etuna on myös se, että istukkaveriyksiköt ovat valmiina istukkaveripankissa. Tällöin ne saadaan tarvittaessa nopeammin käyttöön verrattaessa rekisteriluovuttajalta kerättävään siirteeseen. Rekisteriluovuttajan etsimiseen ja siirteen keräämiseen kuluu aikaa noin 10 viikkoa, kun puolestaan istukkaveriyksikkö saadaan käyttöön noin kuudessa viikossa. Hätätapauksissa istukkaveriyksikkö on mahdollista ottaa käyttöön jopa kahdessa viikossa.

Istukkaveriyksiköiden huonona puolena on, että ne sisältävät melko vähän kantasoluja, minkä vuoksi siirteiden itäminen on hidasta. Tämän vuoksi potilaan infektioherkkävaihe on pidempi muihin menetelmiin verrattaessa. Kantasolujen lukumäärää on mahdollista lisätä yhdistämällä kaksi istukkaveriyksikköä yhdeksi siirteeksi. WMDA:n vuoden 2014 raportista selviää, että lähes 1000 potilasta vastaanotti useammasta kuin yhdestä istukkaveriyksiköstä koostuvan istukkaverisiirteen. Tämä on vajaa kolmasosa kaikista istukkaveriyksiköillä toteutetuista kantasolusiirroista vuonna 2014.

Haastattelussa tuli myös esille se, että istukkaveriyksiköt ovat noin puolet kalliimpia kuin rekisteriluovuttajilta kerätyt kantasolusiirteet. Rekisteriluovuttajalta peräisin olevan kantasolusiirteen hinta on noin 20 000 euroa, kun taas yhden istukkaveriyksikön hinta on noin 25 000–30 000 euroa. Yhdysvalloista hankittuna istukkaveriyksikön hinta voi olla jopa 40 000 euroa. Lisäksi istukkaverisiirteen hinta kaksinkertaistuu silloin, jos yhteen siirteeseen tarvitaan kaksi istukkaveriyksikköä.

4.2.3 Istukkaveriyksiköiden merkitys tulevaisuudessa

Haastattelussa käsiteltiin istukkaverisiirteiden osuutta kaikista hematopieettisista kantasolusiirteistä. WMDA:n raportin mukaan vuonna 2014 osuus oli 17 % ja kuvan 2 perusteella istukkaverisiirteiden lukumäärä on kasvanut vuoteen 2011 asti. Tämän jälkeen istukkaverisiirteiden käyttö on tasaantunut ja vuonna 2014 niiden käyttö on ollut vähäisempää kuin vuonna 2013. Haastattelussa ilmeni, että istukkaveriyksiköiden keräys ja käyttö kantasolusiirroissa kasvoi voimakkaasti 2000-luvun alussa. Korhosen mukaan istukkaverisiirteet nähtiin mahdollisuutena muun muassa siirteenä etniselle väestölle, joille on vaikeampaa löytää sopivaa rekisteriluovuttajaa. Ajateltiin, että istukkaverisiirre olisi heille ensisijainen vaihtoehtoinen kantasolusiirre. Kuitenkin viime vuosina on alkanut yleistymään haploidenttisen kantasolusiirteen käyttö. Haploidenttinen luovuttaja on yleensä helppo löytää potilaan lähisukulaisista ja nykyisillä menetelmillä haploidenttistä kantasolusiirrettä voidaan muokata siten, että sen käyttö on turvallista. Haploidenttisen siirteen itäminen on nopeaa, infektio-ongelmat ovat vähäisiä ja hinnaltaan siirre on edullinen. Korhosen mukaan näyttäisi siltä, että istukkaveriyksiköt ovat häviämässä kilpailun haploidenttisten kantasolusiirteiden kanssa. Näin ollen siis näyttäisi siltä, että istukkaverisiirre olisi menettämässä mahdollisuutensa tulla ensisijaiseksi vaihtoehtoiseksi kantasolusiirteeksi.

Haastattelussa ilmeni kuitenkin, että vaihtoehtoisten kantasolusiirteiden olemassaolo on välttämätöntä, koska kaikille potilaille ei ole löydettävissä ensisijaista siirrettä. Eri menetelmien etuja vertailtaessa tulee ennen kaikkea punnita sitä, mikä on parhaaksi potilaan paranemisen ja eloonjäämisen kannalta.

4.3 Istukkaveriyksiköiden potentiaalisuus ja kudossopivuus

4.3.1 Kantasolusiirteiden HLA-määritykset

WMDA:n vuoden 2014 raportista (Anon. V, 2016) selviää, että istukkaveriyksiköiden HLA-määritykset on tehty kuuden tai kahdeksan antigeenin suhteen (kuvat 3 ja 4). Haastattelussa tuli esille se, että kuuden antigeenin tapauksessa HLA-A ja HLA-B on

määritetty antigeenitasolla ja HLA-DRB1 on määritetty tarkemmin alleelitasolla (engl. high resolution matching). Sen sijaan kahdeksan antigeenin tapauksessa kaikki tarkasteltavat HLA-molekyylit (HLA-A, HLA-B, HLA-C ja HLA-DRB1) on määritetty alleelitasolla. Mikäli HLA-molekyylien määritykset on tehty tarkemmin alleelitasolla, niin tällöin sopivan istukkaveriyksikön löytäminen on vaikeaa.

Korhosen mukaan Suomessa on perinteisesti käytetty kuuden antigeenin määrittystä istukkaverisiirteiden kohdalla. Tällöin HLA-yhteensopivuus olisi parhaassa tapauksessa 6/6 ja heikoimmassa tapauksessa 3/6. WMDA:n raportista selviää, että 3/6 yhteensopivia istukkaverisiirteitä on käytetty äärimmäisen vähän ja lapsipotilailla ei lainkaan. Mikäli istukkaverisiirteiden yhteensopivuus on ainoastaan 3/6, niin kyseessä on todennäköisesti melko epätoivoinen tilanne.

Haastattelussa selvisi, että Suomessa rekisteriluovuttajille tehdään HLA-kudossopivuusmäärittys käyttäen 10 antigeenin määrittystä. Tällöin yhteensopivuus olisi kantasolusiirteiden ja potilaan välillä parhaimmillaan 10/10. Kahdeksan antigeenin määrittys on yhä laajasti käytössä monissa maissa, mutta Suomessa on mahdollista käyttää tarkempaa määrittystä geneettisesti melko homogeenisen väestön vuoksi. Etuna on se, että HLA-yhteensopivuus 10/10 on parempi kuin 8/8.

Haastattelun yhtenä kysymyksenä oli, voisiko istukkaveriyksiköiden löyhemmistä kudossopivuusvaatimuksista olla hyötyä etnisen väestön lisääntyessä Suomessa. Vastauksena oli, että vaihtoehtoisten kantasolusiirteiden tarve ja käyttö tulee lisääntymään. Esimerkkinä on Yhdysvaltojen tilanne, jossa väestö on geneettisesti hyvin heterogeenistä ja tämän vuoksi istukkaverisiirteet ovat olleet tärkeitä. Korhonen esitti arvion eri ryhmien mahdollisuudelle löytää tarvittaessa sopiva kantasolusiirre rekisteriluovuttajalta. Kaukasialaisista valkoihoisista noin 75 %:lle löytyy sopiva rekisteriluovuttaja. Sen sijaan esimerkiksi Yhdysvaltojen hispaaniväestön kohdalla noin 50–60 %:lle löytyy sopiva rekisteriluovuttaja ja afroamerikkaisten kohdalla vain noin kolmasosalle löytyy kantasolusiirre rekisteriluovuttajalta.

4.3.2 Tumallisten solujen lukumäärä istukkaveriyksiköissä

Tumallisten solujen lukumäärän eli TNC:n määrittäminen on käytetyin tapa ilmaista solujen määrä istukkaveriyksikössä. Menetelmän etuna on se, että TNC:n määrittäminen suoritetaan kaikkialla samalla tavalla. Toinen vaihtoehto olisi CD34-positiivisten solujen määrittäminen, mutta kyseinen menetelmä ei ole standardoitu, joten eri maiden väliset CD34-positiivisten solujen määritykset eivät ole vertailukelpoisia.

Haastattelussa saatiin vastaus siihen, mitä WMDA:n raportissa tarkoitetaan istukkaveriyksiköiden TNC-kategoriolla (taulukko 7). Esimerkiksi kategoriaan 200–249 kuuluvat istukkaveriyksiköt sisältävät $200\text{--}249 \times 10^7$ tumallista solua. Näin ollen, yleensä istukkaveriyksiköiden TNC ilmoitetaan juuri kyseisessä muodossa eli, että kertoimena on 10^7 .

Istukkaveripankkien yhtenä haasteena on haastattelun perusteella ollut se, että aluksi säilytykseen kerättiin lähes kaikki istukkaveriyksiköt. Noin 10 vuotta sitten huomattiin, että käytännössä ainoastaan suuremman TNC-lukumäärän omaavia istukkaveriyksiköitä hyödynnetään kantasolusiirroissa. Tämän jälkeen esimerkiksi Suomessa istukkaveriyksiköiden TNC:n lukumäärälle alettiin asettamaan tiukempia rajoja. Suomessa raja oli aluksi 60×10^7 tumallista solua ja lopuksi 120×10^7 tumallista solua. Tällä hetkellä joissain istukkaveripankeissa TNC:n alarajana on 150×10^7 tumallista solua. Haastattelussa selvisi, että hyväksi istukkaveriyksiköiksi kutsutaan sellaisia yksiköitä, joissa on yli 200×10^7 tumallista solua.

4.4 Istukkaveripankkitoimintaan liittyvät haasteet

4.4.1 Istukkaveriyksiköiden prosessointi ja säilytys

Edelliseen teemaan liittyen haastattelussa kysyttiin istukkaveriyksiköiden säilytyksestä, mutta tulokset päätettiin kuitenkin esittää tämän teeman kohdalla. Syynä on se, että istukkaveriyksiköiden säilytys liittyy selvästi istukkaveriyksiköiden prosessointiin liittyviin haasteisiin, joita käsitellään tässä teemassa. Haastattelussa ilmeni, että

istukkaveriyksiköitä voidaan säilyttää hyvinkin pitkään. Tähän mennessä pisimpään säilytyksessä olleet yksiköt ovat olleen säilöttynä noin 25 vuotta ja kun niitä otetaan käyttöön, voidaan todeta kantasolujen olevan yhä toimintakykyisiä. Säilyvyystutkimuksia on siis tehty niin pitkään, kuin istukkaveriyksikköjä on ollut pakastettuina istukkaveripankeissa. Näin ollen ei ole mahdollista sanoa, mikä olisi istukkaveriyksiköiden pisin mahdollinen säilytysaika. Säilytys toteutetaan nestetyypessä, jossa säilytyslämpötila on $-189\text{ }^{\circ}\text{C}$. Toinen vaihtoehto on säilyttää istukkaveriyksiköt nestetyypen kaasufaasissa, jossa lämpötila voi olla hieman korkeampi. Istukkaveriyksiköiden kriittisenä säilytyslämpötilana pidetään lämpötilaa $-150\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Haastattelussa käsiteltiin myös niitä syitä, joista johtuen istukkaveriyksiköitä on poistettu säilytyksestä. Voitiin todeta, että WMDA:n raportissa esitetyt prosessointiin liittyvät ongelmat (kuva 5) liittyvät todennäköisesti istukkaveren keräykseen ja siinä tapahtuviin ongelmiin. Istukkaveriyksiköiden prosessointi on teknisesti melko haastavaa sisältäen työvaiheita, jotka tulee suorittaa tietyn ajan kuluessa. Mahdollista on siis, että virheitä tapahtuu, joten kaikki tarpeeksi suuren TNC-lukumäärän omaavat istukkaveriyksiköt eivät päädy säilytykseen asti. Sen sijaan on harvinaista, että jo säilytyksessä olevalle istukkaveriyksikölle tapahtuisi säilytyksen aikana jotain, minkä vuoksi se tulisi poistaa. Istukkaveriyksiköitä voidaan kuitenkin poistaa säilytyksestä niiden alhaisen TNC-lukumäärän vuoksi. Tällaisia yksiköitä voidaan hyödyntää validoinnissa ja esimerkiksi Suomessa validointia varten valittiin juuri sellaisia istukkaveriyksiköitä, joissa TNC:n lukumäärä oli melko alhainen.

4.4.2 Haasteet julkisessa istukkaveripankkitoiminnassa

Haastattelussa käsiteltiin istukkaveripankkitoimintaan liittyviä haasteita. Korhonen näkee suurimpana haasteena istukkaveripankkitoiminnan kannalta sen, että istukkaveriyksiköiden käyttö ei ole riittävää suhteessa istukkaveripankin kokoon. Näin ollen myydyt istukkaveriyksiköt eivät riitä kattamaan pankille aiheutuneita kustannuksia. Hänen mukaansa maailmassa on kuitenkin ehkä muutamia pankeja, jotka pystyvät kattamaan kustannuksensa myydyillä istukkaveriyksiköillä. Tappiolla

toimivien pankkien tulee saada jotain kautta avustusta ja esimerkiksi Suomessa istukkaveripankkitoimintaa ylläpidettiin aiemmin Veripalvelun budjettirahalla. Joissain Euroopan maissa kuten Hollannissa ja Ranskassa istukkaveripankkitoimintaan on suunnattu valtion budjettirahaa. Yleensä valtion budjettirahaa suunnataan istukkaveripankille joidenkin vuosien ajaksi, jonka jälkeen pankkien olisi tarkoitus pystyä itse kattamaan kulunsa.

Istukkaveripankkitoiminta vaatii huomattavasti enemmän resursseja verrattuna vapaaehtoiseen luovuttajiin perustuvan rekisterin ylläpitämiseen. Uuden luovuttajan liittyminen on hyvin edullista, koska luovuttajalle tehtävä kudostyypitys on hinnaltaan alle 30 euroa. Lisäksi on huomioitavaa, että rekisterissä olevista luovuttajista ei tarvitse säilyttää soluja tai DNA:ta, vaan ainoastaan informaatiota. Istukkaveriyksiköt vaativat rekisterin ylläpitämisen lisäksi yksiköiden prosessoinnin ja pakastamisen. Juuri prosessointi ja pakastaminen ovat kalliita, joten yhden säilytykseen kerätyn istukkaveriyksikön hinta olisi noin kahden tuhannen euron luokkaa. Myydystä istukkaveriyksiköstä voidaan laskuttaa noin 25 000–30 000 euroa, mutta tämä ei kuitenkaan riitä kattamaan pankille aiheutuneita kuluja.

4.4.3 Istukkaveripankkitoiminnan tilanne Suomessa

Haastattelussa käsiteltiin syitä uusien istukkaveriyksiköiden keräyksen lopettamiselle Suomessa. Keräys lopetettiin kesällä 2013, mutta istukkaveripankkitoiminta jatkuu yhä siten, että jo säilytyksessä olevia yksiköitä voidaan tarvittaessa ottaa käyttöön. Istukkaveripankin ylläpitäminen on huomattavasti edullisempaa kuin uusien yksiköiden kerääminen. Ennen päätöstä lopettaa istukkaveriyksiköiden keräys oli toteutettu laaja selvitys niissä sairaanhoitopiirin yksiköissä, joissa kantasolusiirtoja toteutetaan. Selvityksessä osoitettiin, että suomalainen istukkaveripankki nähtiin hyvänä vaihtoehtona, mutta toisaalta pärjättäisiin myös ulkomailta saatavilla yksiköillä. Kyseiset sairaanhoitopiirit eivät olleet kiinnostuneita osallistumaan suomalaisen istukkaveripankin rahoittamiseen. Tämän selvityksen perusteella Veripalvelu päätti

lopettaa uusien istukkaveriyksiköiden keräämisen, mutta säilyttämään jo kerätyt yksiköt tarjolla niitä tarvitseville potilaille.

Haastattelussa korostui se, että asiaa tulisi myös käsitellä laajemmin kansanterveystalouden näkökulmasta. Mikäli Veripalvelu suuntaisi rahaa istukkaveriyksiköiden keräämiseen, niin tällöin se olisi pois jostain muusta terveydenhuollon osa-alueelta. Istukkaveriyksiköiden keräämisen aloittaminen uudestaan Suomessa olisi Korhosen mukaan mahdollista, mikäli esille tulisi vahva lääketieteellinen tarve käyttää selvästi nykyistä enemmän istukkaveriyksiköitä.

Lisäksi haastattelussa tuli esille, että Suomessa on ollut perinteenä käyttää vaihtoehtoisena siirteenä enemmän ei täysin yhteensopivalta luovuttajalta peräisin olevaa siirrettä (mismatch-siirre) kuin istukkaverisiirrettä. Istukkaverisiirteitä on käytetty jonkin verran lapsilla, mutta aikuisilla äärimmäisen vähän. Kantasolukeskuksissa on tapana käyttää vaihtoehtoisista menetelmistä sellaisia, jotka keskuksessa osataan hyvin. Huomioitavaa on myös se, että istukkaveriyksiköiden tarve on ollut Suomessa geneettisen homogeenisyyden vuoksi vähäisempää kuin esimerkiksi Etelä-Euroopassa.

4.4.4 Kantasolujen tuotannosta

Istukkaveriyksiköiden yhtenä huonona puolena on kantasolujen pieni määrä, minkä vuoksi haastatteluissa haluttiin selvittää, olisiko hematopoieettisten kantasolujen kasvatus mahdollista Veripalvelun Solutuotantokeskuksen menetelmillä. Sekä Korhosen että Nystedtin haastattelussa tuli esille se, että Solutuotantokeskuksen mesenkymaalisten kantasolujen kasvatus on täysin eri asia kuin mahdollinen hematopoieettisten kantasolujen kasvatus. Nystedt korostaa, että Veripalvelulla ei ole sellaista menetelmää, jolla hematopoieettisia kantasoluja voisi kasvattaa. Kuitenkin mikäli sellainen menetelmä olisi olemassa, niin Veripalvelulla olisi tilat ja osaaminen sen toteuttamiseen. Nystedtin haastattelussa selvisi, että hematopoieettisten kantasolujen

kasvatusta tutkivat monet tutkimusryhmät maailmalla ja haastavaa kasvatuksessa on saada tietyt halutut kantasolut monistumaan.

Korhosen mukaan muutamia lupaavia teknologioita hematopoeettisten kantasolujen kasvatukseen on maailmalla olemassa, mutta niiden tulisi yhä selvästi kehittyä ennen kuin niitä olisi mahdollista ottaa käyttöön. Hän myös korosti, että tällaisilla teknologioilla tulisi olla jokin selkeä etu nykyisiin menetelmiin nähden, jotta kantasolukeskukset olisivat halukkaita niistä maksamaan. Huomioitavaa on myös se, että verenkierrosta kerättyinä hematopoeettisten kantasolujen määrä on tarpeeksi suuri, joten niiden kohdalla ei ole tarvetta laboratorioskasvatukseen.

Nystedt'in mukaan mesenkymaalisia kantasoluja suositellaan kutsuttavan stroomasoluiksi, koska ne eivät ole niin monikykyisiä kuin kantasolut. Istukkaverestä peräisin olevia mesenkymaalisia stroomasoluja voisi kasvattaa, mutta tällöin saatava tuote olisi eri kuin Solutuotantokeskuksen nykyinen tuote. Tämä johtuu siitä, että istukkaveren ja luuytimen mesenkymaalisisissa stroomasoluissa on eroja. Huomioitavaa on myös se, että pakastetuista istukkaveriyksiköistä ei ole mahdollista saada mesenkymaalisia stroomasoluja monistumaan. Näin ollen istukkaveripankeissa säilytyksessä olevia yksiköitä ei välttämättä pystyittäisi hyödyntämään mahdollisen tuotteen valmistuksessa.

4.5 Istukkaveripankkitoiminta Euroopassa

4.5.1 Euroopan merkitys istukkaveripankkitoiminnassa

Haastattelussa todettiin, että Euroopassa on tuotettu suuri määrä maailman istukkaveriyksiköistä ja siten Euroopan merkitys on huomattava. Kuten WMDA:n raportista on nähtävissä (taulukko 10), niin Yhdysvalloissa istukkaveriyksiköitä on käytetty paljon ja niitä on tuotu Euroopasta. Yhdysvalloissa väestöpohja on geneettisesti melko heterogeeninen ja siellä on muun muassa istukkaveriyksiköiden käytön avulla haluttu edistää väestön tasa-arvoa. Korhosen mukaan haploidittisten

kantasolusiirteiden käyttö on nyt lisääntymässä Yhdysvalloissa, joten todennäköisesti istukkaveriyksiköiden käyttö tulee siellä vähenemään.

4.5.2 Yksityinen istukkaveripankkitoiminta

Haastattelussa käsiteltiin yksityisten istukkaveripankkien merkitystä kantasolusiirtojen kannalta. Tietoa ei ole saatavilla siitä, kuinka paljon istukkaveriyksiköitä on säilytyksessä yksityisissä pankeissa, mutta todennäköisesti niitä on säilöttynä yksityisissä pankeissa jopa enemmän kuin julkisissa. Haastattelussa korostui se, ettei ole lääketieteellistä perustetta kerätä syntyvän lapsen istukkaverta hänen omaan mahdolliseen tulevaan tarpeeseensa. Lapsen edun mukaista ei ole se, että vanhemmat maksavat hänen istukkaveren keräämisestä ja säilytyksestä. Yksityisten istukkaveripankkien keräämiä siirteitä on käytetty äärimmäisen vähän lapselle itsellensä. Huomioitavaa on esimerkiksi se, että leukemia on yleisin sairaus, johon kantasoluhoitoja käytetään, mutta leukemiaa ei voida hoitaa potilaan omilla kantasoluilla.

Korhosen mielestä on hyvä, ettei Suomen viranomainen salli yksityisten istukkaveripankkien toimimista Suomessa. Euroopan unionin sisällä tilanne on hieman ristiriitainen, koska useissa maissa yksityiset istukkaveripankit on sallittu. Osassa EU:n maista yksityisiä istukkaveripankkeja kannatetaan, ja osassa taas on esitetty lääketieteellinen kanta sille, ettei niitä tulisi kannattaa.

Haastattelussa kysyttiin julkisten ja yksityisten pankkien mahdollisista yhdistelmistä, joita voidaan kutsua hybridipankeiksi. Hybridipankeissa siis säilytettäisiin sekä yksityiseen että julkiseen tarkoitukseen kerättyjä istukkaveriyksiköitä. Todettiin, että julkiset pankit saattavat harkita hybridipankkitoimintaa taloudellisista syistä ja että mahdollisesti osa on jo lähtenyt sellaiseen toimintaan. Toisaalta taas yksityiset pankit voivat olla halukkaita keräämään istukkaveriyksiköitä myös julkiseen käyttöön ja sitä kautta luoda itsestään parempaa kuvaa. Korhonen näkee, että julkisten ja yksityisten pankkien pitäminen erillään olisi parempi vaihtoehto kuin hybridipankit.

Istukkaveripankin toiminnan motiivit ja rahoituspohja voisivat sekoittua hybridipankkimallissa.

5 Tulosten tarkastelu

5.1 Istukkaveriyksiköiden merkitys kantasolusiirroissa

Haastattelututkimuksen mukaan istukkaveriyksiköitä ei pidetä ensisijaisina hematopoeettisina kantasolusiirteinä. Istukkaveriyksiköt eivät ole ensisijaisia siirteitä edes siinä tapauksessa, että niiden HLA-yhteensopivuus olisi luokkaa 8/8. Tämä oli hieman yllättävää siksi, että kirjallisuuskatsauksen perusteella istukkaveriyksiköt vaikuttivat omaavan monia etuja rekisteriluovuttajilta kerättäviin kantasolusiirteisiin verrattaessa. Huomioitavaa on se, että työssä tarkastelluissa kirjallisuuslähteissä korostui istukkaveriyksiköiden edut. Istukkaveriyksiköiden huonoja puolia tuli esille, mutta ne keskittyivät pääasiassa yksiköiden vaatimiin suurempiin resursseihin. Istukkaveriyksiköiden hitaasta itämisestä johtuvaa suurempaa infektioriskiä käsiteltiin lyhyesti kirjallisuuskatsauksessa, mutta kuitenkin sen merkitys tuli haastattelussa selkeämmin esille.

Oli yllättävää, ettei istukkaveriyksiköitä käytännössä käytetä ensisijaisina kantasolusiirteinä vaikka WMDA:n vuoden 2014 raportin perusteella istukkaveriyksiköt muodostavat merkittävän osan vuosittain käytettävistä hematopoeettisista kantasolusiirteistä. Samasta syystä oli myös yllättävää, että istukkaveriyksiköiden käyttö olisi mahdollisesti vähenemässä. Tosin WMDA:n raportin perusteella istukkaveriyksiköiden käyttö oli hieman vähäisempää vuonna 2014 kuin vuonna 2013 ja samoin uusien yksiköiden kerääminen istukkaveripankkeihin oli laskussa.

Haastattelussa saatiin tietoa haploidenttisestä kantasolusiirrosta. Kyseinen vaihtoehtoinen kantasolujen siirtomenetelmä on yleistymässä ja mahdollisesti se selittää istukkaveriyksiköiden käytön vähenemisen. Haastattelussa korostui haploidenttisen siirteen monet edut istukkaverisiirteisiin verrattaessa, mikä on todennäköisesti taustalla menetelmän yleistymisessä. Haastattelussa ei tullut esille haploidenttisiin siirteisiin liittyviä huonoja puolia, mutta toisaalta myös

kirjallisuussiosiossa tuli esille, että kyseinen kantasolusiirtomenetelmä on kehittynyt ja sillä saavutetut tulokset ovat parantuneet.

Haastattelussa esille tulleet istukkaveriyksiköiden edut vastasivat pääosin kirjallisuuskatsauksessa käsiteltyjä etuja. Lisäksi ilmeni, että istukkaverisiirteet saadaan hätätapauksissa hyvinkin nopeasti käyttöön verrattuna rekisteriluovuttajalta kerättävään kantasolusiirteeseen.

Oli hieman yllättävää, että istukkaverisiirteet ovat selvästi rekisteriluovuttajilta kerättyjä kantasolusiirteitä kalliimpia. Kirjallisuuskatsauksen ja WMDA:n raportin tilastojen perusteella voisi ajatella, että kahden tai useamman istukkaveriyksikön yhdistäminen yhdeksi siirteeksi olisi hyvä vaihtoehto. Huomioitava kuitenkin olisi se, että useamman istukkaveriyksikön käyttämisessä myös siirteen hinta moninkertaistuu käytettyjen yksiköiden lukumäärän mukaan.

5.2 Istukkaveriyksiköiden potentiaalisuus ja kudossopivuus

Haastattelu osoitti, että HLA-kudossopivuusmääritys voidaan tehdä HLA-molekyyleille joko antigeeni- tai alleelitasolla, joista alleelitaso on tarkempi. Samoin myös WMDA:n raportin perusteella oli pääteltävissä, että toisissa HLA-määrityksissä oli käytetty tarkempaa menetelmää kuin toisissa. Kirjallisuuskatsauksessa selvisi se, että yleensä HLA-määritykset suoritetaan verenkierrosta tai luuytimestä kerätyille siirteille kahdeksan antigeenin suhteen kun taas istukkaveriyksiköille kuuden antigeenin suhteen. Haastattelun avulla selvisi, että Suomessa rekisteriluovuttajille tehdään HLA-määritys 10 antigeenin suhteen ja istukkaveriyksiköille kuuden antigeenin suhteen. Suomessa siis rekisteriluovuttajille tehtävä HLA-määritys on siis selvästi tarkempi kuin istukkaveriyksiköille suoritettava. Tässä on kuitenkin huomioitava se, että istukkaveriyksiköitä käytetään Suomessa hyvin vähän ja että niitä käytettäessä mahdolliset hyljintäreaktiot ovat lievempiä. Tosin WMDA:n raportista selviää, että istukkaveriyksiköille käytetään laajasti maailmalla myös kahdeksan antigeenin määritystä.

Työn kirjallisuusosiossa oli tarkasteltu Fimean tilastoja istukkaveriyksiköiden käytöstä Suomessa. Taulukon 2 perusteella voidaan todeta, että vuonna 2012 Suomessa otettiin käyttöön 2 Veripalvelun istukkaveripankin istukkaverisiirrettä. Vuonna 2013 kantasolusiirroissa ei käytetty yhtään tällaista siirrettä. Tämä tilasto vahvistaa haastattelussa esille tullutta tietoa siitä, että Suomessa istukkaveriyksiköiden käyttö on ollut hyvin vähäistä. On kuitenkin otettava huomioon se, ettei Fimean tilastossa ole mukana ulkomailta Suomeen tuotuja istukkaverisiirteitä.

Istukkaveriyksikön tumallisten solujen lukumäärän eli TNC:n alaraja oli Suomessa aluksi 60×10^7 solua ja lopuksi 120×10^7 solua. Yhdysvalloissa suositus on, että TNC:n lukumäärä tulisi olla vähintään 50×10^7 . Näin ollen voidaan todeta, että Suomessa kerätyt yksiköt ylittävät selvästi Yhdysvalloissa käytössä olevan alarajan. Mahdollista siis on, että Yhdysvalloissa kerätään paljon myös pieniä, alhaisen TNC:n omaavia yksiköitä, jotka harvemmin päätyvät kliiniseen käyttöön. Tulosten perusteella siis on hieman yllättävää se, että Suomessa TNC:n alarajaa nostettiin, mutta Yhdysvalloissa alaraja on yhä pienempi kuin mitä Suomessa oli istukkaveriyksiköiden keräyksen alkaessa.

WMDA:n raportista (taulukko 7) selviää, että sellaiset istukkaverisiirteet, joiden TNC on ollut alle 125×10^7 solua, muodostavat alle kolmasosan lapsilla käytetyistä istukkaverisiirteistä. Aikuisilla käytetyistä istukkaverisiirteistä kyseisten melko alhaisen TNC:n omaavien siirteiden osuus on ollut vain 7,5 %. Mahdollista on kuitenkin se, että alhaisen TNC:n omaavia istukkaveriyksiköitä käytetään silloin, kun yhdistetään kaksi tai useampia yksiköitä yhdeksi siirteeksi. Lisäksi WMDA:n raportista (taulukko 7) selviää, että aikuisilla käytetyistä istukkaverisiirteistä yli puolet (54,4 %) on vuonna 2014 ollut sellaisia, joiden TNC on yli 200×10^7 solua. Tämän tiedon ja haastattelun perusteella voidaan todeta, että aikuisilla on käytetty yli puolessa tapauksista niin kutsuttua hyvää istukkaverisiirrettä.

Kirjallisuuskatsauksen lähteissä ei ollut juuri mainintaa siitä, että sellaisia istukkaveriyksiköitä voisi käyttää, joissa HLA-yhteensopivuus on luokkaa 3/6 tai 5/8.

Tämä tuli esille ainoastaan WMDA:n raportin perusteella. Haastattelun perusteella selvisi, että HLA-yhteensopivuuden ollessa 3/6 on kyseessä melko epätoivoinen tilanne. Tämä puolestaan selittää sen, miksi kirjallisuuslähteissä ei ollut mainittu sitä, että istukkaveriyksiköillä sallittaisiin kolme yhteensopimattomuutta. Huomioitavaa on, että yhteensopivuuden 5/8 omaavia istukkaveriyksiköitä on kuitenkin WMDA:n raportin perusteella käytetty sekä lapsilla (kuva 3) että aikuisilla (kuva 4). Tällainen kantasolusiirre on kuitenkin yhteensopivuudeltaan parempi kuin yhteensopivuuden 3/6 omaava siirre.

5.3 Istukkaveripankkitoimintaan liittyvät haasteet

Haastattelun avulla saatiin tietoa siitä, mitä tarkoitetaan WMDA:n raportissa (kuva 5) esitetyillä prosessointiongelmilla. Kirjallisuustarkasteluun verrattuna saatiin haastattelusta paljon mielenkiintoista tietoa istukkaveriyksiköiden keräykseen ja säilytykseen liittyen. Selvisi, että keräyksen jälkeen suoritettava istukkaveriyksiköiden prosessointi on sellainen vaihe, jossa mahdollisuus virheille on olemassa. Prosessoinnin haastavuus ei tullut juuri esille työn kirjallisuusosiossa. Tosin yhdessä tarkastellussa tutkimuksessa mainittiin liian pitkä säilytysaika ennen jäädytystä syynä sille, ettei kerätty yksikkö päätynyt säilytykseen asti.

Istukkaveriyksiköiden säilytyksestä mainittiin kirjallisuuslähteissä pääasiassa vain se, että ne säilytetään jäädyttämällä. Haastattelussa selvisi, että jäädytys tehdään nestetyypessä ja että säilytys on mahdollista myös nestetyypen kaasufaasissa. Lisäksi saatiin tietoa jäädytyksessä käytettävistä lämpötiloista, joista kirjallisuuslähteiden avulla ei juuri löytynyt tietoa.

Kirjallisuusosiossa ilmeni, että istukkaveripankkitoiminta vaatii enemmän resursseja verrattuna kantasolujen luovuttajarekisterin ylläpitoon. Haastattelussakin tämä asia tuli esille ja selvisi, että taloudellisia resursseja vaaditaan huomattavasti enemmän istukkaveripankkitoiminnassa. Yhden istukkaveriyksikön keräyksen ja prosessoinnin hinta oli yllättävän korkea. Sen sijaan yksiköiden säilytys jäädytyksessä on huomattavasti

edullisempaa, mikä varmaan osaltaan selittää sen, miksi Suomessa istukkaveripankin toimintaa ei lopetettu kokonaan, vaan jo kerätyt yksiköt päätettiin pitää säilytyksessä niitä tarvitseville potilaille.

Haastatteluissa tuli esille syitä istukkaveriyksiköiden keräyksen lopettamiselle Suomessa. Kuten kirjallisuudessa tuli esille, on kyseiselle päätökselle esitetty kritiikkiä. Tässä työssä toteutetun haastattelun perusteella saatiin kuitenkin hyviä perusteluja sille, minkä vuoksi Veripalvelussa päädyttiin lopettamaan uusien yksiköiden keräys. Mielenkiintoista oli se, että eri kantasolukeskuksissa voi olla tapana keskittyä yhteen vaihtoehtoiseen kantasolujen siirtomenetelmään. Suomessa koetaan, että vaihtoehtoisten menetelmien osaaminen keskittyy yhteensopimattomuuksia sisältäviin kantasolusiirteisiin, jotka on kerätty rekisteriluovuttajilta.

Kummassakin työssä toteutetussa haastattelussa selvisi, että mesenkymaalisten stroomasolujen tuotanto on aivan eri asia kuin hematopoeettisten kantasolujen tuotanto. Näin ollen Veripalvelun Solutuotantokeskuksen menetelmiä ei voi hyödyntää istukkaveren sisältämien hematopoeettisten kantasolujen tuotannossa. Työssä haluttiin kysyä mahdollisesta hematopoeettisten kantasolujen kasvattamisesta sen vuoksi, että se voisi ratkaista istukkaveriyksiköihin liittyvän alhaisen solumäärän ongelman. Haastatteluissa kuitenkin selvisi, että hematopoeettisten kantasolujen kasvattamisesta on jo pitkään maailmalla tutkittu. Hieman yllättävää oli myös, että vaikka tällainen menetelmä kehitettäisiin, se ei välttämättä tarkoittaisi sitä, että istukkaveriyksiköiden käyttö yleistyisi. Ongelmana voisi olla menetelmän mahdollisesti korkea hinta sekä se, että kantasolukeskuksilla saattaisi olla tässä vaiheessa muita sellaisia vaihtoehtoisia menetelmiä käytössä, joilla saadaan hyviä tuloksia. Toisaalta mielenkiintoista oli se, että Nystedtin haastattelun perusteella Solutuotantokeskukselta löytyisi sopivat tilat ja osaaminen hematopoeettisten kantasolujen kasvattamiseen, jos vain sellainen menetelmä olisi olemassa.

Kirjallisuusosion perusteella istukkaveri sekä napanuoran kudokset sisältävät myös mesenkymaalisia stroomasoluja. Tämän vuoksi Nystedtin haastattelussa haluttiin selvittää sitä, voisiko istukkaverta hyödyntää mesenkymaalisten stroomasolujen tuotannossa. Istukkaveren sisältämien mesenkymaalisten stroomasolujen kasvatus olisi mahdollista, mutta tällöin kyseessä olisi eri tuote johtuen siitä, että mesenkymaalisisissa kantasoluissa on eroja riippuen niiden lähteestä. Mielenkiintoista oli kuitenkin saada Nystedtin haastattelun kautta vahvistus sille, että mesenkymaalisia stroomasoluja esiintyy istukkaveressä sekä napanuoran kudoksessa. Lisäksi haastattelussa tuli esille se, että myös istukasta on mahdollista eristää mesenkymaalisia stroomasoluja.

5.4 Istukkaveripankkitoiminta Euroopassa

Tähän teemaan liittyen haastattelussa selvisi, että Euroopalla on ollut suuri merkitys kansainvälisessä julkisessa istukkaveripankkitoiminnassa. Hieman yllättävää oli Korhosen arvio siitä, että istukkaveriyksiköiden käyttö Yhdysvalloissa olisi todennäköisesti vähenemässä. Toisaalta työssä ei perehdytty siihen, millaista on ollut käyttöön otettujen istukkaveriyksiköiden lukumäärän kehittyminen eri maanosissa. Yleisesti voidaan kuitenkin todeta, että WMDA:n raportin perusteella vaikuttaisi siltä, että maailmanlaajuisesti istukkaveriyksiköiden käyttö on lievässä laskussa.

Kirjallisuusosion perusteella yksityiseen istukkaveripankkitoimintaan suhtaudutaan hyvin kriittisesti. Myös Korhosen haastattelun perusteella kriittinen suhtautuminen on perusteltua. Kirjallisuuden sekä yksityisten istukkaveripankkien internet-sivujen perusteella oli vaikeaa löytää tietoa siitä, kuinka paljon yksityisten pankkien keräämiä istukkaveriyksiköitä on hyödynnetty kliinisessä käytössä. Samoin Korhosen haastattelussa tuli esille se, ettei tällaista tietoa ole juuri saatavilla. Voidaan kuitenkin todeta, että tällaisia istukkaveriyksiköitä on käytetty erittäin vähän lapselle itselleen, jolta yksikkö on kerätty.

Haastattelussa tuli esille, että joitain hybridipankkeja on mahdollisesti jo olemassa. Kirjallisuuskatsauksen perusteella ainakin yksi yksityisessä istukkaveripankki-

toiminnassa mukana oleva kansainvälinen konserni (FamiCord Group) kerää istukkaveriyksiköitä myös julkiseen käyttöön. Kuitenkaan tietoa ei ole saatavilla siitä, kuinka paljon tällaisia yksiköitä on käytetty. Kuten Korhonen arveli haastattelussa, niin kyseessä voi olla pääasiassa yksityisen istukkaveripankin keino luoda parempaa julkisuuskuvaa. Taulukon 4 perusteella Euroopassa toimii useita yksityisiä istukkaveripankkeja. Mukana ei kuitenkaan ole Pohjoismaita ja kuten kirjallisuuskatsauksessa ja haastattelussa tuli esille, Suomessa viranomaisen ei ole sallinut yksityisten pankkien toimintaa.

Työn kirjallisuusosio vahvistaa Korhosen arviota siitä, että mahdollisesti jotkin julkiset istukkaveripankit ovat lähteneet mukaan hybridipankkitoimintaan. FACT/Netcord-akkreditoinnin omaavien istukkaveripankkien listauksesta on työn kirjallisuusosion perusteella pääteltävissä, että on olemassa sellaisia pankkeja, joissa on sekä julkista että yksityistä toimintaa. Toisaalta tämän tiedon perusteella ei voida suoraan sanoa, ovatko kyseiset pankit alun perin keskittyneet yksityiseen vai julkiseen toimintaan. Voidaan kuitenkin todeta, että julkista ja yksityistä istukkaveripankkitoimintaa yhdistäviä hybridipankkeja on olemassa.

6 Johtopäätökset ja pohdinta

Yhtenä tämän työn tärkeimpänä johtopäätöksenä on se, että istukkaveriyksiköiden käyttö on joko vähentymässä tai ainakin tasaantumassa maailmanlaajuisesti. Työssä ei käsitelty tilastoja yksittäisten maiden tai maanosien kohdalla, joten tämän vuoksi ei voida esittää arvioita erikseen esimerkiksi yksittäisten maanosien kohdalla. Työn tulosten perusteella voidaan kuitenkin arvioida, että istukkaveriyksiköiden käyttö olisi vähenemässä Yhdysvalloissa, mikä vaikuttaisi myös Euroopan tilanteeseen. Tällöin todennäköisesti Euroopasta Yhdysvaltoihin lähetettävien istukkaverisiirteiden määrä vähenisi. Tämä voisi vaikuttaa Euroopassa toimiviin istukkaveripankkeihin siten, ettei niiden taloudellinen tilanne ainakaan paranisi.

Yhtenä tärkeänä syynä istukkaveriyksiköiden käytön vähenemiselle on muut vaihtoehdot kantasolujen siirtomenetelmät. Uutena menetelmänä on haploidittinen kantasolusiirre, joka on edullinen ja turvallinen sekä yleensä helpompi löytää sellaiselle potilaalle, jolle ei löydy ensisijaista kantasolusiirrettä. Istukkaveriyksiköiden käyttöön liittyy monia riskejä kuten hidas siirteen itäminen, joten ymmärrettävää on, että kantasolusiirtokeskukset käyttäisivät mieluummin sellaista menetelmää, joka on potilaan selviytymisen kannalta potentiaalisempi. Huomioitavaa on myös istukkaverisiirteiden hinta, joka on selvästi suurempi kuin esimerkiksi rekisteriluovuttajalta kerättävä kantasolusiirre. Istukkaverisiirteillä on kuitenkin vielä tärkeä merkitys sellaisille potilaille, joille ei löydy ensisijaista siirrettä eikä mahdollisesti muuta vaihtoehtoista siirrettä.

Työn tuloksissa korostui se, että sopivan kantasolusiirtomenetelmän valinnassa tulee huomioida, minkä menetelmän voidaan olettaa parhaiten edistävän potilaan selviytymistä. Toisaalta taas valitseminen eri vaihtoehtoisten menetelmien välillä perustuu usein siihen, minkälaisista menetelmistä kantasolukeskuksessa on hyvää osaamista. Toki nämä asiat liittyvät toisiinsa ja ehkä tämän vuoksi ei voida suoraan sanoa sitä, mikä vaihtoehtoista kantasolusiirtomenetelmistä olisi paras. Mielenkiintoista olisi

kuitenkin se, että tulevaisuudessa tehtäisiin tutkimuksia, joissa vertailtaisiin nykyään käytössä olevien vaihtoehtoisten menetelmien hyviä ja huonoja puolia. Erityisen kiinnostavaa olisi saada tietoa haploidenttisen siirteen ja istukkaverisiirteen vertailusta.

Työ herätti kysymyksiä liittyen istukkaveriyksiköille toteutettavista HLA-molekyylien määrityksistä. Suomessa määritykset on tehty kuuden antigeenin suhteen, kun toisena vaihtoehtona olisi kahdeksan antigeenin suhteen tehtävä määritys. Toisaalta yhteensopivuus 8/8 olisi parempi kuin 6/6, mutta tällöin sopivan siirteen löytyminen taas olisi vaikeampaa. Istukkaveriyksiköt eivät kuitenkaan kuulu ensisijaisiin siirteisiin, mikä voi selittää sen, että Suomessa HLA-määritykset on tehty vähemmän tarkemmalla menetelmällä. Tulisikin pohtia, olisiko parempi toteuttaa määritykset siten, että sopiva siirre todennäköisemmin löytyisi sitä tarvitsevalle potilaalle vai siten, että siirteen löytyessä se olisi paremmin yhteensopiva ja tällöin mahdollisilta hyljintäreaktioilta vältyttäisiin tai ne olisivat lievempiä.

Työssä käsiteltiin istukkaveriyksiköihin liittyviä haasteita siinä vaiheessa, kun istukkaveri kerätään ja sitä prosessoidaan. Mielenkiintoista olisi ollut vielä selvittää sitä, millaisia haasteita liittyy istukkaveriyksiköiden käyttöönottoon. Eli sitä, kuinka haastavaa istukkaveriyksiköiden sulattaminen ja toimittaminen kantasolusiirtokeskukseen on.

Työssä selvisi se, että validointia varten voidaan istukkaveripankista ottaa sellaisia yksiköitä, joiden TNC on matala ja siten niillä olisi melko alhainen potentiaalisuus kantasolusiirtojen kannalta. Mielenkiintoista olisi saada tietoa vielä siitä, poistetaanko istukkaveripankeista alhaisen TNC:n omaavia yksiköitä ainoastaan sen vuoksi, että vähennettäisiin pankin kuluja ja saataisiin tilaa korkeamman TNC:n omaaville yksiköille. Toisaalta mikäli jo säilytyksessä olevien yksiköiden pitäminen säilössä ei vaadi kovin paljoa resursseja, niin tällöin pientenkin yksiköiden poistamiseen voisi liittyä eettisiä kysymyksiä. Mahdollista kuitenkin on, että joskus joku potilas tarvitsisi juuri kyseistä istukkaveriyksikköä tai esimerkiksi useammasta yksiköstä koostuvaa siirrettä, johon kyseistä yksikköä voisi hyödyntää. Kuitenkin pankit voisivat toimia siten, että ne

suuntaisivat resursseja ainoastaan tarpeeksi potentiaalisten uusien istukkaveriyksiköiden prosessointiin ja säilytykseen laittamiseen. Esimerkiksi Suomessa toimittiin juuri näin silloin kun havaittiin, että säilytyksessä olevista yksiköistä käytetään pääasiassa juuri suuren TNC:n omaavia yksiköitä.

Uusien istukkaveriyksiköiden keräyksen lopettaminen Suomessa perustui osin laajempaan kansanterveydelliseen näkemykseen. Lisäksi pystyttiin oletamaan, että tarvittaessa istukkaveriyksiköitä saadaan tuotua Suomeen muualta. Työssä myös korostui se, että istukkaveriyksiköiden käyttö on Suomessa ollut hyvin vähäistä johtuen muun muassa geneettisesti homogeenisestä väestöstä. Kuitenkin tulevaisuudessa etnisten ryhmien osuus väestössä lisääntyy, minkä vuoksi on tärkeää, että heille on tarjota vaihtoehtoisia kantasolusiirtomenetelmiä.

Yksityisten istukkaveripankkien toimintaa kritisoidaan eikä syntyvän lapsen istukkaveren keräämistä hänelle itselleen voida lääketieteellisesti perustella. Tästä huolimatta yksityisiä istukkaveripankkeja toimii useissa Euroopan maissa. Erityisesti huomioitavaa on, että niitä esiintyy myös sellaisissa maissa, joissa yksityisten pankkien toiminta on ollut lain perusteella kiellettyä vielä vajaa kymmenen vuotta sitten. Nähtäväksi jää, kuinka tilanne kehittyy tulevaisuudessa ja kielletäänkö Suomessa jatkossakin yksityisten pankkien toiminta maassa. Yksityisten pankkien toiminta tulevaisuudessa voi myös riippua siitä, tehdäänkö EU:ssa jonkinlaisia linjauksia pankkien toiminnan suhteen. Tilanne olisi silloin hankala, mikäli EU:n yleinen kanta puoltaisi yksityisten pankkien toimintaa. Tällöin yksittäisten jäsenmaiden voisi olla vaikeampaa kieltää voittoa tavoittelevien istukkaveripankkien toimimista kyseisessä jäsenmaassa.

Tulevaisuudessa on mielenkiintoista nähdä, tuleeko istukkaveriyksiköiden keräys ja käyttö selvästi vähenemään sekä millaista on muiden vaihtoehtoisten menetelmien kehitys. Esimerkiksi mielenkiintoista on se, mitkä tulevat olemaan ne vaihtoehtoiset menetelmät, joilla Suomessa tullaan vastaamaan etnisten väestöryhmien tarpeeseen tulevaisuudessa.

7 Yhteenveto

Istukkaverellä tarkoitetaan synnytyksen yhteydessä istukasta kerättävää verta. Kerättyä istukkaverta kutsutaan istukkaveriyksiköksi ja se sisältää runsaasti veren kantasoluja eli hematopoieettisia kantasoluja. (Meyer *et al.*, 2005) Istukkaveriyksikköä voidaan hyödyntää kantasolusiirteinä esimerkiksi leukemian hoidossa (Watt, 2011). Kantasolusiirroissa yleisimmin käytetyt siirteet ovat kuitenkin peräisin vapaaehtoisen luovuttajan luuytimeistä tai verenkierrosta kerätyistä kantasoluista (Anon. V, 2016).

Istukkaveriyksiköiden keräämisen jälkeen niille suoritetaan turvallisuuteen, potentiaalisuuteen ja kudossopivuuteen liittyviä tutkimuksia. Esimerkiksi vakavia sairauksia aiheuttavat virukset tutkitaan kaikista yksiköistä (Komission direktiivi 2006/17/EY). Yksikön potentiaalisuuteen liittyen on tavallista määrittää tumallisten solujen kokonaismäärä yksikössä, joka korreloi yksikön sisältämien hematopoieettisten kantasolujen lukumäärän kanssa (Scaradavou, 2015). Tyypillisesti istukkaveriyksiköistä määritetään kudossopivuus tarkastelemalla HLA-molekyylejä HLA-A, HLA-B ja HLA-DRB1, jolloin kudossopivuus olisi parhaimmillaan luokkaa 6/6 (Charron *et al.*, 2015a).

Istukkaveriyksiköiden keräämistä, prosessointia, säilyttämistä ja hyödyntämistä toteuttavat istukkaveripankit, jotka voivat olla joko julkisia tai yksityisiä. Julkiset pankit eivät yleensä tavoittele taloudellista hyötyä (Sullivan, 2008) ja niiden keräämät yksiköt ovat kaikkien potilaiden saatavilla. Sen sijaan yksityiset pankit veloittavat istukkaveriyksikön luovuttajilta maksun ja kerätty istukkaveriyksikkö säilytetään syntyneen lapsen tai hänen sisarensa mahdolliseen tulevaan tarpeeseen. (Watt, 2011) Euroopassa toimii monia julkisia ja yksityisiä istukkaveripankkeja (Anon. C, 2016). Suomessa toimii yksi julkinen istukkaveripankki, joka on osa Suomen Veripalvelun toimintaa. Kyseinen pankki on kuitenkin lopettanut uusien istukkaveriyksiköiden keräämisen kesällä 2013. (Anon. X, 2016)

Istukkaveripankkitoiminnan akkreditointia toteuttaa muun muassa FACT/Netcord-säätiö, joka on luonut useita kansainvälisiä standardeja liittyen istukkaveriyksiköiden keräämiseen ja hyödyntämiseen. Istukkaveripankkien toimintaan vaikuttaa lainsäädäntö ja esimerkiksi EU:ssa on kolme direktiiviä, jotka sisältävät istukkaveripankkien toimintaan liittyvän lainsäädännön. (Watt, 2011) Lisäksi jäsenmaiden oma lainsäädäntö vaikuttaa istukkaveripankkien toimintaan. Esimerkiksi Suomessa laki ihmisen elimien, kudoksien ja solujen lääketieteellisestä käytöstä (Laki 2.2.2001/101) ei salli kudoslaitoksen kuten istukkaveripankin tavoitella toiminnallaan taloudellista hyötyä. Yksityisten istukkaveripankkien toimintaan liittyy eettisiä kysymyksiä muun muassa sen vuoksi, että vain hyvin harvoissa tapauksissa lapsen omaa kantasolusiirrettä on pystytty käyttämään kyseiselle lapselle (Sullivan, 2008).

Työn haastattelututkimuksessa tuli esille, että istukkaveriyksiköt eivät ole ensisijaisia kantasolusiirteitä. Istukkaverisiirteillä on hyviä puolia verrattaessa muilla tavoilla kerättyihin kantasolusiirteisiin, kuten löyhemmät kudossopivuusvaatimukset. Kuitenkin huonona puolena on muun muassa se, että istukkaverisiirteiden hitaamman itämisen vuoksi infektoriskit ovat suuremmat. Lisäksi istukkaverisiirteet ovat selvästi kalliimpia kuin muut kantasolusiirteet. Julkisten istukkaveripankkien toiminta on lähes aina tappiollista, koska toiminta vaatii runsaasti taloudellisia resursseja. Näin ollen pankkien on saatava taloudellista tukea toimintaansa. Esimerkiksi Suomessa Veripalvelun istukkaveripankkiin suunnattiin rahoitusta Veripalvelun budjetista. Uusien istukkaveriyksiköiden keräys päätettiin Suomessa lopettaa muun muassa sen vuoksi, että yksiköiden keräämisen ei katsottu olevan välttämätöntä. Haastattelututkimuksessa korostui se, että asiaa tulisi tarkastella laajemmin kansanterveystalouden kannalta. On siis ymmärrettävä, että mikäli istukkaveripankkitoimintaa tuettaisiin taloudellisesti, niin nämä varat olisivat pois jostain muusta terveydenhuollon osa-alueesta.

Työn tutkimusmenetelmien sekä haastattelututkimuksen perusteella vaikuttaisi siltä, että istukkaveriyksiköiden keräys ja hyödyntäminen ovat tasaantumassa tai vähentymässä maailmanlaajuisesti. Syynä tähän voivat olla muut vaihtoehtoiset

kantasolujen siirtomenetelmät kuten haploidittinen kantasolusiirto, jossa siirre kerätään sellaiselta potilaan sukulaiselta, jonka suhteen kudossopivuus on luokkaa 5/10. Tällainen siirre on yleensä helppo löytää ja kantasolusiirto voidaan toteuttaa edullisesti ja turvallisesti. Kuitenkin istukkaverisiirteet säilyvät yhä vaihtoehtoisina kantasolusiirteinä ja niiden merkitys on suuri sellaisille potilaille, joille ei löydy ensisijaista kantasolusiirrettä tai muuta vaihtoehtoista siirrettä.

Lähdeluettelo

Anonyymi, *Human and Mouse CD Marker Handbook*, Becton, Dickinson and Company, 2010, 47 s. (https://www.bdbiosciences.com/documents/cd_marker_handbook.pdf, 24.5.2016)

Anonyymi, *Sikiöaikana ei kehity allergiaa*, Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim **124** (2008) 1207.

Anonyymi, *Stem Cells and the Future of Regenerative Medicine*, toim. National Research Council, Committee on the Biological and Biomedical Applications of Stem Cell Research, National Academies Press, Washington 2002, 112 s.

Anonyymi A, About EBA, <http://www.europeanbloodalliance.eu/about-eba/>, 6.3.2016.

Anonyymi B, About us, <http://www.cordbloodeurope.org/about-us>, 10.2.2016.

Anonyymi C, Accredited Organization Search - Cord Blood, <http://www.factwebsite.org/CordSearch.aspx?&type=CordBloodBank&country=&state=>, 6.3.2016.

Anonyymi D, Benefits of NetCord Membership, <http://www.netcord.org/?page=Benefits>, 6.3.2016.

Anonyymi E, Guidance for Industry: Minimally Manipulated, Unrelated Allogeneic Placental/Umbilical Cord Blood Intended for Hematopoietic Reconstitution for Specified Indications, <http://www.fda.gov/downloads/biologicsbloodvaccines/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/blood/ucm187144.pdf>, 24.4.2016.

Anonyymi F, Istukkaverivalmisteet, <https://www.veripalvelu.fi/terveydenhuollon-ammattilaiset/soluterapiavalmisteet/istukkaverivalmisteet>, 10.2.2016.

Anonyymi G, Kantasoluja voi luovuttaa kahdella eri tavalla, <https://www.veripalvelu.fi/kantasolurekisteri/luovutus/kaksi-luovutustapaa>, 10.2.2016.

Anonyymi H, Kudoslaitosten valvonta, http://www.fimea.fi/valvonta/kudos-ja_verivalvonta/kudoslaitosten_valvonta, 23.5.2016.

Anonyymi I, Laboratorion laatujärjestelmä, <https://www.veripalvelu.fi/terveydenhuollon-ammattilaiset/laboratoriopalvelut/hyvatietaa>, 10.2.2016.

Anonyymi J, Members, <http://www.cordbloodeurope.org/members>, 10.2.2016.

Anonyymi K, Member Companies, <http://famicord.eu/member-companies>, 6.3.2016.

Anonyymi L, Mesenkymaaliset stroomasolut (LY-MSc),
<https://www.veripalvelu.fi/terveydenhuollon-ammattilaiset/soluterapiavalmisteet/ly-msc>, 7.2.2016.

Anonyymi M, NetCord Members, <http://www.netcord.org/?page=A6>, 6.3.2016.

Anonyymi N, NetCord Mission, <http://www.netcord.org/?page=2>, 23.5.2016.

Anonyymi O, Our Mission, <http://www.cordbloodeurope.org/about-us/our-mission>, 10.2.2016.

Anonyymi P, Tyreotropiini (napaveri), napaseerumista,
<http://huslab.fi/ohjekirja/3669.html>, 6.3.2016.

Anonyymi Q, Scope of Activities, <http://famicord.eu/scope-of-activities>, 24.4.2016.

Anonyymi R, What we do, <https://www.wmda.info/about-us/what-we-do>, 10.2.2016.

Anonyymi S, Who are we, <http://famicord.eu/who-we-are>, 6.3.2016.

Anonyymi T, Who are we, <https://www.wmda.info/about-us/who-we-are>, 10.2.2016.

Anonyymi U, Why is cord blood important for ethnic minorities?,
http://www.nationalcordbloodprogram.org/qa/what_is_significance.html, 2.3.2016.

Anonyymi V, WMDA Annual Report for Stem Cell Donor registries 2014 / WMDA Annual Report for Cord Blood Banks 2014, tilattavissa: <https://www.wmda.info/about-us/publications>, 10.2.2016.

Anonyymi W, Yhteenveto kudoslaitostoiminnasta Suomessa vuonna 2012, saatavilla:
http://www.fimea.fi/valvonta/kudos-ja_verivalvonta/kudoslaitosten_valvonta, 16.5.2016.

Anonyymi X, Yhteenveto kudoslaitostoiminnasta Suomessa vuonna 2013, saatavilla:
http://www.fimea.fi/valvonta/kudos-ja_verivalvonta/kudoslaitosten_valvonta, 16.5.2016.

Anonyymi Y, Yhteenveto kudoslaitostoiminnasta Suomessa vuonna 2014, saatavilla:
http://www.fimea.fi/valvonta/kudos-ja_verivalvonta/kudoslaitosten_valvonta, 16.5.2016.

Aroviita, P., *Cord Blood Haematopoietic Stem Cell Units for Transplantation*, Väitöskirja, Helsingin yliopisto, Helsinki 2005, 127 s.

Charron, D., Masson, E. ja Loiseau, P., HLA and Immunogenetics in Cord Blood Transplantation, Teoksessa *Cord Blood Stem Cells and Regenerative Medicine*, toim. Stavropoulos-Giokas, C., Charron, D. ja Navarrete, C Academic Press, 2015a, ss. 63–74.

Charron, D., Stavropoulos-Giokas, C. ja Navarrete, C., Introduction to Cord Blood Stem Cells, Teoksessa *Cord Blood Stem Cells and Regenerative Medicine*, toim. Stavropoulos-Giokas, C., Charron, D. ja Navarrete, C Academic Press, 2015b, ss. 3–6.

Danby, R. ja Rocha, V., Clinical Use of Umbilical Cord Blood Cells, Teoksessa *Cord Blood Stem Cells and Regenerative Medicine*, toim. Stavropoulos-Giokas, C., Charron, D. ja Navarrete, C Academic Press, 2015b, ss. 77–100.

Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivi 2004/23/EY, Euroopan unionin virallinen lehti **102** (2004) 48–58.

Foeken, L. M., Green, A., Hurley, C. K., Marry, E., Wiegand, T. ja Oudshoorn, M., Monitoring the international use of unrelated donors for transplantation: the WMDA annual reports, *Bone Marrow Transplant.* **45** (2010) 811–818.

Haspel, R. L. ja Ballen, K. K., Cord Blood Transplants: Perinatal Stem Cells in Clinical Practice, Teoksessa *Perinatal Stem Cells*, 2. painos, toim. Taghizadeh, R. R., Cetrulo, C. L. ja Cetrulo, K., John Wiley & Sons, New Jersey 2013, ss. 17–36.

Haug, E., Sand, O. ja Sjaastad, Ø. V., *Ihmisen fysiologia*, 3. painos, Werner Soderström Osakeyhtiö, Helsinki 2007, 526 s.

Heino, J. ja Vuento, M., *Biokemian ja solubiologian perusteet*, 1. painos, WSOY Oppimateriaalit Oy, Helsinki 2007, 349 s.,

Hirsjärvi, S. ja Hurme, H., *Tutkimushaastattelu – Teemahaastattelun teoria ja käytäntö*, Gaudeamus, Tallinna 2011, 213 s.

Jaitin, D. A., Keren-Shaul, H., Elfant, N. ja Amit, I., Each cell counts: Hematopoiesis and immunity research in the era of single cell genomics, *Seminars in Immunology* **27** (2015) 67–71.

Kekomäki, R., Vapaaehtoisten luovuttajien istukkaveren talteenotto lopetettu Suomessa, *Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim* **130** (2014) 9–10.

Komission direktiivi 2006/17/EY, Euroopan unionin virallinen lehti **38** (2006) 40–52.

Komission direktiivi 2006/86/EY, Euroopan unionin virallinen lehti **294** (2006) 32–50.

Konoplyannikov, A., Proskuryakov, S. ja Konoplyannikov, M., *Adult Stem Cell Survival*, Nova Science Publishers, New York 2010, 68 s.

Lackie, J. M., *Dictionary of Cell and Molecular Biology*, 4. painos, Academic Press, Kidlington 2007, 470 s.

Laki ihmisen elimien, kudoksien ja solujen lääketieteellisestä käytöstä 2.2.2001/101, Sosiaali- ja terveysministeriö, 1.9.2001.

Lohi, O., Kanerva, J., Taskinen, M., Harila-Saari, A., Rounioja, S., Jahnukainen, K., Lähteenmäki, P. ja Vettenranta, K., Lapsuusiän leukemia, *Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim* **129** (2013) 939–946.

Marshak, D. R., Gardner, R. L. ja Gottlieb, D., *Stem Cell Biology*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, New York 2001, 560 s.

Meyer, E., Hanna, K. E. ja Gebbie, K., *Cord Blood: Establishing a National Hematopoietic Stem Cell Bank Program*, National Academies Press, Washington 2005, 334 s.

Närhi, M., Natri, O., Desbois, I., Kinggaard Holm, D., Galea, G., Aranko, K., Korhonen, M. ja Nordström, K., Collection, processing and testing of bone, corneas, umbilical cord blood and haematopoietic stem cells by European Blood Alliance members, *Vox Sanguinis* **105** (2013) 346–354.

Närhi, M. ja Nordström, K., Regulation of cell-based therapeutic products intended for human applications in the EU, *Regenerative Medicine* **9** (2014) 327–351.

Papassavas A., Chatzistamatiou T. K., Michalopoulos E., Serafetinidi M., Gkioka V., Markogianni E. ja Stavropoulos-Giokas C., Quality Management Systems Including Accreditation Standards, Teoksessa *Cord Blood Stem Cells and Regenerative Medicine*, toim. Stavropoulos-Giokas, C., Charron, D. ja Navarrete, C Academic Press, 2015b, ss. 229–248.

Reboredo, N. M., Díaz, A., Gastro, A. Ja Villaescusa, R. G., Collection, processing and cryopreservation of umbilical cord blood for unrelated transplantation, *Bone Marrow Transplant.* **26** (2000) 1263–1270.

Satterthwaite, A. B., Burn, T. C., Le Beau, M. M. ja Tenen, D. G., Structure of the gene encoding CD34, a human hematopoietic stem cell antigen, *Genomics* **12** (1992) 788–794.

Scaradavou, A., Cord Blood Unit Selection for Unrelated Transplantation, Teoksessa *Cord Blood Stem Cells and Regenerative Medicine*, toim. Stavropoulos-Giokas, C., Charron, D. ja Navarrete, C Academic Press, 2015, ss. 211–228.

Sullivan, M. J., Banking on cord blood stem cells, *Nature Reviews Cancer* **8** (2008) 555–563.

Svejgaard, A., Hauge, M., Jersild, C., Platz, P., Ryder, L. P., Staub Nielsen, L. ja Thomsen, M., The HLA System, *Monographs in Human Genetics* **7** (1975) 103 s.

Taghizadeh, R. R., Perinatal Mesenchymal Stem Cell Banking for Umbilical Cord Blood Transplantation and Regenerative Medicine, Teoksessa *Perinatal Stem Cells*, 2. painos, toim. Taghizadeh, R. R., Cetrulo, C. L. ja Cetrulo, K., John Wiley & Sons, New Jersey 2013, ss. 53–70.

Vemuri, M. C., Gu, Y. ja Rao, M. S., Human Cord Blood Stem Cell Applications in Cell Therapy , Teoksessa *Stem Cells – Laboratory and Clinical Research: Stem Cell Therapy and Uses in Medical Treatment*, toim. P. S. Koka, Nova Science Publishers, New York 2011, ss. 93–104.

Watt, S. M., Umbilical Cord Blood Stem Cell Banking, Teoksessa *Comprehensive Biotechnology*, 2. painos, toim. M. Moo-Young, Academic Press, 2011, ss. 397–406.

Welte, K., Foeken, L., Gluckman, E. ja Navarreta, C., International exchange of cord blood units: the registry aspects, *Bone Marrow Transplant.* **45** (2010) 825–831.