

Rapport

Stamceltherapie en de zorgverzekering

Op 23 november 2006 uitgebracht aan de minister van
Volksgezondheid, Welzijn en Sport.

Publicatienummer

Uitgave

College voor zorgverzekeringen
Postbus 320
1110 AH Diemen
Fax (020) 797 85 00
E-mail info@cvz.nl
Internet www.cvz.nl

Volgnummer

26078470

Afdeling

PAKKET

Auteurs

mw. drs. N.I. Fotinos
drs. C.H.F. Gimbrère

Doorkiesnummer

Tel. (020) 797 85 70

Bestellingen

Extra exemplaren kunt u bestellen via onze website
(www.cvz.nl) of telefonisch bij de servicedesk onder nummer
(020) 797 88 88.

Inhoud:

Samenvatting

1	1. Inleiding
2	2. Stamcellen en stamceltherapie
7	3. Stamceltransplantatie en het pakket: historisch overzicht
11	4. Onderzoek
14	5. Consultatie stakeholders
18	6. Overwegingen pakketbeheer
20	7. Overwegingen organisatie van zorg
23	8. Standpunt en aanbevelingen

Bijlage(n)

1. Ontwikkelingen stamceltransplantaties en het pakket.
Onderzoeksrapport iMTA.
2. Regeling haemopoietische stamceltransplantatie.

Samenvatting

Stamcellen staan in het brandpunt van de belangstelling. De potentiële therapeutische toepassingen hebben hoge verwachtingen gewekt voor de genezing van ziekten waarvoor nu nog geen genezing mogelijk is.

De met de recente ontwikkelingen op het gebied van stamceltherapie gepaard gaande publiciteit geeft aanleiding tot het verschaffen van duidelijkheid over de vergoeding van deze therapie ten laste van de basisverzekering.

Het College voor zorgverzekeringen (CVZ) heeft daarom een inventariserend onderzoek uit laten voeren naar de inhoud en omvang van stamceltherapie op basis van de huidige stand van wetenschap en praktijk en naar de (verwachte) ontwikkelingen op het gebied van stamceltherapie.

Verduidelijking

Op basis van de resultaten van dit onderzoek neemt het CVZ het standpunt in dat de indicatiestelling voor de haemopoietische stamceltransplantaties is uitgebreid. In het kader van pakketbeheer is dit te beschouwen als verduidelijking van inhoud en omvang van het te verzekeren zorgverzekeringspakket.

Signalering

Naast de verduidelijking van aard en omvang van de te verzekeren prestatie signaleert het CVZ enkele problemen die te maken hebben met de uitvoeringspraktijk, de bekostiging en financiering en de houdbaarheid van ons op solidariteit gebaseerde zorgstelsel.

Daarom adviseert het CVZ om ook nieuwe stamceltherapieën onder te brengen in de Wet op Bijzondere Medische Verrichtingen (WBMV).

Het CVZ acht nadere regulering van de te verzekeren prestatie in de Zorgverzekeringswet nodig om te voorkomen dat verschillende vormen van stamceltherapie zonder nadere toetsing in het buitenland voor vergoeding in aanmerking kunnen komen.

Ook beveelt het CVZ aan om de Nederlandse Zorgautoriteit te verzoeken de beleidsregel functiegerichte budgettering academische ziekenhuizen aan te passen, zodat de vergunninghoudende ziekenhuizen de haemopoietische stamceltransplantaties adequaat uit kunnen voeren. Tevens dient een periodieke herijking van de tarieven plaats te vinden.

Tot slot beveelt het CVZ aan om het afstaan van navelstrengbloed aan de publieke weefselbank te propageren en het publiek voorlichting te geven over de mogelijkheden en onmogelijkheden van stamceltherapie.

1. Inleiding

Het College voor zorgverzekeringen (CVZ) heeft, in het kader van het pakketbeheer, een inventariserend onderzoek uit laten voeren naar de inhoud en omvang van stamceltherapie op basis van de huidige stand van wetenschap en praktijk en naar de (verwachte) ontwikkelingen op het gebied van stamceltherapie.

Op basis van de resultaten van dit onderzoek, dat is uitgevoerd conform de normering die het CVZ hanteert bij het innemen van standpunten over de “gebruikelijkheid” van zorgvormen, concludeert het CVZ dat de indicatiestelling voor de haemopoietische stamceltransplantaties (die het CVZ als te verzekeren prestatie in de Zorgverzekeringswet aanmerkt) is uitgebreid en adviseert het CVZ over het onderbrengen van nieuwe stamceltherapieën in de Wet op Bijzondere Medische Verrichtingen (WBMV).

Aanleiding

De aanleiding voor het onderzoek is de noodzaak om de indicatiestelling in het kader van de Zorgverzekeringswet te actualiseren. Het meest recente rapport met een overzicht van de in het te verzekeren pakket opgenomen indicaties voor stamceltransplantatie dateert van juni 1999¹.

Uit vraagstukken in de praktijk (o.a. verstrekings- en verzekeringsgeschillen) blijkt dat deze indicatielijst niet meer aansluit bij de medische ontwikkelingen.

Ook de met de recente ontwikkelingen op het gebied van stamceltherapie gepaard gaande publiciteit geeft aanleiding tot het verschaffen van duidelijkheid over de vraag welk deel van deze therapie door de Zorgverzekeringswet wordt gedekt.

Pakketbeheer

Het CVZ geeft uitleg of bepaalde zorgvormen tot het te verzekeren pakket behoren. Doelstelling van het pakketbeheer is het realiseren van een te verzekeren pakket dat recht doet aan de behoefte aan zorg, dat kwalitatief goed is, toegankelijk is voor alle verzekerden en betaalbaar is. Dit doet het CVZ aan de hand van zijn missie: *het bewaken en ontwikkelen van de publieke randvoorwaarden van het zorgverzekeringsstelsel, zodat de burgers hun aanspraak op zorg kunnen realiseren*. Jaarlijks brengt het CVZ het rapport “Cyclisch pakketbeheer” uit waarin adviezen over de aard en omvang van het te verzekeren pakket en de uitleg of bepaalde zorgvormen tot het te verzekeren pakket behoren zorgbreed op een logische manier bijeenkomen. Dit rapport over stamceltherapie maakt onderdeel uit van deze cyclus.

¹ Rapport autologe beenmerg- en bloedceltransplantaties: een actualisering van de indicatiestelling in het kader van de ziekenfondsverzekering. Uitgebracht door de Ziekenfondsraad aan de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport d.d. 24 juni 1999.

2. Stamcellen en stamceltherapie

Stamcellen

Stamcellen staan in het brandpunt van de belangstelling. De potentiële therapeutische toepassingen hebben hoge verwachtingen gewekt voor de genezing van ziekten waarvoor nu nog geen genezing mogelijk is.

Stamcellen zijn de nog niet gedifferentieerde voorlopers van de cellen waaruit een organisme is opgebouwd. Omdat zij in staat zijn om naar een of meer andere celtypen te veranderen, hebben zij de potentie om beschadigde cellen te vervangen en de groei van nieuwe cellen te stimuleren.

Op deze eigenschap is de hoop gevestigd om in het laboratorium uit stamcellen gespecialiseerde cellen te kweken om die vervolgens in aangetaste weefsels te implanteren om zieke of afgestorven cellen te vervangen: stamceltherapie.

Er zijn twee soorten stamcellen te onderscheiden:

- (humane) embryonale stamcellen (HES);
- (humane) adulte (of somatische) stamcellen (HAS).

HES

Embryonale stamcellen zijn te vinden in “restembryo’s” (embryo’s die in een IVF-procedure zijn bevrucht en ingevroren, maar niet voor de IVF worden gebruikt) en in specifiek gekweekte embryo’s (dit laatste is in Nederland verboden). Ook uit de zogenaamde kiembaan van geaborteerde foetussen zijn embryonale stamcellen te verkrijgen. De embryonale stamcellen zijn pluripotente cellen: ze kunnen tot elk type lichaamscel uitgroeien.

HAS

De volwassen of somatische stamcellen (HAS) zijn te vinden in diverse weefsels van foetussen en volwassenen. De bekendste vindplaatsen zijn beenmerg, perifere bloed (na stimulatie met groeifactoren) en navelstrengbloed. Hoewel ook somatische stamcellen kunnen uitgroeien tot verschillende typen lichaamscellen, zijn ze minder veelzijdig dan embryonale stamcellen (multipotent).

De stamcellen waaruit de rode en witte bloedcellen en de bloedplaatjes ontstaan, noemen we haemopoietische stamcellen.

Herkomst van haemopoietische stamcellen

Voor het verkrijgen van haemopoietische stamcellen uit beenmerg verricht men enkele puncties in het bekken van de donor, die hiervoor een algehele narcose krijgt. Hierbij verkrijgt men ongeveer 5% van de kernhoudende beenmergcellen.

Bij het gebruik van perifere bloed dient men eerst cytokines (boodschappermoleculen die het immuunsysteem aanzetten om in actie te komen) toe, waardoor veel cellen uit het beenmerg vrijkomen. Het afgenomen bloed passeert een separator, die de haemopoietische stamcellen scheidt van de rest van het bloed. Deze techniek is inmiddels voor transplantatie bij volwassenen de methode van voorkeur.

De winning van stamcellen uit navelstrengbloed geschiedt kort na de geboorte, door afname uit de placenta. Voordeel is dus dat de afname zonder enig risico voor de donor geschiedt. Een ander voordeel is dat stamcellen uit navelstrengbloed kunnen worden ingevroren en daarom direct beschikbaar zijn voor transplantatie.

Navelstrengbloed bevat echter slechts een beperkt aantal haemopoietische stamcellen, waardoor het niet zonder meer geschikt is voor transplantatie bij volwassenen

Opslag

Er vindt geen opslag in weefselbanken plaats van stamcellen uit beenmerg en perifere bloed. Er vindt wel tijdelijke opslag plaats van autologe haemopoietische stamcellen tussen afname en gebruik.

Indien een patiënt ten behoeve van een allogene stamceltransplantatie een onverwante donor nodig heeft, voert men het Humane Leukocyten Antigen (HLA)-profiel van de patiënt in in het bestand van de Bone Marrow Donors Worldwide donorbank, om een geschikte donor te vinden. In deze donorbank staan bijna 10 miljoen mensen geregistreerd als stamcel donor.

Opslag van navelstrengbloed geschiedt in publieke en private weefselbanken. Opslag in een publieke weefselbank betekent dat de stamcellen ter beschikking zijn van patiënten met een passend HLA-profiel. Opslag voor toekomstig eigen gebruik in een publieke weefselbank is alleen mogelijk, indien daartoe een medische indicatie bestaat, bijvoorbeeld omdat in de familie een ziekte voorkomt die met stamceltransplantatie is te behandelen.

Private weefselbanken nemen (tegen betaling) navelstrengbloed voor eigen gebruik in bewaring. Het doel van deze autologe opslag is de mogelijkheid om ooit stamcellen te kunnen gebruiken voor autologe stamceltransplantatie of voor orgaanvervangende en weefselherstel.

Naar schatting is wereldwijd circa driemaal zoveel navelstrengbloed in private weefselbanken opgeslagen als in de publieke. In totaal gaat het momenteel om ongeveer 800.000 navelstrengbloedeenheden.

De commerciële navelstrengbloedbanken wekken hoge verwachtingen over de toepassingsperspectieven van autoloog navelstrengbloed voor regeneratieve stamceltherapie. Hierbij is echter weinig aandacht voor een solide wetenschappelijke onderbouwing, noch voor het feit dat er geen bijzondere reden is om navelstrengbloed te prefereren boven de andere stamcelbronnen (in het bijzonder gemobiliseerd bloed).

Stamcel- transplantatie

Haemopoietische stamceltransplantatie is een verrichting die in het algemeen wordt toegepast bij patiënten die geen of te weinig bloedvormende cellen hebben. Het gebrek aan deze bloedaanmakende cellen is ofwel een direct gevolg van ziekte (bijvoorbeeld aplastische anemie) ofwel van een medische ingreep om een ziekte te bestrijden (bijvoorbeeld intensieve

chemotherapie).

Vóór de transplantatie worden de stamcellen eerst uit het menselijke lichaam (of uit lichaamsmateriaal) gehaald en vervolgens, al dan niet na bewerking, temidden van de overige bloed- of beenmergcellen in het menselijke lichaam ingespoten. In het geval dat donor en ontvanger dezelfde persoon betreft gebruikt men de term autologe transplantatie. Wanneer donor en ontvanger twee verschillende personen zijn spreken we van allogene transplantatie.

Stamceltherapie

Naast het hierboven genoemde huidige indicatiegebied, dat het CVZ aanmerkt als te verzekeren prestatie in de Zorgverzekeringswet, is er veel onderzoek gaande naar mogelijke nieuwe toepassingen van stamceltherapie (SCT). Zo is SCT voor diabetes mellitus type I in ontwikkeling, zijn er klinische studies gaande naar de toepassing van SCT bij hartinfarcten en vindt experimenteel onderzoek plaats naar de mogelijkheden van SCT voor aandoeningen van het beenderstelsel, maag-, darm- en leverziekten en orgaanletsels. Deze indicatiegebieden zijn niet uitputtend beschreven; er is bijna geen ziekte of aandoening te bedenken waarvoor SCT niet als mogelijkheid tot genezing is genoemd. De publiciteit hierover is echter helaas niet gestoeld op aantoonbare resultaten.

Ethiek

De aanvaardbaarheid en toelaatbaarheid van het isoleren en gebruiken van stamcellen in onderzoek dat gericht is op de ontwikkeling van stamceltherapie is onderwerp van ethische discussie. De Gezondheidsraad besteedt in het rapport "Stamcellen voor weefselherstel"² uitgebreid aandacht aan de ethische aspecten van stamceltherapie en het draagvlak voor het onderbrengen van deze behandeling in een collectief en solidair zorgverzekeringsstelsel. Het CVZ beperkt zich daarom bij dit pakketadvies tot de implicaties van de bestaande wet- en regelgeving, waarin de ethische discussie vooralsnog zijn weerslag heeft gevonden. Van belang hierbij zijn de Embryowet, de Wet foetaal weefsel, de Wet op de orgaandonatie, de Wet Medisch Wetenschappelijk Onderzoek met mensen en de Wet veiligheid en kwaliteit lichaamsmateriaal. Ook de Wet op bijzondere medische verrichtingen speelt hierbij een rol, gezien het daarin opgenomen verbod op xenotransplantatie (transplantatie met cellen van geheel of gedeeltelijk dierlijke oorsprong).

Wetgeving

In Nederland is dierexperimenteel stamcelonderzoek wettelijk toegestaan. Onderzoek aan menselijke embryo's valt onder de Embryowet. In deze wet is vastgelegd dat het gebruik van restembryo's (na een IVF-procedure) voor onderzoek is toegestaan. Het speciaal tot stand brengen van embryo's voor

² Stamcellen voor weefselherstel; onderzoek naar therapie met somatische en embryonale stamcellen. Den Haag: Gezondheidsraad, 2002; publicatie nr 2002/09.

onderzoek is echter verboden. Ook therapeutisch klonen en het combineren van menselijke en dierlijke cellen zijn verboden.

Omdat de beoogde kwaliteit van de stamceltransplantaties een bijzondere expertise en infrastructuur vereist, en omdat de hoge kosten een effectieve benutting van de voorzieningen noodzakelijk maken, is de Wet op Bijzondere Medische Verrichtingen (WBMV) ingezet als sturingsinstrument.

Van toepassing is de Regeling haemopoietische stamceltransplantatie³. Dit planningsbesluit is gebaseerd op de artikelen 2 en 5 van de WBMV. Artikel 2 verbiedt het zonder vergunning van de minister van VWS stamceltransplantaties te verrichten. Artikel 5 geeft de minister bevoegdheid om vast te stellen welke vraag er bestaat naar stamceltransplantaties en hoe in deze vraag te voorzien.

In het planningsbesluit staan onder andere criteria betreffende de kwaliteit van de zorg en eisen over het minimum aantal ingrepen dat ziekenhuizen per jaar moeten verrichten. De minister van VWS heeft in totaal 13 centra aangewezen waar stamceltransplantaties mogen plaatsvinden.

De Regeling haemopoietische stamceltransplantatie is recent vervangen door de Regeling stamceltransplantatie, die begin 2007 in werking treedt.

Financiering zorg

Financiering en tarifiering van stamceltransplantaties (in dit kader is het beter om te spreken over beenmergtransplantaties) vinden op twee manieren plaats. In het verlengde van de WBMV-status is in de beleidsregel functiegerichte budgettering academische ziekenhuizen⁴ de vergoeding geregeld van alle allogene beenmergtransplantaties, evenals van de autologe beenmergtransplantatie bij acute myeloïde leukemie (AML). Deze indicaties zijn nog gebaseerd op de stand van de wetenschap in 1988. Aangezien sindsdien ook autologe beenmergtransplantaties voor andere indicaties dan AML te beschouwen zijn als zorg zoals medisch specialisten plegen te bieden volgens de stand van wetenschap en praktijk (“gebruikelijke zorg”), kunnen behandelaars de hiervoor beschikbare DBC's⁵ rechtmatig declareren voor vergoeding uit de Zorgverzekering.

Slechts de toepassing van de beleidsregel kan leiden tot een verhoging van de academische component. De financiering via DBC's is onderdeel van de reguliere functiegerichte budgettering: het budget wordt via declaratie van de DBC's gedekt maar niet verhoogd.

Financiering zorgverzekeraars

Wanneer sprake is van de beleidsregel functiegerichte budgettering academische ziekenhuizen loopt de vergoeding

³ Regeling haemopoietische stamceltransplantatie, Staatscourant 15-10-2001, 203. Zie bijlage 2 bij dit rapport.

⁴ CTG beleidsregel CI-930

⁵ DBC-A 140316, 140317, 140318, 160316, 160317 en 160318

voor de zorgverzekeraar via de zogenaamde academische component. De zorgverzekeraar ontvangt hiervoor een vast bedrag per verzekerde. Indien sprake is van uitbreiding van de academische component wordt de verzekeraar hiervoor volledig gecompenseerd.

Wanneer sprake is van financiering via DBC's kunnen de kosten, mits er sprake is van een te verzekeren prestatie in het kader van de Zorgverzekeringswet, worden ingebracht in het vereveningsfonds.

3. Stamceltransplantatie en het pakket: historisch overzicht

***Besluit
zorgaanspraken
bijzondere
ziektekosten-
verzekering
1987***

Met ingang van 1 januari 1987 zijn in het Besluit zorgaanspraken bijzondere ziektekostenverzekering en het Verstrekkingenbesluit ziekenfondsverzekering transplantaties van het beenmerg opgenomen voor zover het een indicatie betreft waarvoor deze behandeling aanvaard is. Het toepassingsgebied van de allogene beenmergtransplantatie omvatte onder andere: acute leukemie, chronische myeloïde leukemie, hoog maligne lymfomen, preleukemie, aplastische anemie en bepaalde aangeboren ziekten.

Advies 1988

Het advies van de Ziekenfondsraad van 24 maart 1988 was mede gebaseerd op een advies van de Gezondheidsraad aan de staatssecretaris van Welzijn, Volksgezondheid en Cultuur van 30 september 1987 betreffende beenmergtransplantatie. In dit advies kwam de raad tot de conclusie dat autologe beenmergtransplantatie slechts in de rede lag voor de indicatie acute myeloïde leukemie. Andere indicaties werden op dat moment nog beschouwd als “experimentele geneeskunde” of als “ontwikkelingsgeneeskunde”. De behandeling van solide tumoren met autologe beenmergtransplantaties verkeerde naar de mening van de raad in een experimenteel stadium.

Advies 1993

In 1993 adviseerde de Ziekenfondsraad tevens als medisch aanvaarde indicatiegebieden voor autologe beenmergtransplantatie te beschouwen:

- Non-Hodgkin lymfoom van intermediaire en hoge maligniteitsgraad, niet of onvoldoende reagerend op eerstelijns chemotherapie.
- Ziekte van Hodgkin (HD) indien patiënten niet in complete remissie komen op de 1^e lijns chemotherapie of een recidief ontwikkelen binnen een jaar na chemotherapie.
- Acute myeloïde leukemie in eerste remissie of bij recidief in tweede remissie.
- Acute lymfoblasten leukemie bij volwassenen in de tweede remissie.

De toepassing van autologe beenmergtransplantatie bij solide tumoren bij volwassenen verkeerde nog in een experimenteel stadium.

De raad kwam tevens tot de conclusie dat een concentratie van deze vorm van zorg aangewezen was en stelde voor om vooralsnog de verlening van erkenningen in dit kader als beleidsinstrument te laten dienen. Dit vooruitlopend op een meer definitief standpunt betreffende het instrumentarium voor topklinische zorg.

***Ontwikkelings-
geneeskundig
onderzoek 1994***

In 1994 heeft de Ziekenfondsraad ontwikkelingsgeneeskundig onderzoek begeleid en gesubsidieerd rond stamceltransplantatie. Het ging hierbij niet alleen om de vraag

of bepaalde zorg onderdeel moet uitmaken van het pakket, maar vooral om de vraag hoe die zorg het meest doelmatig verleend kan worden (OG94/04 - Waarde perifeer geïsoleerde stamcellen).

Indicaties 1996

In 1996 bracht de Ziekenfondsraad het rapport autologe beenmergtransplantaties uit met daarin een actualisatie van indicatiegebieden voor autologe beenmergtransplantatie. In deze actualisatie werden alleen indicaties betrokken die, gezien de aard en "hardheid" van de gegevens in aanmerking kwamen voor opname in de sociale ziektekostenverzekering. De indicatie non-Hodgkin lymfoom werd verbijzonderd naar patiënten met een intermediaire en hoge maligniteitsgraad, bij een recidief na chemotherapie. Een trage respons op de in eerste aanleg gegeven chemotherapie vormde, zo bleek uit onderzoek, geen indicatie. De indicatie lymfoblastaire NHL werd geacht hierin te zijn begrepen.

Wat de indicatie acute lymfoblasten leukemie (ALL) betreft zou verder onderzoek moeten uitwijzen of de individueel bepaalde indicatie ALL met hoog risico in eerste complete remissie ook tot de indicatie kon gaan behoren.

Een studie naar de waarde van hoge doses chemotherapie en perifere stamcelre-infusie bij de indicaties ziekte van Hodgkin en non-Hodgkin lymfoom, was bij de Commissie Ontwikkelingsgeneeskunde in behandeling.

Financiële aspecten

Het aantal aferese sessies dat noodzakelijk is om het benodigde aantal stamcellen uit het perifere bloed te verkrijgen, bepaalt de kosten van de totale procedure. De gegevens die in 1996 bekend waren wezen er op dat de kosten van perifere stamcelre-infusie ongeveer 15-35% lager zouden zijn dan een conventionele autologe beenmergtransplantatie. Een verdere optimalisering van de techniek werd geacht mogelijk nadere efficiencywinst op te leveren.

De raad was van mening dat in de toekomst gestreefd diende te worden naar een eenduidig all-in tarief voor een autologe beenmergtransplantatie/perifere stamcelre-infusie voor de aanvaarde indicaties in het kader van de sociale ziektekostenverzekering. In dit tarief zouden de kosten van alle fasen binnen de transplantatieprocedure betrokken moeten worden. Het ziekenhuis zou op die manier ook verantwoordelijk worden gemaakt voor het gebruik, de uitgifte en de kosten van alle geneesmiddelen gebruikt in dit kader waaronder de groeifactoren ter stimulering van stamcellen. Een adequate bewaking in inhoudelijke en financiële zin, kan op deze wijze vanuit het ziekenhuis en de behandelaar inhoud worden gegeven. Het all-in tarief maakt het bovendien mogelijk om alle bestuurlijk noodzakelijk geachte informatie op één punt te verzamelen.

Het onderscheid aanvaarde en niet aanvaarde indicatie speelde hierbij een belangrijke rol. De voorgestelde oplossing maakt

het mogelijk dit onderscheid aan te brengen omdat alle informatie over indicatie, behandeling en kosten binnen het ziekenhuis aanwezig is.

Budgettoedeling aan ziekenhuizen die in staat worden geacht de perifere stamcelre-infusie adequaat uit te voeren, remt op deze wijze een ongebreidelde en ongecontroleerde uitbreiding van de toepassing van deze techniek in perifere ziekenhuizen, met alle risico's van dien.

Planningsaspecten

De raad bleef bij zijn mening, uitgesproken in het advies van 1993 dat een planningsbesluit in het kader van artikel 18 WZV in de rede ligt, daarin gesterkt door informatie over de toepassing van de techniek van perifere stamcelre-infusie en het onderzoek naar potentiële nieuwe indicaties vanuit onderzoek binnen de ontwikkelingsgeneeskunde.

Regulering was aangewezen vanuit zowel inhoudelijke als ook bestuurlijke en financiële overwegingen.

In het bijzonder het gesignaleerde brede toepassingsgebied voor solide tumoren, maakt dat in potentie, door de grote aantallen patiënten, in de toekomst ongewenste situaties (inhoudelijk, bestuurlijk, financieel) zouden kunnen ontstaan. Uiteraard vormden ook aspecten van kennis, kwaliteit en indicatiestelling reden tot het treffen van een planningsbesluit. Een regulering die duidelijk ondersteund wordt door adequaat ontwikkelingsgeneeskunde onderzoek was aangewezen en kon ondoelmatigheid op dit terrein zo veel als mogelijk was helpen voorkomen.

Indicaties 1999

In 1999 publiceerde de Ziekenfondsraad het rapport autologe beenmerg- en bloedstamceltransplantaties. Hierin staat het voorstel de Wet op Bijzondere Medische Verrichtingen (WBMV) in te zetten als sturingsinstrument voor haemopoietische stamceltransplantaties. Verder is een actualisering van indicatiestelling voor autologe beenmerg- en bloedstamceltransplantaties aangewezen:

- Ziekte van Hodgkin: autologe transplantaties worden alleen toegepast bij patiënten die in de 2^e en 3^e lijn respons op chemotherapie vertonen. Therapie resistente patiënten komen niet in aanmerking voor een transplantatie.
- Non-Hodgkin lymfoom: verbijzondering indicatie naar: Non-Hodgkin lymfoom van intermediaire en hoge maligniteitsgraad bij een recidief na chemotherapie.
- Acute myeloïde leukemie (AML): patiënten met een leukocyten getal $<20 \times 10^9/l$ die na een kuur in remissie komen met als cytogenetisch kenmerk een translocatie 8;21, een inversie 16, of een translocatie 15;17 hebben geen baat bij de behandeling en vallen af voor de indicatie AML.
- Multipel myeloom: de behandeling met autologe beenmergtransplantatie wordt tot routine verklaard, bij allogene behandeling is terughoudendheid

geboden.

- Solide oncologie: indicatiegebieden voor autologe beenmerg- of stamceltransplantatie zijn:
 - neuroblastoom stadium iii en iv;
 - kindertumoren bij volwassenen (neuroblastoom, Ewing sarcoom en rhabdomyosarcoom);
 - kiemceltumoren (m.n. testis tumoren) als 2^e lijns behandeling bij nog chemotherapie gevoelige tumoren.

Aanbevelingen

In het rapport van 1999 staan de volgende aanbevelingen:

- Opname van beenmergtransplantatie en stamcel(re)infusie in de WBMV is gewenst gezien de ontwikkelingen in het veld.
- Opname in de wet van de indicatiestelling zoals geformuleerd in het rapport is gewenst. Daarbij mogen nieuwe indicaties slechts via de daartoe aangewezen centra worden geïntroduceerd.
- Transparante criteria moeten ontwikkeld worden om te komen van experimentele tot reguliere zorg.
- Er dient duidelijkheid te komen over de optimale benutting van de huidige capaciteit en locatie van uitvoering van beenmergtransplantaties en stamcelprocedures met een hoge dosis chemotherapie.
- Er dienen kwaliteitswaarborgen geïntroduceerd te worden (3 aspecten: HIC centra, indicatiestelling volgens eisen en toetsing Gezondheidsraad en Ziekenfondsraad en kwaliteitseisen centrumrapportages en registratiesysteem).
- Periodieke revisie van het tarief is gewenst.

4. Onderzoek

Onderzoeksopdracht

Het College voor zorgverzekeringen heeft het Institute for Medical Technology Assessment (iMTA) verzocht een onderzoek te verrichten naar de (verwachte) ontwikkelingen op het gebied van stamceltransplantaties en dit te bezien in relatie tot het te verzekeren pakket.

Resultaten

Het iMTA trekt in zijn rapportage⁶ de volgende conclusies:

- Hematologische maligniteiten blijven de belangrijkste indicaties voor stamceltransplantaties (SCTs). In de eerstelijnsbehandeling van de acute leukemieën hebben zowel autologe als allogene SCTs een plaats. Behandeling van chronische leukemieën met een vorm van SCT wordt bijna uitsluitend toegepast als behandeling in de tweede of derde lijn (chronische lymfatische leukemie) of wanneer de initiële behandeling met imatinib niet is aangeslagen (chronische myeloïde leukemie).
- Behandeling van Hodgkin lymfoom met een autologe SCT of allogene “Reduced intensity” SCT (RIST) wordt bijna uitsluitend toegepast bij recidiverende of refractaire patiënten.
- Behandeling van agressieve non-Hodgkin lymfoom (NHL) met een vorm van SCT wordt uitsluitend toegepast bij recidiverende en refractaire patiënten. Behandeling van indolente NHL met een vorm van SCT wordt bijna uitsluitend toegepast bij geselecteerde en voorbehandelde patiënten.
- Voor patiënten met multipel myeloom tot 65 jaar bestaat de initiële behandeling uit een inductie chemotherapie, stamcelverzameling met leukaferese uit perifere bloed, intensieve therapie met melfalan en autologe SCT en mogelijk een allogene RIST.
- De rol van SCTs in de behandeling van solide tumoren verschilt sterk per indicatie. De rol van myeloablatieve chemotherapie in combinatie met een autologe SCT als standaard therapie bij mammacarcinoom en Ewing sarcoom is onvoldoende onderbouwd. Het is wel de voorkeurstherapie voor patiënten met neuroblastoom.
- Een allogene SCT is de enige kans op genezing bij sikkelcelanemie en ook de voorkeurstherapie voor kinderen en jong volwassenen met aplastische anemie.
- Intensieve immuun suppressie in combinatie met een autologe SCT geeft bij ernstige reumatoïde artritis gunstige resultaten.
- Voor diabetes mellitus type I is stamceltherapie in ontwikkeling. Voor andere metabole aandoeningen is de plaats van SCTs nog onvoldoende duidelijk.

⁶ Ontwikkelingen stamceltransplantaties en het pakket. Institute for Medical Technology Assessment, Rapport nr. 06.80, Rotterdam 2006. Zie bijlage 1 bij dit rapport.

- Er is nog geen klinisch onderzoek verricht naar SCTs bij patiënten met neurodegeneratieve aandoeningen.
- De resultaten van klinische studies naar SCTs bij hartinfarcten zijn verwarrend en moeilijk te vergelijken. Er zijn nog geen klinische studies gedaan naar de toepassing van SCTs bij andere hart- en vaatziekten.
- Voor aandoeningen van het beenderstelsel, cerebrale aandoeningen en maag-, darm- en leverziekten, huidaandoeningen, impotentie, psychiatrische stoornissen, orgaanletsel en de ziekte van Pompe is stamceltherapie nog in ontwikkeling.

**Conclusie
onderzoekers**

Behalve voor de behandeling van hematologische en immunologische ziekten, verkeren de meeste beoogde toepassingen van stamcellen voor therapie nog in een preklinisch stadium van onderzoek. Er is nog veel onderzoek nodig voor de ontwikkeling van nieuwe therapieën, zowel aan embryonale stamcellen als aan adulte stamcellen, zowel aan allogene als aan autologe stamcellen en zowel aan de conventionele stamcellen uit beenmerg en perifeer bloed als stamcellen uit de navelstreng.

CVZ-normen

Bij het beoordelen van de vraag of een bepaalde zorgvorm een te verzekeren prestatie is zoals bedoeld in de Zorgverzekeringswet, volgt het CVZ het principe van “evidence based medicine”. Dit betekent het uitvoeren van een systematische zoekstrategie naar relevante literatuur en beoordeling van de methodologische kwaliteit van de geselecteerde onderzoeken. Aan de onderzoeken kent het CVZ waar mogelijk een “level of evidence” toe conform EBRO (Evidence Based Richtlijn Ontwikkeling). Er dient ook specifiek te worden gezocht naar gepubliceerde meningen van experts op het betreffende vakgebied en naar meningen en opvattingen van relevante organisaties of belangenverenigingen. Tenslotte zijn Nederlandse en buitenlandse richtlijnen en adviezen en opvattingen van zorgverzekeraars en andere instanties van belang.

Conclusies CVZ

Het onderzoek van het iMTA is uitgevoerd conform de principes die het CVZ hanteert bij het beoordelen van de stand van wetenschap en praktijk. Bovendien sluiten de resultaten van het iMTA-onderzoek goed aan bij de bevindingen uit eigen onderzoek, dat ook conform de bovenvermelde criteria is uitgevoerd in het kader van de advisering bij verstrekings- en verzekeringsgeschillen. Aangezien ook de onderzoeken van de Gezondheidsraad⁷ de bevindingen ondersteunen en de beroepsgroepen voor de

⁷ Stamcellen voor weefselherstel; onderzoek naar therapie met somatische en embryonale stamcellen. Den Haag: Gezondheidsraad, 2002; publicatie nr 2002/09.

⁸ Hematopoïetische stamcellen. Den Haag: Gezondheidsraad, 2003; publicatie nr 2003/17.

meerderheid van de beschreven indicaties richtlijnen en protocollen hebben ontwikkeld, neemt het CVZ het standpunt in dat de indicaties voor haemopoietische stamceltransplantatie zijn verruimd.

Op basis van het eigen onderzoek en naar aanleiding van reacties van behandelaren heeft het CVZ de lijst met indicaties nog aangescherpt.

Omdat de overige toepassingen van stamceltherapie nog niet voldoen aan de criteria die in de Zorgverzekeringswet zijn beschreven, vindt het CVZ dat deze behandelingen geen onderdeel uitmaken van de te verzekeren geneeskundige zorg, zoals medisch specialisten plegen te bieden.

5. Consultatie stakeholders

***Nederlandse
Federatie van
kankerpatiënten-
organisaties (NFK)***

De NFK onderschrijft de standpunten en aanbevelingen van het CVZ. Op het punt van financiering vraagt de NFK om toelichting, omdat men uit het CVZ-rapport kan afleiden dat WBMV-financiering gunstiger is voor ziekenhuizen en DBC-financiering gunstiger voor verzekeraars. Opname in de WBMV zou er dan toe kunnen leiden dat verzekeraars specifieke categorieën patiënten minder goed gaan bedienen. De bezorgdheid van de NFK is gelukkig niet terecht. Het onderbrengen van alle verzekerde stamceltransplantaties onder de academische component heeft tot gevolg dat de kosten volledig risicoloos worden voor de verzekeraars. Dit leidt er weliswaar theoretisch toe dat verzekerden die aangewezen zijn op stamceltransplantatie lagere variabele inkomsten genereren voor verzekeraars, maar dat is terecht omdat de variabele kosten ook lager zijn. De verzekerden worden hierdoor niet aantrekkelijker of minder aantrekkelijk voor de verzekeraar. Ter verduidelijking is de passage over financiering aangepast. Tenslotte vindt de NFK publieke voorlichting over stamceltherapie een goede aanbeveling, maar ziet daarin niet als eerste een taak voor patiëntenverenigingen. De opslag moet immers plaats hebben gevonden vóórdat men patiënt is. De NFK meent dat hierin een taak is weggelegd voor huisartsen, verloskundigen en gynaecologen, evenals voor organisaties als KWF Kankerbestrijding, Reumafonds en dergelijke. Naar aanleiding van deze opmerking is de tekst gewijzigd.

***Stichting ALS
Nederland***

Geen reactie ontvangen.

***Nederlandse
Hartstichting***

De Hartstichting maakt geen gebruik van de uitnodiging tot een bestuurlijke reactie, omdat tussen hart- en vaatziekten en stamceltherapie nog geen directe relatie bestaat. De Hartstichting maakt melding van de HEBE-studie, onderdeel van het onderzoeksprogramma naar stamceltherapie na een hartinfarct. De eerste resultaten hiervan zijn echter pas in 2010 te verwachten.

***Contactgroep
Kahler en
Waldenström
Patiënten (CKP)***

Het bestuur van de CKP is het eens met het CVZ-standpunt en heeft geen aanvullingen of suggesties.

***Parkinson
Patiënten
Vereniging***

De Parkinson Patiënten Vereniging reageert inhoudelijk op de rapportage van het iMTA. Deze reactie is doorgegeven aan de onderzoekers, maar heeft geen invloed op inhoud en strekking van het CVZ-rapport.

Reumapatiëntenbond	Geen reactie ontvangen.
Vereniging Samenwerkende Ouder- en Patiëntenorganisaties	Geen reactie ontvangen.
NVZ vereniging van ziekenhuizen	Geen reactie ontvangen.
Nederlandse Federatie van Universitair Medische Centra (NFU)	De NFU geeft aan geen kans te zien om vóór 22 november een bestuurlijke reactie te geven en wil in verband hiermee overleggen over de te volgen procedure bij toekomstige rapporten.
Orde van Medisch Specialisten	Geen reactie ontvangen.
Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis (NKI-AVL)	Het NKI-AVL vindt het opvallend dat de indicatie mammacarcinoom geheel ontbreekt en wijst er op dat het CVZ in 2004 (naar aanleiding van een Ontwikkelingsgeneeskunde-project) heeft geadviseerd om autologe transplantatie bij het mammacarcinoom op te nemen in het Ziekenfondspakket. Het NKI-AVL voert ter ondersteuning de nog niet gepubliceerde, maar wel gepresenteerde, meta-analyse aan, waaruit blijkt dat er nu sprake is van level I evidence. Op basis van deze nieuwe informatie en na raadpleging van vooraanstaande oncologen, heeft het CVZ besloten de beperkte indicatie voor adjuvante behandeling van het HER2/neu-negatieve mammacarcinoom te handhaven.
Nederlandse Vereniging voor Haematologie (NVvH)	De NVvH is van opvatting dat de voorgestelde aanbevelingen aansluiten bij de ontwikkelingen in het werkveld. Naast de genoemde indicaties dienen volgens de NVvH nog een drietal, zijdelings in het IMTA-rapport genoemde, ziektebeelden te worden toegevoegd. Het CVZ acht de genoemde ziektebeelden al inbegrepen in de indicatielijst en heeft ter verduidelijking de tekst aangepast.
Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde	De belangrijkste opmerking van de NVK is dat er, vooral bij het iMTA-onderzoek, te weinig afstemming is geweest met de kindergeneeskunde. Dit heeft naar de mening van de NVK onder meer als gevolg dat enkele indicaties ontbreken waarvoor stamceltransplantatie als “gebruikelijke zorg” is aan te merken. Het CVZ heeft, na onderzoek, geconstateerd dat deze opmerking terecht is en de indicaties alsnog toegevoegd.

**Stichting Hemato-
Oncologie voor
Volwassenen
Nederland
(HOVON)**

De HOVON geeft aan binnen de gestelde tijd niet adequaat te kunnen reageren. Binnen deze beperkingen reageert de voorzitter op een aantal punten:

- a. Onvermeld is de opslag tussen afname en gebruik bij autologe stamceltransplantaties.
- b. Een scheiding van de ethiek tussen “gevestigde” indicaties voor stamceltransplantaties ten opzichte van de andere indicaties is gewenst.
- c. Stamceltransplantaties vinden ook plaats indien geen sprake is van insufficiënte bloedvorming.
- d. De frase over “beenmergtransplantaties” in de paragraaf over financiering is onbegrijpelijk.
- e. In de samenvatting van het onderzoek ontbreken aplastische anemie en high risk myeloproliferatieve ziekten.

De opmerkingen onder a. en c. hebben geleid tot kleine tekstuele aanpassingen. Naar aanleiding van de opmerking over ethiek (b): in deze passage gaat het uitsluitend over stamceltherapie voor nieuwe indicaties; er is dus al sprake van een scheiding ten opzichte van de “gevestigde” stamceltransplantaties. De frase in de eerste zin van financiering (d) is ingevoegd omdat de beleidsregel functiegerichte budgettering de terminologie beenmergtransplantatie hanteert. De opmerking over de samenvatting van het onderzoek (f) is onjuist: aplastische anemie staat wel genoemd; high risk myeloproliferatieve ziekten staan niet vermeld in het iMTA-rapport. Op basis van eigen onderzoek door het CVZ is de indicatie high risk myeloproliferatieve ziekten wel op een andere plaats in het rapport als onderdeel van de indicatielijst benoemd.

**Stichting
Kinderoncologie
Nederland (SKION)**

De SKION is teleurgesteld niet in een eerder stadium bij het onderzoek betrokken te zijn. Inhoudelijk bepleit de SKION om voor de bepaling van aard en omvang van de te verzekeren prestatie uit te gaan van de nationaal vastgestelde behandelprotocollen. Indien het behandelprotocollen betreft is dit in lijn met de criteria die het CVZ hanteert bij het beoordelen van de stand van wetenschap en praktijk. Indien het studieprotocollen betreft (“inclusie in evalueerbare klinische trials”) dient de vergoeding echter uit de academische component te komen.

**Stichting
Europdonor**

De Stichting Europdonor maakt slechts een opmerking over de rapportage van het iMTA. Deze opmerking is doorgegeven aan de onderzoekers, maar heeft geen invloed op inhoud en strekking van het CVZ-rapport.

**Stichting Sanquin
Bloedvoorziening**

Sanquin geeft allereerst aan dat in Hoofdstuk 2 enkele punten niet geheel correct zijn geformuleerd. Naar aanleiding hiervan is de formulering aangepast. Sanquin vindt de term beenmergtransplantatie in de paragraaf over financiering verwarrend. Het CVZ heeft hiermee bedoeld

aansluiting te krijgen met de NZa-beleidsregel, die deze term nog hanteert.

Sanquin merkt op dat de indicatie mammacarcinoom ontbreekt. Op basis van recente informatie, aangedragen door het Nederlands Kanker Instituut (zie onder reactie NKI) en na raadpleging van vooraanstaande oncologen, heeft het CVZ besloten de indicatie voor stamceltransplantatie bij de subgroep van HER2/neu-negatieve mammacarcinomen te handhaven.

Sanquin vindt het verwarrend dat de "inmiddels vervallen" regeling haemopoietische stamceltransplantatie is bijgevoegd. Hoewel de nieuwe regeling inmiddels is gepubliceerd, treedt deze pas begin 2007 in werking. Het CVZ voegt daarom de regeling bij, die van kracht is op het moment van publicatie van dit rapport. In rapport en aanbiedingsbrief verwijst het CVZ wel naar de nieuwe regeling.

Tot slot heeft Sanquin enkele vragen over deze nieuwe regeling. Deze vragen zal het CVZ onder de aandacht van de minister van VWS brengen.

Stichting Cryo-Save De Stichting Cryo-Save kan niet akkoord gaan met het CVZ-advies betreffende de opslag van navelstrengbloed en wijst op publicaties die successen hebben aangetoond bij de behandeling op basis van eigen stamcellen uit navelstrengbloed. Ook benadrukt de Stichting het verschil tussen publieke opslag (voor allogene transplantaties) en private opslag (voor autologe transplantaties), die goed naast elkaar kunnen bestaan. Private opslag doet bovendien geen beroep op het budget voor de volksgezondheid. Cryo-Save levert daarnaast gedetailleerd commentaar op de onderzoeksrapportage van het iMTA. Dit commentaar is doorgegeven aan de onderzoekers. De opmerkingen van Cryo-Save geven geen aanleiding tot aanpassing van het CVZ-rapport, omdat niet is aangetoond dat voor autologe stamceltherapie het gebruik (en dus de opslag) van navelstrengbloed noodzakelijk is.

***Zorgverzekeraars
Nederland*** Geen reactie ontvangen.

6. Overwegingen pakketbeheer

Pakketbeheer

Het CVZ beschouwt stamceltransplantatie in beginsel als geneeskundige zorg zoals medisch-specialisten plegen te bieden. Inhoud en omvang van deze te verzekeren prestatie worden mede bepaald door de stand van wetenschap en praktijk en, bij het ontbreken van een zodanige maatstaf, door hetgeen in het betrokken vakgebied geldt als verantwoorde en adequate zorg.

Dit rapport van het CVZ heeft daarom het karakter van verduidelijking van het pakket. Er is geen sprake van beoordeling van instroom of uitstroom van zorgvormen. Door de constatering dat de indicaties voor haemopoietische stamceltransplantatie zijn verruimd is er wel sprake van een feitelijke uitbreiding van de “gebruikelijke” zorg binnen de grenzen van het te verzekeren pakket.

Indicaties voor haemopoietische stamcel-transplantatie

Op grond van de medische ontwikkelingen zijn de volgende indicaties voor stamceltransplantatie inmiddels aan te merken als zorg zoals medisch specialisten plegen te bieden volgens de stand van wetenschap en praktijk (“gebruikelijke zorg”):

- Acute lymfatische leukemie (autoloog en allogeen)
- Acute myeloïde leukemie (autoloog en allogeen)
- Chronische lymfatische leukemie (autoloog en allogeen)
- Chronische myeloïde leukemie (uitsluitend allogeen)
- Myelo dysplastisch syndroom, inclusief hoog risico myeloproliferatieve aandoeningen (uitsluitend allogeen)
- Hodgkin lymfoom (autoloog en allogeen)
- Non-Hodgkin lymfoom (autoloog en allogeen)
- Multipel myeloom, inclusief AL-amyloidose (autoloog en allogeen)
- Hemoglobinopathie (uitsluitend allogeen)
- Auto-immuunziekten (waaronder aplastische anemie) en immuundeficiënties (autoloog en allogeen)
- Metabole stoornissen (stapelingsziekten) bij kinderen
- Solide tumoren (autoloog en allogeen):
 - neuroblastoom stadium iii en iv;
 - mammacarcinoom (HER2/neu-negatief), als onderdeel van adjuvante behandeling;
 - kindertumoren (neuroblastoom en rhabdomyosarcoom; ook indien voorkomend bij volwassenen);
 - kiemceltumoren (m.n. testis tumoren) als 2^e lijns behandeling bij nog chemotherapie gevoelige tumoren.

Ten opzichte van het rapport van de Ziekenfondsraad uit 1999⁹ is het aantal indicaties voor stamceltransplantatie uitgebreid.

⁹ Rapport autologe beenmerg- en bloedceltransplantaties: een actualisering van de indicatiestelling in het kader van de ziekenfondsverzekering. Uitgebracht door de Ziekenfondsraad aan de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport d.d. 24 juni 1999.

7. Overwegingen organisatie van zorg

Regelgeving Omdat de beoogde kwaliteit van de stamceltransplantaties een bijzondere expertise en infrastructuur vereist, en omdat de hoge kosten een effectieve benutting van de voorzieningen noodzakelijk maken, is continuering van de WBMV-status voor haemopoietische stamceltransplantaties aangewezen.

Financiering Om de vergunninghoudende ziekenhuizen in staat te stellen het stamceltransplantatieprogramma adequaat uit te voeren, is het gewenst een koppeling aan te brengen tussen de ontwikkelingen van wetenschap en praktijk (indicatielijst) en het beschikbare budget. Het CVZ beveelt daarom aan om de Nederlandse Zorgautoriteit te verzoeken de beleidsregel functiegerichte budgettering academische ziekenhuizen¹⁰ op dit punt aan te passen. De huidige beleidsregel omvat alle allogene beenmergtransplantaties (zonder indicatiebeperking), maar slechts één autologe beenmergtransplantatie (namelijk bij de indicatie acute myeloïde leukemie).

Om verkeerde prikkels te voorkomen is het noodzakelijk om periodiek een tariefsherziening toe te passen op basis van de stand der wetenschap, in plaats van op basis van indexering. Gezien het uiteenlopende kostenpatroon dient het tarief te zijn gedifferentieerd naar de oorsprong van de stamcellen (beenmerg, perifere bloed, navelstrengbloed). Om de toekomstige beschikbaarheid van allogene navelstrengbloedtransplantaten te garanderen dienen de kosten voor afname en opslag van navelstrengbloed onderdeel te zijn van het tarief voor haemopoietische stamceltransplantatie.

Budgettaire effect Het iMTA berekent in zijn rapportage een noodzakelijke verhoging van het budget van € 20 miljoen naar € 68 miljoen. Bij deze berekening is echter alleen gekeken naar de toepassing van de beleidsregel functiegerichte budgettering academische ziekenhuizen. De meeste door het iMTA beschreven “nieuwe” indicaties behoren echter al geruime tijd tot de zorg die medisch specialisten plegen te bieden, volgens de stand van wetenschap en praktijk. Voor deze indicaties kan dus rechtmatig worden gedeclareerd en ten laste van de Zorgverzekering vergoed. Het bleek, door het nog niet beschikbaar zijn van de benodigde relevante gegevens in het DBC-informatiesysteem, helaas niet mogelijk om het reële effect op het budgettaire macrokader aan te geven.

Stamceltherapie De snelle en naar het schijnt weinig zorgvuldige introductie van nieuwe stamceltherapieën baart zorgen. Het gaat hier om toepassing buiten het kader van gedegen wetenschappelijk

¹⁰ CTG beleidsregel CI-930

onderzoek of buiten de regeling voor haemopoietische stamceltransplantatie. Er zijn vragen over de werkzaamheid en de veiligheid.

Om tegen te gaan dat aanbidding van stamceltherapieën zonder adequate wetenschappelijke onderbouwing en toetsing kan plaatsvinden, verdient het aanbeveling om nieuwe stamceltherapieën onder artikel 2 van de Wet op Bijzondere Medische Verrichtingen te brengen. Argumenten hiervoor zijn de veiligheidsaspecten, het invasieve karakter van de behandeling en de condities waaronder cellen van derden zijn verkregen.

***Opslag
navelstrengbloed***

Met het oog op gelijke toegang tot de gezondheidszorg in Nederland acht het CVZ private opslag van navelstrengbloed voor eigen gebruik ongewenst. Om deze ontwikkeling in goede banen te leiden, verdient het aanbeveling om de publieke weefselbanken nadrukkelijker onder de aandacht van het publiek te brengen. Ook is voorlichting nodig over de buitengewoon kleine kans dat opgeslagen navelstrengbloed voor eigen gebruik nodig zal zijn. Deze voorlichting dient naar de mening van het CVZ in de eerste plaats te geschieden door de meest betrokken beroepsgroepen (verloskundigen, huisartsen, gynaecologen).

Buitenland

Tot slot wijst het CVZ op het punt dat de WBMV alleen binnen Nederland van kracht is.

Gezien de functiegerichte omschrijving van de te verzekeren prestaties zijn in de Zorgverzekeringswet geen kwaliteitsbepalingen over de zorgaanbieder opgenomen. Dit betekent dat zorgaanbieders in het buitenland stamceltransplantaties (zowel degene die “gebruikelijk” worden geacht als de nog meer experimentele stamceltransplantaties) mogen aanbieden zonder dat zij voldoen aan de eisen, die in Nederland op grond van de WBMV aan zorgaanbieders worden gesteld. De veronderstelling hierbij is dat zorgverzekeraars en verzekerden hier zelf alert op zijn.

De zorgverzekeraar is echter gehouden de nota's voor de “gebruikelijke” stamceltransplantaties, voor zover deze voldoen aan hetgeen de zorgverzekeraar in zijn polis heeft bepaald, te vergoeden. De zorgverzekeraar kan in zijn polis dus wel kwaliteitseisen stellen.

De centrale borging van kwaliteitsgaranties, die we in Nederland noodzakelijk achten voor bijzondere zorgvormen, die op grond van de Zorgverzekeringswet als verzekerde zorg kunnen worden aangemerkt, kan bij een behandeling in het buitenland niet gegarandeerd worden, omdat er bij de formulering van de te verzekeren prestatie geen nadere voorwaarden zijn geformuleerd. Dit zou kunnen leiden tot een ongewenste ondergraving van het Nederlandse systeem van gezondheidszorg. Het CVZ acht het daarom aangewezen dat deze vorm van zorg de in de WBMV geformuleerde

inhoudelijke kwaliteitseisen krijgt onder de
Zorgverzekeringswet.

8. Standpunt en aanbevelingen

Indicaties voor haemopoietische stamceltransplantatie

Het CVZ merkt haemopoietische stamceltransplantatie aan als verzekerde prestatie in de Zorgverzekeringswet voor de volgende indicaties:

- Acute lymfatische leukemie (autoloog en allogeen)
- Acute myeloïde leukemie (autoloog en allogeen)
- Chronische lymfatische leukemie (autoloog en allogeen)
- Chronische myeloïde leukemie (uitsluitend allogeen)
- Myelo dysplastisch syndroom, inclusief hoog risico myeloproliferatieve aandoeningen (uitsluitend allogeen)
- Hodgkin lymfoom (autoloog en allogeen)
- Non-Hodgkin lymfoom (autoloog en allogeen)
- Multipel myeloom, inclusief AL-amyloidose (autoloog en allogeen)
- Hemoglobinopathie (uitsluitend allogeen)
- Auto-immuunziekten (waaronder aplastische anemie) en immuundeficiënties (autoloog en allogeen)
- Metabole stoornissen (stapelingsziekten) bij kinderen
- Solide tumoren (autoloog en allogeen):
 - neuroblastoom stadium iii en iv;
 - mammacarcinoom (HER2/neu-negatief), als onderdeel van adjuvante behandeling;
 - kindertumoren (neuroblastoom en rhabdomyosaroom; ook indien voorkomend bij volwassenen);
 - kiemceltumoren (m.n. testis tumoren) als 2^e lijns behandeling bij nog chemotherapie gevoelige tumoren.

Stamceltherapie in WBMV

Het CVZ adviseert om alle vormen van stamceltherapie onder te brengen in de Wet op Bijzondere Medische Verrichtingen (WBMV).

Nadere regulering zorg buitenland

Het CVZ beveelt aan dat deze vorm van zorg de in de WBMV geformuleerde inhoudelijke kwaliteitseisen krijgt onder de Zorgverzekeringswet.

Financiering

Het CVZ beveelt aan om de Nederlandse Zorgautoriteit te verzoeken de beleidsregel functiegerichte budgettering academische ziekenhuizen zodanig aan te passen, dat alle bovengenoemde indicaties voor haemopoietische stamceltransplantatie hierin zijn begrepen.

Tarief

Het CVZ beveelt aan om de tarieven voor haemopoietische stamceltransplantatie periodiek te herzien op basis van de stand van wetenschap en praktijk.

Opslag

Het CVZ beveelt aan om het afstaan van navelstrengbloed aan de publieke weefselbank te propageren.

Voorlichting

Het CVZ beveelt aan om aan het publiek voorlichting te geven over de mogelijkheden en onmogelijkheden van stamceltherapie.

College voor zorgverzekeringen

Plv. Voorzitter

prof. dr. R.J. van der Veen

Plv. Algemeen Directeur

M. van Brouwershaven MPA RA

**Ontwikkelingen
stamceltransplantaties
en het pakket**

Ontwikkelingen stamceltransplantaties en het pakket

S.S.Tan¹
C.A. Uyl-de Groot^{1,2}
P.C. Huijgens²
W.E. Fibbe³
J.J. Cornelissen⁴

Mei 2006

institute for Medical Technology Assessment
Rapport nr. 06.80

In opdracht van het College voor Zorgverzekeringen

1. institute for Medical Technology Assessment, Erasmus MC, Rotterdam
2. VU Medisch Centrum, Amsterdam
3. Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden
4. Erasmus MC – Daniel den Hoed, Rotterdam

Correspondentie

Siok Swan Tan, institute for Medical Technology Assessment, Erasmus MC,
Postbus 1738, 3000 DR Rotterdam, s.s.tan@erasmusmc.nl, 010-4088623

Citeren als: S.S. Tan, C.A. Uyl-de Groot, P.C. Huijgens, W.E. Fibbe, J.J. Cornelissen.
Ontwikkelingen stamceltransplantaties en het pakket. institute for Medical Technology
Assessment, Rapport nr. 06.80, Rotterdam 2006.

Copyright. Niets van deze publicatie mag uitgegeven worden zonder schriftelijke
toestemming van het iMTA.

Inhoudsopgave

Inhoudsopgave	5
Woordenlijst	9
Inleiding	13
Aanleiding	13
Doelstelling	14
Wetenschappelijke bewijsvoering	14
Dankwoord	16
Referenties	16
Hoofdstuk I: Bestaande therapie en de verwachte ontwikkelingen met betrekking tot SCTs op de korte en middellange termijn	17
1.1 Inleiding	17
1.2 Bronnen	17
1.3 Acute lymfatische leukemie (ALL)	19
1.4 Acute myeloïde leukemie (AML)	20
1.5 Myelodysplastisch syndroom (MDS)	23
1.6 Chronische lymfatische leukemie (CLL)	24
1.7 Chronische myeloïde leukemie (CML)	25
1.8 Hodgkin lymfoom (HL)	27
1.9 Non-Hodgkin lymfoom (NHL)	28
1.10 Multipel myeloom (MM)	31
1.11 Solide tumoren (ST)	33
1.11.1 Neuroblastoom	33
1.11.2 Mammacarcinoom	34
1.11.3 Ewing sarcoom	35
1.11.4 Longcarcinoom	36

1.12	Benigne aandoeningen (BA).	37
1.12.1	Hemoglobinopathie	37
1.12.2	Auto-immuunziekten	38
	Referenties	41
	Hoofdstuk II: Verwachte toepassingsmogelijkheden van stamceltransplantaties	47
2.1	Inleiding	47
2.2	Metabole ziekten	48
2.2.1	Diabetes mellitus, type 1	48
2.2.2	Andere metabole ziekten	48
2.3	Neurodegeneratieve aandoeningen	49
2.3.1	Ziekte van Parkinson	49
2.3.2	Andere neurodegeneratieve aandoeningen	50
2.4	Hart- en vaatziekten	51
2.4.1	Hartinfarct	51
2.4.2	Andere hart- en vaatziekten	52
2.5	Aandoeningen van het beenderstelsel	52
2.5.1	Osteoartritis	52
2.5.2	Andere aandoeningen van het beenderstelsel	53
2.6	Cerebrale aandoeningen	54
2.7	Maag-, darm- en leverziekten	54
2.8	Overige toepassingsmogelijkheden	55
	Referenties	57
	Hoofdstuk III: Verwachte ontwikkelingen met betrekking tot stamceltransplantaties op korte en middellange termijn	61
3.1	Inleiding	61
3.2	Verzekerde pakket	61
3.3	Kosten en consequenties	61
3.3.1	Indicaties: aantal en kosten	61
3.3.2	Prognose stamceltransplantaties in de toekomst	65
	Referenties	67

Hoofdstuk IV: Ontwikkelingen rond publieke en commerciële weefselbanken op de korte en middellange termijn	69
4.1 Inleiding	69
4.2 Weefselbanken	69
4.2.1 Publieke weefselbanken	70
4.2.2 Private weefselbanken	72
4.3 Zorg	75
4.3.1 Toepassingen	76
4.3.2 Instellingen	76
4.4 Vormen van publiek/private samenwerking	77
4.5 Belangrijke ontwikkelingen	77
4.5.1 Juridische en ethische aspecten	77
4.5.1.1 Waarborgen voor zeggenschap en bescherming van donors	78
4.5.1.2 Waarborgen voor veiligheid en kwaliteit	79
4.5.1.3 Waarborgen voor deskundigheid en kwaliteit van hulpverleners en instellingen	80
4.5.1.4 Internationale waarborgen	80
4.5.2 Medisch-wetenschappelijke aspecten	81
4.5.3 Organisatorische aspecten	82
4.6 Ervaringen uit andere landen	82
4.6.1 België	83
4.6.2 Verenigde Staten	83
4.6.3 Verenigd Koninkrijk	84
4.6.4 Frankrijk	85
Referenties	86
Conclusie	87
BIJLAGEN (1)	91

Woordenlijst

AA	Aplastische anemie
ABV	Ardiamycine, bleomycine en vinblastine
ABVD	Ardiamycine, bleomycine, vinblastine en dacarbazine
ALL	Acute lymfatische leukemie
ALS	Amyotrofische laterale sclerose
AML	Acute myeloïde leukemie
Ara-C	Cytarabine
ASTIS	Autologous Stem Cell Transplantation International Scleroderma
ATG	Anti thymocyte globuline
AV	Ardiamycine en vinblastine
AVD	Ardiamycine, vinblastine en dacarbazine
BA	Benigne aandoeningen
BEACOPP	Bleomycin, etoposide, doxorubicin, cyclofosfamide, vincristine, procarbazine en prednison
BEAM	Carmustine, etoposide, cytosinarabinoside en melfalan
BI	Betrouwbaarheidsinterval
BIG	Wet op de beroepen in de individuele gezondheidszorg
BMDW	Bone Marrow Donors Worldwide
CCNE	Comité consultatif national d'éthique
CHOP	Cyclofosfamide, adriamycin, vinchrintine en prednison
CLL	Chronische lymfatische leukemie
CML	Chronische myeloïde leukemie
CMPD	Chronische myeloproliferatieve aandoeningen
CNS	Central nerve system
CR	Complete remissie
CSA	Cyclosporine
CTG	College tarieven gezondheidszorg
CTG-ZAio	College tarieven gezondheidszorg-Zorgautoriteit in oprichting
CVZ	College voor zorgverzekeringen
DGBC	Diffuus grootcellig B-cel Lymfoom
DHAP	Dihydroxyacetone fosfate
DNA	Deoxyribo Nucleic Acid, desoxyribonucleïnezuur
EBMT	European Group for Blood and Marrow Transplantation
EULAR	European League Against Rheumatism
FACT	Foundation for the Accreditation of Cellular Therapy
FC	Fludarabine en cyclofosfamide
FDA	Food and Drug Administration
FL	Folliculair Lymfoom

Flu/bu	Fludarabine en busulfan
GHSG	German Hodgkin Study Group
GR	Gezondheidsraad
GVHD	Graft-versus-host-disease. Bij deze bijwerking zien de donorcellen (graft) alle lichaamcellen van de patiënt (host) als vreemd en vijandig en vallen de donorcellen het weefsel van de patiënt aan.
GVL	Graft-versus-leukemia. Bij deze bijwerking zien de donorcellen leukemische cellen als vreemd en vijandig en vallen deze aan.
HD	Hoge dosis
HL	Hodgkin lymfoom
HLA	Humane leukocyten antigen
HOVON	Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland
iKC	Integrale Kankercentra
iMTA	Institute for Medical Technology Assessment
IPSS	International Prognostic Scoring System
IVF	In vitro fertilisatie
LUMC	Leids Universitair Medisch Centrum
KWZ	Kwaliteitswet zorginstellingen
MC	Medisch Centrum
MDS	Myelo dysplastisch syndroom
MM	Multipel myeloom
MRC	Medical Research Council
MS	Multipele sclerose
MTX	Methotrexate
NHL	Non-Hodgkin lymfoom
NHS	National Health Service
NSAID	Non-steroidal anti-inflammatory drugs
OHRP	Office for Human Research Protections
PET	Positron Emissie Tomografie
Ph+	Philadelphia positief chromosoom
RA	Reumatoïde artritis
RAEB	Refractory anemia with excess blasts
RAEB-t	Refractory anemia with excess blasts in transition
R-	Rituximab
RIST	Reduced intensity stem cell transplantation
SCID	Severe Combined Immunodeficiency
SCTs	Stamceltransplantaties
SLE	Systemic lupus erythematosus
ST	Solide tumoren
VIKC	Vereniging van Integrale Kankercentra
VIM	Etoposide, ifosfamide, mitoxantrone en prednison

VMCP	Vincristine, melfalan, cyclofosfamide en prednison
VUMC	Vrije Universiteit Medisch Centrum
VWS	Volksgezondheid, Welzijn en Sport
WBMV	Wet bijzondere medische verrichtingen
WBV	Wet inzake de bloedvoorziening
WGBO	Wet inzake de geneeskundige behandelingsovereenkomst
WMDA	World Marrow Donor Association
WOD	Wet op de Orgaandonatie
WVKL	Wet veiligheid en kwaliteit lichaamsmateriaal
WZL	Wet zeggenschap lichaamsmateriaal

Inleiding

Aanleiding

Op verzoek van het College voor Zorgverzekeringen (CVZ) heeft het institute for Medical Technology Assessment (iMTA) in samenwerking met de Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland (HOVON) een onderzoeksvoorstel geschreven betreffende de (verwachte) ontwikkelingen op het gebied van stamceltransplantaties (SCTs) en dit bezien in relatie tot het pakket. Het onderzoek vond plaats in de eerste helft van 2006.

De aanleiding van het onderzoek was:

- a. evaluatie onderzoek van de VWS Regeling hematopoietische stamceltransplantatie;
- b. de verwachte ontwikkelingen rond stamceltransplantaties tussen 2005 en 2015;
- c. vraagstukken in de praktijk (verstrekkingsgeschillen);
- d. het updaten van de CVZ regeling autologe stamceltransplantaties;
- e. het staken van de 5-jaarlijkse rapportage met betrekking tot de stand der wetenschap rond stamceltransplantaties door de Gezondheidsraad (GR).

Het toepassingsgebied van hematopoietische stamcellen ligt in de eerste plaats bij de therapie van maligne bloedziekten, zoals leukemieën en lymfomen. Daarnaast worden zij toegepast bij solide tumoren, stoornissen in de bloedaanmaak zoals thalassemie en bij een aantal metabole ziekten. In het rapport van de GR werd een aantal ontwikkelingen waargenomen [1]. Zo werd een verschuiving gesignaleerd van beenmerg naar gemobiliseerd bloed en in beperkte mate naar navelstrengbloed. Daarnaast waren er ontwikkelingen in de selectie van donors (denk aan moleculaire typering) en in de wijze van behandeling. Wereldwijd nam het aantal autologe SCTs de laatste jaren af. Dit kwam onder andere door tegenvallende resultaten bij patiënten met solide tumoren en door betere resultaten met nieuwe geneesmiddelen. Verder was het de verwachting dat het toepassen van allogene SCTs door een ruimere indicatiestelling zou toenemen. Als gevolg van een donortekort zou deze stijging echter beperkt kunnen blijven. Eén van de aanbevelingen in het GR rapport had betrekking op dit donortekort en dit in relatie tot navelstrengbloed. Opslag van navelstrengbloed op grotere schaal voor algemeen gebruik wordt hiertoe aanbevolen. Echter het opslaan van navelstrengbloed voor eigen gebruik dient te worden ontmoedigd, vanwege de geringe kans op eigen gebruik (kleiner dan 1 op 20.000).

Het CVZ heeft besloten om in het kader van het pakketbeheer, mede met het oog op de Wet Bijzondere Medische Verrichtingen (WBMV), een inventarisatie te doen uitvoeren rond de te verwachte ontwikkelingen op het gebied van SCTs en pakketvraagstukken.

Doelstelling

Doel van dit onderzoek is het inventariseren van de te verwachte ontwikkelingen rond SCTs en dit te bekijken in het licht van het pakket.

De volgende onderzoeksvragen zijn hierbij van belang:

- Vraag 1a Welke medisch-wetenschappelijke ontwikkelingen zijn er te verwachten rond behandelvormen op de korte (5 jaar) en middellange (10 jaar) termijn?
- Vraag 1b Welke ontwikkelingen zijn er te verwachten met betrekking tot zorgbehoefte op de korte en middellange termijn?
- Vraag 1c Welke ontwikkelingen met betrekking tot indicatiestellingen zijn te verwachten op de korte en middellange termijn?
- Vraag 2 Welke medisch-wetenschappelijke ontwikkelingen worden er rond SCTs verwacht op de korte termijn en middellange termijn?
- Vraag 3a Welke behandelvormen in Nederland zijn rijp voor het verzekerde pakket op de korte en middellange termijn? Welke behandelvormen zijn op de korte termijn geïndiceerd? Welke behandelvormen zijn mogelijk op de middellange termijn geïndiceerd? Welke behandelvormen zijn dat niet en waarom niet?
- Vraag 3b Wat zijn de kosten die met de ontwikkelingen gepaard gaan en wat zijn de consequenties in termen van budgetimpact?
- Vraag 4a Welke ontwikkelingen spelen er rond commerciële aanbieders van SCT in ons land op de korte en middellange termijn? Wie kunnen deze zorg gaan leveren op de korte en middellange termijn? Hoe ziet deze zorg eruit? Zijn er vormen van publiek-private samenwerking mogelijk? Vereisen deze overheidsbemoedelingen?
- Vraag 4b Welke overige ontwikkelingen zijn in het kader van dit onderwerp van belang?

Wetenschappelijke bewijsvoering

De inhoud van dit rapport is gebaseerd op meningen van deskundigen en wetenschappelijke artikelen.

Voor het selecteren van de wetenschappelijke artikelen werd gebruik gemaakt van Medline. Medline is een database die wordt beheerd door de United States National Library of Medicine. Er werd op meerdere woorden en woordcombinaties gezocht en zowel in het Engels als in het Nederlands.

Zoektermen (op woord of woordcombinaties)	
Hoofdstuk 1	'leukemia', 'leukaemia', 'Hodgkin', 'non-Hodgkin', 'myeloma', 'neuroblastoma', 'breast cancer', 'Ewing', 'lung cancer', 'sickle cell', 'thalassemia', 'autoimmune disease', 'aplastic anemia', 'multiple sclerosis', 'systemic lupus erythematosus', 'arthritis', 'stem cell therapy', 'transplantation', 'bone marrow', 'blood', 'umbilical cord blood'.
Hoofdstuk 2	'metabolism', 'diabetes', 'Hurler', 'Parkinson', 'amyotrophic lateral sclerosis', 'Huntington', 'Alzheimer', 'myocardial infarction', 'osteoarthritis', 'osteogenesis imperfecta', 'stroke', 'brain injury', 'epilepsy', 'liver', 'renal', 'kidney', 'DNA chip', 'palsy', 'spinal cord injury', 'erectyle dysfunction', 'psychiatric disorder', 'stem cell stem cell therapy', 'transplantation', 'progenitor'
Hoofdstuk 4	'stem cell therapy', 'transplantation', 'bone marrow', 'blood', 'umbilical cord blood', 'banking', 'donor'

De ontwikkelingen rond autologe en allogene SCTs zijn enorm geweest. Alleen publicaties van na 2000 werden meegenomen, omdat eerdere publicaties in een zich zo buitengewoon snel veranderend veld niet zinvol zijn. De belangrijke ontwikkelingen van vóór 2000 werden gevangen door reviews die na 2000 verschenen zijn.

De selectie vond plaats van januari tot en met april 2006.

De conclusies in dit rapport zijn voor zover mogelijk gebaseerd op bewijs uit gepubliceerd wetenschappelijk onderzoek. Hierbij is de volgende indeling gebruikt:

1	Gebaseerd op één systematische review (A1) of ten minste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau A2.
2	Gebaseerd op ten minste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau B.
3	Gebaseerd op één onderzoek van niveau A1 of B, of op onderzoek van niveau C.
4	Mening van deskundigen.
A1	Systematische reviews die ten minste enkele onderzoeken van A2 niveau betreffen, waarbij de resultaten van de afzonderlijke onderzoeken consistent zijn.
A2	Gerandomiseerd vergelijkend klinisch onderzoek van goede kwaliteit van voldoende omvang en consistentie.
B	Gerandomiseerde klinische trials van matige kwaliteit of onvoldoende omvang of ander vergelijkend onderzoek (niet-gerandomiseerd, vergelijkend cohortonderzoek, patiëntcontroleonderzoek.
C	Niet-vergelijkend onderzoek.
D	Mening van deskundigen.

Dankwoord

Wij zijn Hans Westgeest, arts en de afdeling Hematologie van het VU medisch centrum (Amsterdam) erkentelijk voor hun bijdrage aan de totstandkoming van dit rapport. Marjon Smeets (Typhon Data Office, Leiden), Dr. A.E.M. Zuurbier (KWF Kankerbestrijding, Amsterdam), Prof. Dr. S. Rodenhuis (Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis, Amsterdam), Prof. Dr. E.C. Wolters (VU medisch centrum, Amsterdam) en Prof. Dr. A.V. Schattenberg (UMC St Radboud, Nijmegen) danken wij voor hun hulp bij de dataverzameling.

Referenties

1. Gezondheidsraad, *Hematopoïetische stamcellen*. 2003: Den Haag.

Hoofdstuk I: Bestaande therapie en de verwachte ontwikkelingen met betrekking tot SCTs op de korte en middellange termijn

1.1 Inleiding

In dit hoofdstuk wordt ingegaan op de bestaande therapeutische mogelijkheden en de verwachte ontwikkelingen met betrekking tot stamceltransplantaties (SCTs) op de korte en middellange termijn (§1.3 tot en met §1.12). Het gaat om de indicaties acute lymfatische leukemie (ALL), acute myeloïde leukemie (AML), myelo dysplastisch syndroom (MDS), chronische lymfatische leukemie (CLL), chronische myeloïde leukemie (CML), Hodgkin lymfoom (HL), non-Hodgkin lymfoom (NHL), multipel myeloom (MM), solide tumoren (ST) en benigne aandoeningen (BA).

Per indicatie wordt een overzicht gegeven van de incidentie in Nederland van de meest recente jaren, indien die beschikbaar waren in de database van de Vereniging van Integrale Kankercentra (VIKC): IKCNet. We hebben ons tot deze bron beperkt om te voorkomen dat eventuele discrepanties in totstandkoming van incidentiecijfers een verkeerd beeld schetsen. Cijfers uit 2004 en 2005 waren bij de publicatie van dit rapport helaas nog niet voorhanden. Daarnaast zijn flowcharts gemaakt (zie bijlage) van de indicaties waarbij SCTs in Nederland het meest worden toegepast: ALL, AML, MDS, CLL, CML, HL, NHL en MM. Bovendien is voor deze indicaties een overzicht gegeven van de lopende studies, zowel in Nederland als in het buitenland. Voor de inventarisatie van klinische trials is gezocht op de website van de HOVON en in het International Trial Register. De lopende studies zijn onderverdeeld in SCTs en niet-SCTs. Als er geen zoekresultaten waren is de betreffende paragraaf weggelaten.

Allereerst wordt in §1.2 een schets gegeven van de Europese en Nederlandse ontwikkelingen omtrent SCTs in de afgelopen jaren. Hierbij is onderscheid gemaakt naar enerzijds autoloog versus allogene transplanteren en anderzijds naar transplantaties met stamcellen uit beenmerg, perifere bloed en navelstreng. Daar waar over Europa wordt gesproken, worden de 42 Europese landen bedoeld waarover de European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) heeft gerapporteerd [1].

1.2 Bronnen

In 2003 werden 21.028 SCTs in Europa gedaan, waarvan 7.091 (34%) allogene en 13.937 (66%) autoloog. In tabel 1.1 zijn de aantallen allogene en autologe SCTs per indicatie weergegeven.

In Europa is het aantal autologe SCTs in 2003 ten opzichte van 2000 met 7% gestegen [1]. Deskundigen zijn van mening dat autologe stamcellen in Nederland in de afgelopen jaren juist minder vaak worden toegepast dan enkele jaren geleden, voornamelijk door tegenvallende resultaten bij patiënten met ST. Ook het gebruik van nieuwe medicamenten heeft in hun visie geleid tot afname van het aantal autologe transplantaties.

In Europa is het aantal allogene SCTs vooral voor ALL, AML en BA van 2000 tot 2003 met 9% gestegen. Het gebruik van allogene SCTs zal door een ruimere indicatiestelling waarschijnlijk blijven toenemen, maar mede als gevolg van het donortekort is het niet aannemelijk dat die toename in de nabije toekomst groot zal zijn.

In Europa is een duidelijke trend naar meer onverwante donortransplantaties [1]. Voor de allogene SCTs werden de stamcellen in 65% van de gevallen verkregen van een verwante donor en in 35% van de gevallen van een onverwante donor.

Tabel 1.1: Aantallen allogene en autologe SCTs in Europa (2003):

	Allogeen		Autoloog	Totaal
	Verwante donor	Onverwante donor		
ALL	747	586	240 (15%)	1.573
AML	1.429	734	976 (31%)	3.139
MDS	404	279	35 (5%)	718
CLL	136	44	190 (51%)	370
CML	458	333	22 (3%)	813
HL	75	35	1.416 (93%)	1.526
NHL	328	170	4.329 (90%)	4.827
MM	190	57	4.971 (95%)	5.218
ST	121	15	1.656 (92%)	1.792
BA	650	248	59 (7%)	898
TOTAAL	4538	2501	13894 (67%)	20874

Tabel 1.2 geeft een overzicht van de aantallen SCTs met stamcellen verkregen uit beenmerg en perifeer bloed al dan niet in combinatie met beenmerg. Er is een algemene trend in Europa richting het verkrijgen van stamcellen uit perifeer bloed ten nadele van stamcellen uit beenmerg, met name bij autologe SCT. Voor de autologe SCTs in Europa werd 3% van de stamcellen in 2003 verkregen uit beenmerg en 97% uit perifeer bloed al dan niet in combinatie met beenmerg. Voor allogene SCTs bedroegen de percentages respectievelijk 35% en 65%. Ook in Nederland nemen stamcellen verkregen uit perifeer bloed steeds vaker de rol over van stamcellen verkregen uit beenmerg.

Tabel 1.2: Aantallen SCTs met stamcellen uit beenmerg en perifeer bloed in Europa (2003):

	Beenmerg	Perifeer bloed	Totaal
ALL	591 (38%)	982 (62%)	1.573
AML	683 (22%)	2.456 (78%)	3.139
MDS	192 (27%)	526 (73%)	718
CLL	20 (5%)	350 (95%)	370
CML	302 (37%)	511 (63%)	813
HL	78 (5%)	1.448 (95%)	1.526
NHL	215 (4%)	4.612 (96%)	4.827
MM	80 (2%)	5.138 (98%)	5.218
ST	73 (4%)	1.719 (96%)	1.792
BA	545 (61%)	353 (39%)	898
TOTAAL	2.587 (13%)	17.569 (87%)	20.156

Het gebruik van navelstrengbloed neemt eveneens toe. Onverwante navelstrengtransplantatie is met name een alternatief voor volwassenen met hematologische maligniteiten die niet beschikken over een HLA-identieke verwante of onverwante donor [3, 4]. De EBMT rapporteerde 189 allogene navelstrengbloedtransplantaties in Europa in 2003, wat gelijk staat aan 2% van alle allogene SCTs [1].

1.3 Acute Lymfatische Leukemie (ALL)

In Europa worden elk jaar rond de 10.000 nieuwe ALL gevallen gediagnosticeerd. De ziekte treft vooral kinderen en jong volwassenen in het tweede en derde levensdecennium. Bij volwassenen representeert ALL 15% van de leukemieën: de chronische vorm komt vijf keer meer voor. ALL treft meer mannen dan vrouwen. De jaarlijkse incidentie in Europa zijn 1,3 per 100.000 in mannen en 0,9 per 100.000 in vrouwen. In tabel 1.3 is af te lezen dat de incidentie van ALL in Nederland het hoogst is bij kinderen tot 15 jaar.

Tabel 1.3: Incidentie ALL in Nederland naar leeftijdsgroep (absolute aantallen):

ALL (Nederland)		<15 jr	15-60 jr	>60 jr	totaal
Incidentie	2003	118 (58%)	64 (31%)	22 (11%)	204
	2002	109 (59%)	53 (28%)	24 (13%)	186
	2001	110 (57%)	62 (32%)	22 (11%)	194
Bron: IKCNet					

Standaard therapie

Met de conventionele chemotherapie overleeft meer dan 70% van de kinderen met ALL op lange termijn ziektevrij, terwijl slechts 20-38% van de volwassenen met ALL geneest [5].

Stamceltransplantatie

In de eerste complete remissie (CR) van ALL heeft verwante allogene SCT bij *kinderen tot 18 jaar* alleen de voorkeur boven chemotherapie wanneer er sprake is van een hoog risico (Ph+) ALL. In de tweede CR van ALL heeft verwante allogene SCT waarschijnlijk de voorkeur boven chemotherapie [6].

Hoewel nog verder onderzocht zal moeten worden of autologe SCT betere resultaten boekt dan chemotherapie, geneest een meerderheid van de kinderen met een laat recidief blijvend door een autologe SCT. Voor kinderen met een vroeg recidief zijn de vooruitzichten na autologe SCT duidelijk minder gunstig [5].

Uit een studie van Hunault et al. [7] naar ALL bij *volwassenen* zonder verwante HLA-identieke donor of ouder dan 50 jaar, is gebleken dat de resultaten na allogene beenmerg-SCT in de eerste lijn beter zijn dan na autologe SCT in een tweede of latere

remissie. Bij volwassenen tot 50 jaar verbeterde een allogene beenmerg-SCT in de eerste lijn de 6-jaars overleving significant met 75%. Een autologe SCT in de tweede of latere lijn bereikte een verbetering van slechts 40%.

Thomas et al. [8] concludeerden dat allogene SCT de ziektevrije overleving voor volwassenen met een hoog risico ALL verbeterde, terwijl autologe SCT geen significant voordeel oplevert boven chemotherapie. Ook uit de HOVON-18 en HOVON-37 studies is een significant verschil in ziektevrije overleving en totale overleving ten gunste van allogene SCT in de eerste CR gebleken. Dit geldt zowel voor patiënten met een hoog risico als een standaard risico ALL.

In een studie van Kassim et al. [9] is gebleken dat een SCT met een gereduceerde intensiteit (Reduced Intensity Stem cell Transplantation, RIST), slechts een effectieve therapie is bij volwassen patiënten in een vroeg stadium van ALL. Het graft-versus-leukemia (GVL) effect na myeloablatieve SCT is vooral gunstig voor ALL, wanneer er sprake is van een significante graft-versus-host-disease (GVHD).

Conclusie Niveau 1A2	Zowel autologe als allogene SCTs hebben een plaats in de behandeling van ALL, zowel bij kinderen als bij volwassenen tot 60 jaar.
--------------------------------	---

Lopende studies ~ SCTs

HOVON-70 is een fase II studie met herhaalde intensieve chemotherapie en heeft tot doel te beoordelen of een intensief behandelingschema effectief is voor patiënten met ALL. In het protocol wordt aan jongere patiënten van 18 tot 40 jaar die nog niet eerder voor ALL behandeld zijn in de eerste CR een inductie chemotherapie, een onderhoudsbehandeling en indien mogelijk een allogene SCT aangeboden.

HOVON-71 is een fase II studie met chemotherapie en onderhoudsbehandeling en heeft tot doel te bevestigen dat een behandelingschema met intensieve inductietherapie en een verlengde onderhoudsbehandeling effectief en veilig is voor patiënten met ALL. In het protocol wordt aan oudere patiënten van 40 tot 70 jaar die nog niet eerder voor ALL behandeld zijn in de eerste CR een intensieve inductietherapie, een consolidatiebehandeling en indien mogelijk een allogene RIST aangeboden.

Lopende studies ~ niet-SCTs

Het HOVON-74 protocol is in voorbereiding en beoogt alemtuzumab therapie in recidiverende ALL patiënten te bestuderen.

1.4 Acute Myeloïde Leukemie (AML)

AML treft vooral volwassenen tussen het derde en zevende levensdecennium. Europa kent een incidentie van 5-8/100.000 en een mortaliteit van 4-6/100.000 per jaar [10]. In tabel 1.4 is af te lezen dat de incidentie van AML in Nederland het hoogst is bij volwassenen ouder dan 60 jaar. Deze patiënten hebben een ongunstige prognose doordat er voor hen ongunstige (verworven) cytogenetische afwijkingen in het spel zijn en zij vatbaarder zijn voor complicaties ten gevolge van de behandeling.

Tabel 1.4: Incidentie AML in Nederland naar leeftijdsgroep (absolute aantallen):

AML (Nederland)		<15 jr	15-60 jr	>60 jr	totaal
Incidentie	2003	20 (4%)	188 (34%)	350 (63%)	558
	2002	28 (5%)	196 (34%)	348 (61%)	572
	2001	19 (4%)	176 (33%)	333 (63%)	528
Bron: IKCNet					

Standaard therapie

Voor de behandeling van AML wordt een combinatie van inductie chemotherapie en consolidatiebehandeling aanbevolen [10-12]. Over de consolidatiebehandeling van voorkeur is nog geen consensus bereikt. Volgens Wheatley et al. [11] kan een consolidatiebehandeling bestaan uit cytotoxische en immuun suppressieve therapie gevolgd door allogene SCT, ablatieve therapie gevolgd door autologe SCT of intensieve chemotherapie. De keuze hangt af van risicofactoren, de beschikbaarheid van een HLA-identieke donor en de leeftijd van de patiënt.

Stamceltransplantatie

Wanneer er sprake is van AML met standaard of hoog risico kenmerken is een allogene SCT de voorkeurstherapie [13]. Bij een onacceptabel hoog behandelingsgerelateerd risico van een allogene SCT is een RIST een alternatief, bijvoorbeeld voor patiënten van 50 tot 75 jaar. Een studie van Blaise et al. [14] laat voor chemotherapie gevolgd door allogene RIST zelfs bij patiënten met ongunstige risicofactoren een relatief lage mortaliteit en lage recidiefkans zien. Chronische GVHD werd geassocieerd met een recidief kans van 0%, een ziektevrije overleving van 95% en een totale overleving van 95%.

Voor patiënten met gunstige risicofactoren is een SCT niet aan te bevelen, omdat een SCT alsnog in tweede remissie gedaan kan worden. Daar het relatieve risico beperkt is, wordt op die manier overbehandeling voorkomen.

De rol van autologe SCT als consolidatiebehandeling bij AML is onderwerp van meerdere studies geweest [10, 12]. Het kan als alternatief dienen bij de afwezigheid van een HLA-identieke donor. In vergelijking tot intensieve chemotherapie, biedt een autologe SCT geen verbetering van de totale overleving, maar wel een verbetering van de ziektevrije overleving.

In een studie van Kassim et al. [9] is gebleken dat SCTs met een *gemiddeld* gereduceerde behandelintensiteit na 1 jaar een ziektevrije overleving van 30-70% bereiken. SCTs met *minimaal* gereduceerde behandelintensiteit lijken samen te hangen met een wat hogere recidiefkans, maar gaan duidelijk gepaard met minder behandelingssterfte.

Ondanks bemoedigende resultaten, ondermeer in een studie van Gorin et al. (50% CR na RIST bij een jonger cohort patiënten met AML), beschrijven Satwani et al. [15] dat het nog te vroeg is om conclusies te trekken over de plaats die RIST in de behandeling van AML zou moeten innemen.

Conclusie Niveau 3A2	Wanneer er sprake is van een ongunstig risicoprofiel is een allogene SCT te prefereren boven chemotherapie.
--------------------------------	---

Conclusie Niveau 1A1	Bij AML kan een autologe SCT als alternatief dienen wanneer een HLA-identieke donor ontbreekt.
--------------------------------	--

Lopende studies ~ SCTs

In het HOVON-42 protocol wordt aan patiënten tot 60 jaar bij remissie-inductie een randomisatie uitgevoerd voor de dosering Ara-C (cytarabine). Na het bereiken van een CR geschiedt op geleide van risicostratificering, consolidatie met allogene SCT (patiënten tot 55 jaar), autologe SCT of derde chemotherapie kuur.

Het HOVON-53 protocol schrijft aan patiënten tot 76 jaar bij AML, Refractory Anemia with Excess Blasts (RAEB) en RAEB in transition (RAEB-t)(International Prognostic Scoring System (IPSS) » 1.5) met een HLA-identieke donor een allogene SCT voor die wordt uitgevoerd na conditionering voor een gereduceerd risico.

De gerandomiseerde AML 15 studie van de Medical Research Council (Verenigd Koninkrijk) onderzoekt de effectiviteit en veiligheid van chemotherapie, in verschillende combinaties, verschillend aantal kuren en verschillende doseringen voor patiënten tot 60 jaar. Daarnaast wordt de waarde van allogene SCT voor standaard en laag risico patiënten bestudeerd met behulp van genetische randomisatie.

De gerandomiseerde AML 16 studie van de Medical Research Council onderzoekt de effectiviteit en veiligheid van chemotherapie, in verschillende combinaties en verschillend aantal kuren voor patiënten ouder dan 60 jaar. Daarnaast wordt de waarde van allogene RIST als consolidatietherapie voor patiënten met een verwante donor bestudeerd.

Lopende studies ~ niet-SCTs

In het HOVON-43 protocol worden patiënten vanaf 60 jaar bij remissie-inductie gerandomiseerd voor daunorubicine. Na zowel CR als consolidatie wordt vervolgens een tweede randomisatie uitgevoerd voor al dan niet onderhoudstherapie met anti-CD33 (gemtuzumab ozagamicine).

In het HOVON-52 protocol wordt aan patiënten die AML-M3 hebben, een inductie chemotherapie gegeven met atra en idarubicine waarna consolidatie volgens risicostratificering volgt.

Het HOVON-66 protocol is in voorbereiding en bestaat uit twee kuren hoge dosering Ara-C met anti-CD33 bij jonge patiënten met refractair primair resistent AML.

HOVON-67 is een gerandomiseerde fase II studie naar dosis-gereduceerde chemotherapie met of zonder imatinib bij oudere patiënten van tenminste 60 met onbehandelde AML en RAEB en REAB-t. Binnen de doelgroep vallen patiënten die geen intensieve chemotherapie kunnen verdragen. De studie beoogt de waarde van toevoeging van imatinib aan een gemitigeerde vorm van chemotherapie te onderzoeken.

In HOVON-72 wordt gekeken naar bortezomib bij jongere AML patiënten met een recidief.

1.5 Myelo Dysplastisch Syndroom (MDS)

MDS komt naar diverse schattingen voor bij ongeveer 1 op de 12.500 tot 25.000 mensen. De ziekte komt meer voor in Azië, India, Rusland, Mexico, Zuid- Amerika en Afrika dan in Noord-Amerika en Europa. In tabel 1.5 is af te lezen dat de incidentie van MDS hoog is in de leeftijd van 60 jaar en ouder. Het aantal patiënten jonger dan 60 jaar is stijgende. Ook als gevolg van een verbeterde diagnosestelling neemt het aantal geconstateerde gevallen van MDS toe [16].

Tabel 1.5: Incidentie MDS in Nederland naar leeftijdsgroep (absolute aantallen):

MDS (Nederland)		<15 jr	15-60 jr	>60 jr	totaal
Incidentie	2003	5 (1%)	77 (18%)	346 (82%)	428
	2002	4 (1%)	69 (18%)	315 (82%)	388
	2001	4 (2%)	55 (19%)	239 (81%)	298
Bron: IKCNet					

Standaard therapie

De behandeling bij MDS is voornamelijk gericht op symptoombestrijding, omdat de ziekte bij de meeste patiënten niet te genezen is. Bij jongere patiënten kan de toepassing van hoge dosis chemotherapie, eventueel gevolgd door SCT, leiden tot een lange ziektevrije periode en soms tot volledig herstel [16].

Stamceltransplantatie

De enige therapie die de ziekte met kans van slagen kan bestrijden, is intensieve chemotherapie in combinatie met SCT. Deze behandeling wordt alleen toegepast bij MDS patiënten met een hoog risico en is ook afhankelijk van de leeftijd. Jongere patiënten hebben bij een allogene SCT redelijk goede vooruitzichten om over een lange periode ziektevrij te zijn.

Hoewel verbeteringen in ondersteunende zorg en de ontwikkeling van RIST mogelijkheden geven om allogene SCTs toe te passen bij patiënten in het zesde, zevende en in mindere mate achtste levensdecennium, is de plaats van RIST nog onduidelijk in de behandeling van MDS [17]. Belangrijke obstakels zijn echter de beschikbaarheid van donors, GVHD, een langzamer immuunherstel en de hoge prevalentie van refractaire en recidiverende ziekte [18].

In een retrospectieve studie van de 'University of Barcelona' (Spanje) [17] werden de uitkomsten van MDS patiënten die een RIST met een HLA-identieke verwante donor kregen vergeleken met MDS patiënten die standaard myeloablatieve SCT met een HLA-identieke verwante donor kregen. RIST bleek nog als experimenteel te moeten worden gezien.

Conclusie	Een allogene SCT is de enige kans op genezing en wordt
Niveau 1A1	toegepast bij jongere MDS patiënten met een hoog risico.

Lopende studies ~ SCTs

De gerandomiseerde AML 16 studie van de Medical Research Council onderzoekt de effectiviteit en veiligheid van chemotherapie, in verschillende combinaties en verschillend aantal kuren voor patiënten ouder dan 60 jaar. Daarnaast wordt de waarde van allogene RIST als consolidatietherapie voor patiënten met een verwante donor bestudeerd.

Lopende studies ~ niet-SCTs

HOVON-60 is een gerandomiseerde fase III studie waarin een combinatie van ATG (antithymocyte globuline) en CSA (cyclosporine) wordt vergeleken met een palliatieve behandeling alleen bij patiënten met hoog risico MDS.

1.6 Chronische Lymfatische Leukemie (CLL)

In de westerse wereld betreft 40% van de leukemie patiënten ouder dan 60 jaar een CLL patiënt. In Europa kent B-chronische CLL een incidentie van 3/100.000, met een incidentie van maar liefst 50/100.000 voor patiënten ouder dan 70 jaar [19]. CLL treft meer mannen dan vrouwen (verhouding 2:1). In tabel 1.6 is af te lezen dat de incidentie van CLL in Nederland het hoogst is bij volwassenen ouder dan 60 jaar. De mediane overleving varieert van 2 jaar tot meer dan 10 jaar afhankelijk van het oorspronkelijke stadium van de ziekte.

Tabel 1.6: Incidentie CLL in Nederland naar leeftijdsgroep (absolute aantallen):

CLL (Nederland)		<15 jr	15-60 jr	60-75 jr	>75 jr	totaal
Incidentie	200	0 (0%)	144 (28%)	212 (42%)	154 (30%)	510
	3					
	200	1 (0%)	135 (27%)	212 (42%)	150 (30%)	498
	2					
	200	2 (0%)	128 (25%)	225 (43%)	164 (32%)	519
	1					
Bron: IKCNet						

Standaard therapie

Bij CLL in vroeg stadium (Binet A en B zonder symptomen, Rai 0, I en II zonder symptomen) heeft een expectatief beleid met 3-maandelijkse controle de voorkeur [19, 20]. Bij CLL in een vergevorderd stadium (Binet A en B met symptomen, Binet C, Rai II met symptomen, Rai III-IV) wordt aan patiënten vaak chloorambucil of een purine-analoon (fludarabine of cladribine) gegeven [19].

Stamceltransplantatie

Behandeling met een vorm van SCT wordt bijna uitsluitend toegepast bij patiënten die al ruim voorbehandeld zijn. Indien een recidief binnen zes maanden optreedt of de initiële behandeling niet is aangeslagen, zijn allogene SCT, autologe SCT of als dat niet kan een behandeling met Zevalin mogelijk.

Een autologe SCT kan overwogen worden als palliatieve therapie voor patiënten die een volledige of partiële remissie hebben bereikt en die bestand zijn tegen een intensieve chemotherapie. Autologe SCTs leiden tot een hoog CR-percentage, maar niet tot genezing.

Uit een studie van Dreger et al. [21] is gebleken dat de behandelingsgerelateerde mortaliteit met een RIST gunstiger is dan met de conventionele allogene SCT. De recidiefkans na een geslaagde allogene SCT is minder dan 25% en wordt mogelijk verklaard door een GVL effect. Allogene SCTs zijn geïndiceerd bij jongere patiënten met HLA-identieke donor (verwant of onverwant) als behandeling in tweede of derde lijn.

Conclusie	Behandeling van CLL met een vorm van SCT wordt bijna uitsluitend
Niveau 3B	toegepast als behandeling in de tweede of derde lijn.

Lopende studies ~ niet-SCTs

HOVON-68 is een gerandomiseerde fase III studie voor onbehandelde patiënten met een biologisch hoog CLL risico. Aan patiënten tussen de 18 en 75 jaar wordt een FC (fludarabine en cyclofosfamide) therapie toegediend al dan niet in combinatie met een lage dosis alemtuzumab.

1.7 Chronische Myeloïde Leukemie (CML)

CML is een chronische myeloproliferatieve aandoening (CMPM) die begint met de indolente chronische fase, gevolgd door de acceleratie fase en uiteindelijk de blastencrisis [22]. CML is een aandoening die veel voorkomt in de middelbare leeftijd (35-50 jaar). In tabel 1.7 is af te lezen dat de incidentie van chronische myeloproliferatieve aandoeningen, waaronder CML, in Nederland het hoogst is bij volwassenen ouder dan 60 jaar.

Tabel 1.7: Incidentie CMPD in Nederland naar leeftijdsgroep (absolute aantallen):

CMPD (Nederland)		<15 jr	15-60 jr	>60 jr	totaal
Incidentie	2003	5 (1%)	136 (38%)	217 (61%)	358
	2002	2 (0%)	144 (38%)	238 (62%)	384
	2001	5 (2%)	97 (31%)	206 (67%)	308
Bron: IKCNet					

Standaard therapie

Meer dan twintig jaar was een allogene SCT de enige curatieve behandeling voor CML. De introductie van imatinib boekte opmerkelijke resultaten waaronder volledige cytogenetische responses in meer dan 90% en aanzienlijke moleculaire responses in het merendeel van de patiënten. In een studie van Hess et al. [22] bereikte 70% van de patiënten een volledige moleculaire response na een allogene SCT gevolgd door een therapie met imatinib en een infusie van donor lymfocyten.

Stamceltransplantatie

Bij onvoldoende hematologische, cytogenetische of moleculaire response van patiënten in de *chronische fase* tot 65 jaar dient een allogene SCT met stamcellen van een HLA-identieke donor te worden overwogen. Patiënten die in de chronische fase een allogene RIST ontvangen, hebben een ziektevrije overleving van 85% na 5 jaar (betrouwbaarheidsinterval (BI) 95%; 70-100%) en totale overleving van 83% na 2 jaar (BI 95%; 70-97%) [15, 23].

Voor patiënten in de *acceleratie fase* moet een allogene SCT overwogen worden na voorbehandeling met imatinib [24].

Bij patiënten in de *blastencrisis* moet worden gestart met imatinib en intussen gezocht worden naar een HLA-identieke donor voor allogene SCT. Patiënten in de blastencrisis hebben zowel na een allogene RIST als na de conventionele myeloablatieve allogene SCT een minder gunstige prognose. Waarschijnlijk hebben CML patiënten profijt van cytoreductie voordat zij een allogene RIST ondergaan [15].

CML is één van de aandoeningen waarbij RIST het meest effectief is, omdat het GVL effect zeer uitgesproken is. Vanwege de omvang van de tumor bij CML is cytoreductie daarbij wel een voorwaarde. De beste resultaten in CML worden bereikt door SCTs met gereduceerde intensiteit (bijvoorbeeld Flu/Bu in combinatie met ATG) [9].

Conclusie Niveau 2B	In de behandeling van CML worden allogene SCTs bijna uitsluitend toegepast wanneer de initiële behandeling met imatinib niet is aangeslagen.
-------------------------------	--

Lopende studies ~ SCTs

Wat betreft CML beoogt de EBMT in samenwerking de Medical Research Council, de effectiviteit en veiligheid van interferon in combinatie met allogene SCT te vergelijken met die van interferon alleen in een prospectieve gerandomiseerde studie.

Lopende studies ~ niet-SCTs

In het HOVON-51 protocol wordt voor patiënten in chronische fase ouder dan 65 jaar die onvoldoende response vertonen (dat wil zeggen: geen moleculaire remissie bereiken met de conventionele imatinib behandeling) een combinatie van imatinib en Ara-C gebruikt voor inductie chemotherapie, na een inlooptijd met imatinib van 4 weken. Daarna volgt onderhoudstherapie met imatinib.

Aan onbehandelde patiënten met CML wordt in het gerandomiseerde HOVON-78 protocol gestart met imatinib al dan niet in combinatie met Ara-C. Daarna krijgen alle patiënten imatinib monotherapie als onderhoudsbehandeling.

1.8 Hodgkin Lymfoom (HL)

De incidentie van HL in de Europese Unie is 2,2/100.000 en de mortaliteit 0,7/100.000 per jaar. In Nederland ligt de incidentie rond de 3/100.000. Bij mannen is de incidentie wat hoger dan bij vrouwen. Bij HL openbaart zich vooral in de leeftijd van 20 tot 30 jaar en ouder dan 60 jaar. In tabel 1.8 is af te lezen dat de incidentie van HL in Nederland het hoogst is in de leeftijd van 15 tot 60 jaar.

Tabel 1.8: Incidentie HL in Nederland naar leeftijdsgroep (absolute aantallen):

HL (Nederland)		<15 jr	15-60 jr	>60 jr	totaal
Incidentie	2003	21 (5%)	297 (74%)	84 (21%)	402
	2002	18 (5%)	266 (74%)	76 (21%)	360
	2001	14 (4%)	287 (79%)	62 (17%)	363
Bron: IKCNet					

Standaard therapie

Er moet onderscheid gemaakt worden tussen dominante lymfocyten HL en de klassieke HL. Voor de dominante lymfocyten variant is lokale bestraling voldoende. Voor de initiële therapie van de klassieke HL bestaat de standaard therapie uit kuren ABVD (ardiamycine, bleomycine, vinblastine en dacarbazine) in combinatie met lokale radiotherapie, waarmee een ziektevrije overleving van meer dan 90% bereikt wordt.

Aan patiënten die initieel chemotherapie ondergingen wordt bij onvoldoende response in de tweede lijn een DHAP-VIM-DHAP, BEAM (dihydroxyacetone fosfate / etoposide, ifosfamide, mitoxantrone en prednison / dihydroxyacetone fosfate / carmustine, etoposide, cytosinarabioside en melfalan) en autologe SCT gegeven. Als een autologe SCT niet mogelijk is, wordt een allogene SCT overwogen.

Stamceltransplantatie

Uit een studie van Federico et al. [25] is gebleken dat voor HL patiënten in een vergevorderd stadium de conventionele chemotherapie als initiële therapie te prefereren is boven een combinatie van intensieve chemotherapie en autologe SCT.

Lieskovsky et al. [26] toonden de effectiviteit van autologe SCT en intensieve chemotherapie aan bij kinderen. In een studie van HL kinderen in de leeftijd van 7 tot 20 jaar (mediane leeftijd: 18 jaar) waren de 5-jaars overleving, ziektevrije overleving en de progressievrije overleving van recidiverende en refractaire HL kinderen respectievelijk 68%, 53% en 63%. Stoneham et al. [27] zijn echter van mening dat autologe SCT en intensieve chemotherapie slechts te verkiezen zijn voor refractaire kinderen. Voor recidiverende kinderen raden zij een 'salvage' therapie *zonder* autologe SCT en intensieve chemotherapie aan.

Josh et al. [28] adviseren 'salvage' therapie in combinatie met een RIST voor patiënten met ongunstige risicofactoren. In de studie van Anderlini waren de 18-maands overleving, progressievrije overleving en de transplantatie gerelateerde mortaliteit van recidiverende en refractaire HL patiënten die een *allogene* RIST ontvingen respectievelijk 61%, 32% en 22% [29]. Uit een vergelijkbare studie van Peggs waren de 4-jaars overleving, progressievrije overleving en de niet-recidief gerelateerde mortaliteit respectievelijk 56%, 39% en 16% [30].

Voor 40-50% van de HL patiënten die vaker te maken hebben gehad met een recidief en 25-40% van de refractaire patiënten kan myeloablatieve chemotherapie gevolgd door *autologe* SCT tot duurzame responses leiden [30]. Bij patiënten die geen autologe stamcellen hebben kan als alternatief een allogene SCT worden overwogen.

Conclusie Niveau 1A2	Behandeling van HL met een autologe SCT of allogene RIST wordt uitsluitend toegepast bij recidiverende en refractaire patiënten.
--------------------------------	--

Lopende studies ~ niet-SCTs

In de afgelopen jaren is de German Hodgkin Study Group (GHSg) meerdere studies gestart naar HL in alle stadia van ziekte. In het HL-13 protocol voor HL patiënten in het beperkte stadium, worden patiënten gerandomiseerd voor een standaard behandeling van 2 kuren ABVD, ABV (ardiamycine, bleomycine en vinblastine), AVD (ardiamycine, vinblastine en dacarbazine) of AV (ardiamycine en vinblastine) gevolgd door lokale radiotherapie.

In het HL-14 protocol voor HL patiënten in het tussenstadium, worden patiënten gerandomiseerd voor een standaard behandeling van 4 kuren ABVD of 2 kuren ABVD en 2 kuren BEACOPP (bleomycin, etoposide, doxorubicin, cyclofosfamide, vincristine, procarbazine en prednison), gevolgd door lokale radiotherapie.

In het HL-15 protocol voor HL patiënten in het vergevorderde stadium, worden patiënten gerandomiseerd voor een standaard behandeling van 6 reguliere kuren BEACOPP, 8 reguliere kuren BEACOPP of 8 verkorte kuren BEACOPP van 14 dagen. In de evaluatie worden ook de resultaten van Positron Emissie Tomografie (PET) scans meegenomen. Alleen bij PET-positieve restafwijkingen wordt chemotherapie gevolgd door lokale radiotherapie. Daarnaast wordt onderzocht wat de invloed is van erythropoetine op de kwaliteit van leven en de hematologische toxiciteit tijdens chemotherapie in een dubbelblinde placebo-gecontroleerde studie.

1.9 Non-Hodgkin Lymfoom (NHL)

Het aantal nieuwe NHL gevallen in Europa is ongeveer 50.000 per jaar [31]. In Nederland ligt de incidentie van NHL rond de 6/100.000. Bij mannen is de incidentie wat hoger dan bij vrouwen. De frequentie van NHL neemt toe met de leeftijd, ongeveer 40% van de patiënten met NHL is boven de 60 jaar. In tabel 1.9 is af te lezen dat de incidentie van NHL in Nederland het laagst is bij patiënten in de leeftijd tot 15 jaar.

Er wordt onderscheid gemaakt naar indolente en agressieve NHL. Eén van de typen indolente NHL is het folliculair lymfoom (NHL-FL), waaraan 20-30% van de NHL patiënten in de westerse wereld lijdt.

Het meest voorkomende type agressieve NHL is het diffuus grootcellig B cel lymfoom (NHL-DGBC), dat voorkomt bij 30-58% van de NHL patiënten. De incidentie van NHL-DGBC in de Europese Unie is 3-4/100.000 per jaar. Ook de incidentie van NHL-DGBC neemt toe met de leeftijd van 0,3/100.000 per jaar in het vierde levensdecennium tot 26,6/100.000 in het negende.

Tabel 1.9: Incidentie NHL in Nederland naar leeftijdsgroep (absolute aantallen):

NHL (Nederland)		<15 jr	15-60 jr	>60 jr	totaal
Incidentie	2003	29 (1%)	1120 (46%)	1293 (53%)	2442
	2002	21 (1%)	1128 (46%)	1292 (53%)	2441
	2001	22 (1%)	1023 (45%)	1211 (54%)	2256
Bron: IKCNet					

Standaard therapie

Indolente NHL

Voor de weinig frequent voorkomende *stadia I en II* wordt lokale radiotherapie aangeraden. Hiermee is 70% van de patiënten in stadium I en 50% van de patiënten in stadium II te genezen [5]. Indien er progressie optreedt, wordt een behandeling ingezet die gelijk is aan die voor patiënten met een intermediaire tot hoge maligniteitsgraad.

Agressieve NHL

Voor de behandeling van NHL-DGBC wordt conventioneel een CHOP (cyclofosfamide, adriamycin, vinchrintine en prednison) behandeling in combinatie met rituximab gegeven [32].

Stamceltransplantatie

Indolente NHL

SCTs worden alleen uitgevoerd bij een recidief NHL-FL. Een autologe SCT geeft bij geselecteerde en voorbehandelde patiënten een langdurige response, met soms als resultaat het bereiken van een plateau fase in ziektevrrije en totale overleving. Een allogene SCT leidt bij recidiverende patiënten tot langdurige ziektevrrije overleving en curatie in een groot aantal patiënten. Bij jongere patiënten die binnen één jaar na eerstelijns therapie een recidief ontwikkelen of progressie vertonen en bij patiënten in een latere fase van de ziekte moet een allogene SCT gericht op curatie overwogen worden. Hierbij komen zowel verwante als onverwante donoren in aanmerking [33].

Een allogene SCT biedt weliswaar een curatieve mogelijkheid, maar de verbetering in totale overleving wordt overschaduwed door een hoog transplantatie gerelateerde mortaliteit. Daarom pleiten Morris et al. [34] voor een RIST voor patiënten die een recidief vertonen.

Agressieve NHL

Wanneer een recidief optreedt, is een conventionele 'salvage' chemotherapie gevolgd door intensieve chemotherapie (DHAP-VIM-DHAP) en autologe SCT de behandeling van voorkeur. Rituximab biedt een goede ondersteuning aan patiënten met CD20+ B-cel lymfoom, zelfs na een mislukte SCT. Voor patiënten met ongunstige risicofactoren kan ter ondersteuning lokale radiotherapie worden aangeboden. Wanneer een recidief uitblijft is levenslange follow-up gewenst [35].

Intensieve chemotherapie in combinatie met een SCT voor hoog risico NHL-DGBC patiënten bevindt zich in een experimentele fase [35].

Conclusie Niveau 1A1	Behandeling van agressieve NHL met een vorm van SCT wordt bijna uitsluitend toegepast bij recidiverende en refractaire patiënten. Behandeling van indolente NHL met een vorm van SCT wordt bijna uitsluitend toegepast bij geselecteerde en voorbehandelde patiënten.
--------------------------------	---

Lopende studies ~ SCTs

In het HOVON-40 protocol wordt aan onbehandelde hoog risico patiënten van 18 tot 65 jaar een intensieve CHOP toegediend, gevolgd door een drie dubbele dosis chemotherapie met autologe SCT als eerstelijns therapie. Het betreft een fase II studie.

In het HOVON-44 protocol wordt aan recidiverende of progressieve B-cel NHL patiënten met intermediaire of hoge maligniteitsgraad van 18 tot 65 jaar, een behandeling van achtereenvolgend DHAP-VIM-DHAP, BEAM en autologe SCT (met anti-CD20) voorgeschreven. Het betreft een gerandomiseerde fase III studie. De studie is net gesloten en levert positieve resultaten.

In het HOVON-45 protocol wordt aan patiënten met intermediaire of hoge maligniteitsgraad en mantelcellymfoom (stadium II, III, IV) inductie chemotherapie gegeven met CHOP in combinatie met anti-CD20. Daarna volgen achtereenvolgend een kuur met hoge dosis Ara-C, BEAM en autologe SCT.

In het gerandomiseerde fase III studie HOVON-63 protocol worden patiënten met intermediaire of hoge maligniteitsgraad van 18 tot 65 jaar met een hoge risico diffuus B-cel lymfoom (stadium II-IV) gerandomiseerd voor rituximab met intensieve CHOP of rituximab met hoge dosis chemotherapie in combinatie met een autologe SCT.

HOVON-80 betreft een geplande fase II studie naar de haalbaarheid en effectiviteit van een R-DHAP + intensieve MTX (methotrexate) behandeling in combinatie met een autologe SCT bij patiënten met een terugkerend agressief B-cel lymfoom en Central Nerve System (CNS) lokalisatie.

Lopende studies ~ niet-SCTs

De HOVON-62 is in voorbereiding betreft een studie bij jongere patiënten (tot 65 jaar) met een laag risico agressief B-cel NHL. Er wordt gekeken naar de aanvullende waarde van een onderhoudsbehandeling met rituximab gedurende 2 jaar op ziektevrije overleving na 'optimale' inductiebehandeling met CHOP-achtige chemotherapie plus rituximab.

HOVON-69 is een fase II studie waarin alemtuzumab met 2 wekelijkse CHOP chemotherapie wordt gegeven aan patiënten van 18 tot 65 jaar met volwassen T-cel NHL (stadium II-IV).

In het fase III studie HOVON-73 protocol worden aan onbehandelde patiënten ouder dan 18 jaar met indolente NHL (stadia III en IV) bij noodzaak tot behandelen chemotherapie met rituximab gegeven waarna gerandomiseerd wordt tussen observatie en een anti-CD20 onderhoudsbehandeling gedurende twee jaar.

De HOVON-77 betreft een fase II studie in voorbereiding bij oudere patiënten (ouder dan 60 jaar) met een diffuus CD20+ B-cel lymfoom en een levensverwachting van tenminste 3 jaar. Er wordt gekeken naar de effectiviteit en veiligheid van een enkele dosis Zevalin op een partiële remissie na initiële R-CHOP therapie.

1.10 Multipel Myeloom (MM)

MM is een plasmaceltumor. In tabel 1.10 is af te lezen dat de incidentie van plasmaceltumoren in Nederland het hoogst is bij in de leeftijd ouder dan 60 jaar. De incidentie van MM in de Europese Unie is 6,0/100.000 en de mortaliteit 4,1/100.000 per jaar. In Nederland ligt de incidentie rond de 4-5/100.000. Dit betekent een totaal van ca. 2.000 patiënten en ongeveer 800 nieuwe patiënten per jaar. De mediane leeftijd waarop de diagnose wordt gesteld is 65 jaar [36].

Tabel 1.10: Incidentie plasmaceltumoren in Nederland naar leeftijdsgroep (absolute aantallen):

Plasmaceltumoren (Nederland)		<15 jr	15-60 jr	>60 jr	totaal
Incidentie	200				
	3	0 (0%)	296 (36%)	524 (64%)	820
	200				
Bron: IKCNet	2	1 (0%)	263 (33%)	538 (67%)	802
	200				
	1	1 (0%)	275 (35%)	505 (64%)	781

Standaard therapie

Omdat patiënten in stadium I jarenlang stabiel kunnen blijven zonder therapie, kan onder zorgvuldige controle een expectatief beleid worden gevoerd. Patiënten in stadia II en III komen wel voor onmiddellijke behandeling in aanmerking.

Voor patiënten tot 65 jaar bestaat de initiële behandeling uit een inductie chemotherapie (vincristine, doxorubicine en dexamethason), stamcelverzameling met leukaferese uit perifeer bloed, intensieve therapie met melfalan en autologe SCT uit perifeer bloed. Met deze behandeling bereikt 50% van de nieuw gediagnosticeerde patiënten een CR.

Stamceltransplantatie

Uit de HOVON-24 fase III studie is gebleken dat het gebruik van een myeloablatieve allogene SCT als onderdeel van de initiële therapie geen meerwaarde heeft voor onbehandelde patiënten tot 65 jaar of voor patiënten die een maximaal aantal van 2 kuren melfalan, prednison of VMCP (vincristine, melfalan, cyclofosfamide en prednison) hebben gekregen.

Drie jaar na randomisatie was geen verbetering te zien in de totale en ziektevrije overleving wanneer een myeloablatieve allogene SCT werd toegepast. Wel werd een hogere totale remissie bereikt en een langere tijd tot progressie [37].

Vijf jaar na randomisatie werden significante verbeteringen gezien ten gunste van de myeloablatieve behandeling wat betreft ziektevrije overleving (22% versus 8%) en tijd tot progressie (mediaan: 32 versus 25 maanden) [38].

Momenteel wordt de effectiviteit van allogene SCT na niet myeloablatieve behandeling in de eerste lijn onderzocht.

Een tweede autologe SCT is een optie voor patiënten met aanzienlijke residuele tumorhoeveelheid na een eerste autologe SCT. Patiënten met een HLA-identieke donor komen in aanmerking voor niet-myeloablatieve allogene SCT of allogene RIST na voorafgaande autologe SCT [15].

Jongere patiënten die goed op de tweedelijnsbehandeling reageren, kunnen in aanmerking komen voor een hernieuwde intensieve behandeling met SCT, tenzij de eerste remissie van de eerste SCT van korte duur is geweest.

Conclusie Niveau 3A2	Voor MM patiënten tot 65 jaar bestaat de initiële behandeling uit een inductie chemotherapie, stamcelverzameling met leukaferese uit perifeer bloed, intensieve therapie met melfalan en autologe SCT.
--------------------------------	--

Lopende studies ~ SCTs

Aan patiënten van 18 tot 65 jaar wordt in de HOVON-54 studie na transplantatie van autologe stamcellen uit perifeer bloed een niet myeloablatieve verwante allogene SCT gevolgd door een hoge dosis therapie als onderdeel van de eerstelijns therapie gegeven om de het graft-versus-myeloom effect te induceren en de effectiviteit en toxiciteit te bestuderen.

Lopende studies ~ niet-SCTs

HOVON-49 is een fase III gerandomiseerde studie bij patiënten ouder dan 65 jaar met een MM in stadium Ib, II of III. In de studie wordt de effectiviteit, veiligheid en toxiciteit van thalidomide gecombineerd met melfalan en prednison bestudeerd.

De gerandomiseerde fase III studie HOVON-50 bekijkt het effect van thalidomide gecombineerd met adriamycin, dexamethasone en hoge dosis melfalan bij patiënten van 18 tot 65 jaar met MM in stadium II of III.

In het HOVON-65 protocol wordt aan patiënten tot 65 jaar bortezomib in combinatie met intensieve therapie gegeven.

1.11 Solide tumoren (ST)

De groep ST bestaat uit een verscheidenheid aan aandoeningen waarvan in Europa voor neuroblastoom, Germinal tumoren, Ewing sarcoom, mammacarcinoom en weke delen sarcoom de meeste SCTs werden verricht in 2002 [39].

1.11.1 Neuroblastoom

Neuroblastoom is na de hersentumoren de meest voorkomende vaste tumor van de kinderleeftijd. Ongeveer 1/100.000 kinderen wordt er jaarlijks door getroffen, oftewel 8-10% van alle kinderen met kanker. Dit betekent dat er in Nederland ongeveer 25 nieuwe patiënten per jaar zijn. Een neuroblastoom ontstaat meestal onder de leeftijd van 5 jaar en is zeldzaam boven de 10 jaar. Gemiddeld zijn de patiënten ongeveer 2 jaar bij diagnose. In tabel 1.11 is de incidentie van neuroblastoom bij kinderen in Nederland af te lezen.

Tabel 1.11: Incidentie neuroblastoom in Nederland naar leeftijdsgroep (absolute aantallen):

Nederland 2003		0 jr	1-4 jr	5-9 jr	10-14 jr	totaal
Incidentie	Neuroblastoom	8 (32%)	13 (52%)	2 (8%)	2 (8%)	25
Bron: IKCNet						

Standaard therapie

Voor kinderen met neuroblastoom is myeloablatieve chemotherapie met autologe SCT de standaard behandeling.

Stamceltransplantatie

Wat betreft neuroblastoom werden in 2003 in Europa 312 SCTs gedaan, waarvan 2% (n=5) allogeen en 98% (n=307) autoloog [39]. Voor 8% (n=24) van de SCTs werden de stamcellen verkregen uit beenmerg, terwijl 92% (n=288) verkregen werd uit perifere bloed al dan niet in combinatie met beenmerg.

In de afgelopen jaren is het aantal SCTs voor neuroblastoom aanzienlijk toegenomen. In 2002 werden 2,6 keer meer SCTs gedaan dan in 1991. Wat betreft autologe SCT is er een continue stabiele toename waarneembaar. Het aantal allogeene SCTs is over de jaren laag gebleven.

Voor kinderen met een hoog risico neuroblastoom heeft myeloablatieve chemotherapie met autologe SCT de voorkeur boven een onderhoudsbehandeling met chemotherapie, ondanks het verhoogde risico op behandelingsgerelateerde mortaliteit. Kinderen die myeloablatieve chemotherapie met autologe SCT ondergaan hebben een hogere 3-jaars ziektevrije overleving (47% versus 31%) [40, 41]. Uit een studie van Schmidt et al. [41] is echter gebleken dat de 3-jaars totale overleving niet verbeterde.

Myeloablatieve chemotherapie met autologe SCT is te prefereren boven 'geen verdere behandeling'. De studie van Pritchard et al. [42] laat voor kinderen die de myeloablatieve chemotherapie met autologe SCT ondergingen een hogere 5-jaars ziektevrije- en totale overleving zien. Daarnaast is gebleken dat kinderen tussen 12 en 18 maanden met intensieve chemotherapie (al dan niet met autologe SCT) een significant betere overleving hebben dan kinderen tussen de 18 en 24 maanden.

Conclusie	Myeloablatieve chemotherapie in combinatie met een autologe SCT
Niveau 1A2	is de voorkeurstherapie voor neuroblastoom.

1.11.2 Mammacarcinoom

Mammacarcinoom is de meest voorkomende kwaadaardige aandoening bij vrouwen in West-Europa en de Verenigde Staten. De prevalentie van mammacarcinoom in Nederland is 75/100.000 en de mortaliteit 36/100.000 per jaar. De absolute sterfte in Nederland bedraagt ongeveer 2.700 per jaar, dat is bijna 5% van de totale sterfte bij vrouwen. Mammacarcinoom voor het 30^{ste} levensjaar is vrij zeldzaam, daarna wordt een geleidelijke stijging gezien. De incidentie in hogere leeftijdsgroepen bedraagt meer dan 250/100.000 per jaar.

Tabel 1.12: Incidentie mammacarcinoom in Nederland naar leeftijdsgroep (absolute aantallen):

Mammacarcinoom (Nederland)				totaal
	<30 jr	30-60 jr	>60 jr	
Incidentie 2003	50	5962	5746	11758

Bron: IKCNet

Standaard therapie

Welke behandeling voor borstkanker wordt gegeven hangt onder andere af van het type en het stadium van de borstkanker en de leeftijd van de patiënt. Er zijn verschillende chirurgische ingrepen zoals een borstsparende operatie, een borstamputatie en een borstplastiek. Radio- en chemotherapie worden vaak gebruikt na chirurgie bij vrouwen die een verhoogd risico hebben op terugkeer van de ziekte.

Stamceltransplantatie

Wat betreft mammacarcinoom werden in 2003 in Europa 224 SCTs gedaan, waarvan 7% (n=15) allogeen en 93% (n=209) autoloog [39]. Voor alle SCTs (n=224) werden de stamcellen verkregen uit perifere bloed al dan niet in combinatie met beenmerg.

In de afgelopen jaren is het aantal SCTs voor mammacarcinoom na een oorspronkelijke toename afgenomen. In 2002 werden 3,5 keer meer SCTs gedaan dan in 1991. Hierbij dient opgemerkt te worden dat het aantal in 1997 28,0 keer meer was dan in 1991. Wat betreft autologe SCT is er sinds 1997 een sterke afname waarneembaar. In de meest recente jaren is het aantal allogeen SCTs opnieuw licht toegenomen.

Er is onvoldoende bewijs dat intensieve chemotherapie met autologe SCT de voorkeur heeft boven chemotherapie alleen voor patiënten in een vroeg stadium en waarbij tenminste tien okselklieren betrokken zijn [43-47]. Intensieve chemotherapie met autologe SCT verkleinde weliswaar de kans op een recidief, maar de uitkomsten in termen van ziektevrije overleving en totale overleving verbeterden niet [44-46]. Ook is chemotherapie met autologe SCT niet te prefereren bij vrouwen met een gemetasteerd mammacarcinoom [48].

Een subgroep analyse van Rodenhuis et al. [49] toonde wel aan dat chemotherapie in combinatie met een infusie van voorlopercellen de voorkeurstherapie moet zijn voor HER2/neu-negatieve tumoren.

Conclusie Niveau 1A2	Er is onvoldoende bewijs dat intensieve chemotherapie met autologe SCT de voorkeur heeft boven chemotherapie alleen.
--------------------------------	--

1.11.3 Ewing sarcoom

Ewing sarcoom is na osteosarcoom de tweede meest voorkomende kwaadaardige bottumor bij kinderen en jong volwassenen. Ewing sarcoom komt bij 1,5 per 1 miljoen kinderen onder de 18 jaar voor per jaar. Dit betekent dat er jaarlijks 3-5 nieuwe kinderen met Ewing sarcoom ontdekt worden in Nederland. Het komt met name voor tussen de 5 en 15 jaar. Ewing sarcoom wordt meer bij jongens dan bij meisjes gevonden (ratio 1,5:1) en meer bij het blanke ras. In tabel 1.13 is de incidentie van Ewing sarcoom in Nederland af te lezen.

Tabel 1.13: Incidentie Ewing sarcoom in Nederland naar leeftijdsgroep (absolute aantallen):

Nederland 2003		0 jr	1-4 jr	5-9 jr	10-14 jr	totaal
Incidentie Ewing sarcoom		0 (0%)	1 (14%)	3 (43%)	3 (43%)	7
Bron: IKCNet						

Standaard therapie

Zowel intensieve chemotherapie als myeloablatieve chemotherapie met autologe SCT worden vaak als standaardtherapie aangeboden.

Stamceltransplantatie

Wat betreft Ewing sarcoom werden in 2003 in Europa 235 SCTs gedaan, waarvan 1% (n=2) allogeen en 99% (n=233) autoloog [39]. Voor 2% (n=5) van de SCTs werden de stamcellen verkregen uit beenmerg, terwijl 98% (n=230) verkregen werd uit perifere bloed al dan niet in combinatie met beenmerg.

In de afgelopen jaren is het aantal SCTs voor Ewing sarcoom toegenomen. In 2002 werden 5,9 keer meer SCTs gedaan dan in 1991. Wat betreft autologe SCT is er een continue stabiele toename waarneembaar. Begin jaren '90 was het aandeel allogene SCTs voor Ewing sarcoom meer dan 10% van de allogene SCTs voor ST.

Conclusie	De de effectiviteit van een autologe SCT in de behandeling van
Niveau 3B	Ewing sarcoom is nog niet aangetoond.

1.11.4 Longcarcinoom

De incidentie van longcarcinoom in Nederland is 76/100.000 bij mannen en 35/100.000 bij vrouwen. De mortaliteit ten gevolge van longcarcinoom is ongeveer even hoog als de incidentie. In 2004 overleden 80/100.000 mannen en 35/100.000 vrouwen. Daarmee is longcarcinoom de kanker met de hoogste sterfte in Nederland. Bij personen jonger dan 30 jaar komt longcarcinoom zelden voor. Daarna stijgt de incidentie snel, met name in de leeftijdsklasse ouder dan 60 jaar. In tabel 1.14 is de incidentie van longcarcinoom in Nederland af te lezen. Er wordt onderscheid gemaakt naar kleincellig en niet-kleincellig longcarcinoom.

Tabel 1.14: Incidentie longcarcinoom in Nederland naar leeftijdsgroep (absolute aantallen):

Longcarcinoom (Nederland)	<30 jr	30-60 jr	>60 jr	totaal
Incidentie 2003				
Mannen	16	1221	4825	6062
Vrouwen	8	1078	1782	2868
Bron: IKCNet				

Standaard therapie

De combinatie chemotherapie (ifosfamide, carboplatin en etoposide) met radiotherapie is de behandeling van voorkeur voor het kleincellig longcarcinoom [50].

Bij het niet-kleincellig longcarcinoom stadium I, II en beperkte III is chirurgie de voorkeurstherapie. Stadium III patiënten met een gunstige risicoprofiel komen in aanmerking voor gecombineerde chemotherapie. Voor patiënten in stadium III met een ongunstig risicoprofiel of in stadium IV wordt palliatieve chemotherapie aanbevolen.

Stamceltransplantatie

Wat betreft longcarcinoom werden in 2003 in Europa 21 SCTs gedaan, waarvan 19% (n=4) allogeen en 81% (n=17) autoloog [39]. Voor 5% (n=1) van de SCTs werden de stamcellen verkregen uit beenmerg, terwijl 95% (n=20) verkregen werd uit perifeer bloed al dan niet in combinatie met beenmerg.

In de afgelopen jaren is het aantal SCTs voor longcarcinoom na een oorspronkelijke toename afgenomen. Wat betreft autologe SCT is er sinds 1999 een afname waarneembaar. In de meest recente jaren is het aantal allogene SCTs opnieuw licht toegenomen [39].

Conclusie Niveau 4	SCTs zijn niet geïndiceerd in de initiële therapie van longcarcinoom.
------------------------------	---

1.12 Benigne aandoeningen (BA)

De groep BA bestaat uit een verscheidenheid aan aandoeningen waarvan in Europa voor sikkelcelanemie, thalassemie, Severe Combined Immunodeficiency (SCID), aangeboren aandoeningen en auto-immuunziekten de meeste SCTs werden verricht in 2003 [1].

1.12.1 Hemoglobinopathie

Sikkelcelanemie

In 2002 werden minstens 450 patiënten met sikkelcelanemie behandeld in Nederland. Omdat sikkelcelanemie van oorsprong een verdedigingsmechanisme is tegen malaria, komt het voornamelijk voor in Afrika. Maar ook in de rest van de wereld komt sikkelcelanemie voor.

Een allogene myeloablatieve SCT is de enige kans op genezing en zorgt bij kinderen voor een ziektevrrije- en totale overleving van respectievelijk 82-84% en 90-94%.

De meeste allogene SCTs voor sikkelcelanemie zijn uitgevoerd in de VS en België [51]. De grootste restrictie voor het toepassen van een SCT is daarbij een gebrek aan een HLA-identieke beenmergdonor. Daarnaast vormen de transplantatie gerelateerde mortaliteit, morbiditeit en GVHD beperkingen [52]. Daarom wordt er veel onderzoek gedaan naar alternatieve behandelingen, waaronder autologe bloed-SCT (door een translocatie van een gereguleerd globine gen) [53, 54] en navelstrengbloed-SCT [55].

Conclusie Niveau 3C	Een allogene myeloablatieve SCT is de enige kans op genezing bij sikkelcelanemie.
-------------------------------	---

Thalassemie

Thalassemie komt vooral voor in mediterrane landen, maar ook in Zuid-Oost Azië, Afrika, het midden Oosten en het Caribische gebied. Er wordt onderscheid gemaakt naar β -thalassemie en niet- β -thalassemie.

Een specifieke behandeling is er niet. In uiterst noodzakelijke indicaties kunnen bloedtransfusies of orale ijzertoediening worden gegeven [57].

Wat betreft thalassemie werden in 2003 in Europa 189 SCTs gedaan, die allen allogene waren [1]. Voor de allogene SCTs werd in 88% (n=166) van de gevallen een verwante donor gebruikt en in 12% (n=23) van de gevallen een onverwante donor. Voor 70% (n=132) van de SCTs werden de stamcellen verkregen uit beenmerg, terwijl 30% (n=57) verkregen werd uit perifere bloed al dan niet in combinatie met beenmerg.

Voor β -thalassemie major patiënten is allogene SCT de voorkeursbehandeling indien er een HLA-identieke familiëdonor aanwezig is die de ziekte zelf niet heeft [58]. Als de SCT succesvol is (in 50-90% van de gevallen) kan de patiënt herstellen en verder leven zonder bloedtransfusies. Een SCT is echter een ingrijpende behandeling waarbij risico bestaat voor acute of chronische afstotingsreacties [53]. Bovendien zijn HLA-identieke donors in veel gevallen niet beschikbaar. Onderzoek vindt plaats naar de mogelijkheid om ook onverwante donors te benutten [51].

Conclusie Niveau 4	Voor β -thalassemie major patiënten met een HLA-identieke donor, is allogene SCT de behandeling van voorkeur.
------------------------------	---

1.12.2 Auto-immuunziekten

Aplastische anemie (AA)

AA is zeldzaam, levensbedreigend en heeft een incidentie van 0,07-0,41/100.000 wereldwijd. In de Verenigde Staten en Europa is de incidentie lager dan in Azië. AA komt in alle leeftijdsgroepen voor, maar kent pieken in de kindertijd, in de leeftijd van 20 tot 25 jaar en in de leeftijd ouder dan 60 jaar. Fanconi's anemie en Diamond Blackfan anemie syndroom zijn vormen van AA.

Een allogene SCT (beenmerg of perifere bloed) is de eerste voorkeur voor kinderen en jong volwassenen. Een allogene SCT (beenmerg of perifere bloed) kan ook overwogen worden voor volwassenen die niet reageren op de eerstelijnsbehandeling met immuun suppressieve therapie.

Wat betreft AA werden in 2003 in Europa 367 SCTs gedaan, die allen allogeen waren [1]. Voor de allogene SCTs werd in 71% (n=261) van de gevallen een verwante donor gebruikt en in 29% (n=106) van de gevallen een onverwante donor. Voor 64% (n=234) van de SCTs werden de stamcellen verkregen uit beenmerg, terwijl 36% (n=133) verkregen werd uit perifere bloed al dan niet in combinatie met beenmerg.

De prognose na transplantatie is in de afgelopen decennia aanzienlijk verbeterd. Uit een studie van Mao et al. [59] blijkt dat een SCT met navelstrengbloed van een niet-HLA-identieke donor een goed alternatief is wanneer een HLA-identieke donor (beenmerg of perifere bloed) ontbreekt. Een studie van Ooi et al. [60] bevestigt deze conclusie.

Conclusie Niveau 3C	Een allogene SCT is de voorkeurstherapie voor kinderen en jong volwassenen met aplastische anemie.
-------------------------------	--

Multipele sclerose (MS)

In Nederland wordt het aantal mensen met MS geschat op 0,55/1.000 mannen en 1,13/1.000 vrouwen. Het aantal personen dat personen dat MS krijgt wordt geschat op 2,0/100.000 mannen en 5,0/100.000 vrouwen (absoluut ongeveer 160 mannen en 400 vrouwen). In 2001 zijn 180 personen ten gevolge van MS overleden. De prevalentie is het hoogst tussen de 35 en 74 jaar.

De conventionele immuun suppressie is effectief, maar niet curatief.

Van de auto-immuunziekten is MS de meest gebruikelijke indicatie voor autologe SCT. Momenteel wordt onderzoek gedaan naar nog intensievere immuun suppressie voor de behandeling van ernstige refractaire MS met behulp van SCT. Een SCT kan het immuunsysteem onderdrukken, waardoor T-cellen geen kans meer hebben lichaamseigen stoffen aan te vallen. Een landelijk onderzoek, uitgevoerd tussen 1998 en 2003 door het Erasmus MC, liet bij de meeste patiënten echter geen gunstige invloed van SCTs zien op het ziekteverloop. Op grond van de opgedane kennis zijn inmiddels wel nieuwe trials gestart in Europa en de VS [61].

Wat betreft systemische sclerose vergelijkt de EBMT in samenwerking met European League Against Rheumatism (EULAR), de effectiviteit en veiligheid van intensieve immuun suppressie in combinatie met allogene SCT met die van de conventionele immuun suppressie (cyclofosfamide) alleen in de Autologous Stem Cell Transplantation International Scleroderma (ASTIS) Trial. Deze prospectieve gerandomiseerde fase III studie loopt nog tot 2008, onder meer in het Leids Universitair Medisch Centrum.

Een RIST kan aantrekkelijk zijn voor refractaire patiënten, omdat daarmee de transplantatie gerelateerde morbiditeit en mortaliteit afneemt [15].

Conclusie Niveau 3B	De effectiviteit van SCTs in de behandeling van MS is nog niet aangetoond.
-------------------------------	--

Systemic lupus erythematosus (SLE)

SLE komt bij 1 op de 2.000 mensen voor, wat betekent dat er in Nederland 7.500 mensen met SLE zouden zijn. SLE is een ziekte die voornamelijk bij vrouwen voorkomt. Ongeveer 1 op de 10 SLE patiënten is man. De ziekte komt het meest tot uiting bij vrouwen in de leeftijdscategorie van 15 tot 60 jaar, maar komt ook voor bij jonge kinderen en ouderen.

De behandeling van SLE is niet gericht op het wegnemen van de ziekte, maar op vermindering van verschijnselen door middel van immuun suppressie.

Traynor et al. [62] deden onderzoek naar het gebruik van hoge dosis immuunablatieve cyclofosfamide in combinatie met autologe SCT met stamcellen uit gemobiliseerd bloed. In deze fase I studie waren alle patiënten (n=7) ziektevrij met een mediane follow-up van 25 maanden. In een onderzoek dat 15 patiënten met ernstige SLE includeerde, liet 83% een CR zien na een mediane follow-up van 36 maanden [63].

Uit een niet gerandomiseerde studie van Burt et al. [64] is gebleken dat intensieve immuun suppressie in combinatie met een autologe SCT (met stamcellen uit gemobiliseerd bloed) ook tot gunstige resultaten leidt bij ernstig refractaire SLE patiënten. De behandelingsgerelateerde mortaliteit was 2%, de totale 5-jaars overleving was 84% en de ziektevrije overleving na 5 jaar 50%.

Conclusie Niveau 3C	De effectiviteit van SCTs de behandeling van SLE is nog niet aangetoond.
-------------------------------	--

Reumatoïde artritis (RA)

Op basis van huisartsenregistraties is de incidentie van RA 90/100.000 mannen per jaar en 180/100.000 vrouwen per jaar. In absolute aantallen zijn dit 7.400 mannen en 14.900 vrouwen. In 2000 werd bij 35 mannen en 130 vrouwen (0,4/100.000 mannen en 1,6/100.000 vrouwen) RA als primaire doodsoorzaak aangegeven. Op basis van alleen demografische ontwikkelingen is de verwachting dat het absolute aantal personen met RA tussen 2000 en 2020 met 27,1% zal stijgen.

Medicatie vormt het belangrijkste middel om de ontstekingen af te remmen en de pijn te verminderen. Vaak wordt een combinatie van verschillende medicijnen voorgeschreven (pijnstillers, Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs), ontstekingsremmers, bijnierschorsormoon).

Een studie van Snowden et al. [65] toonde aan dat RA patiënten met ernstig verlopende ziekte en die niet meer op de gebruikelijke medicatie reageerden, succesvol konden worden behandeld met intensieve immuun suppressie (met chemotherapie) gevolgd door autologe SCT. Er werd een significante response bereikt in twee derde van de patiënten, met meer dan 50% response na 12 maanden.

Ook Verburg et al. [66] kwamen tot de conclusie dat hoge dosis chemotherapie met autologe SCT bij patiënten met ernstige, refractaire RA kan resulteren in een lange termijn verbetering van ziekteactiviteit.

Momenteel wordt de mogelijkheid onderzocht om de tolerantie te induceren zonder gebruik te maken van chemotherapie of radiotherapie ten einde orgaantransplantatie te kunnen verrichten zonder de consequentie van levenslange immuun suppressie. Een eerste stap werd gezet door De Kleer et al. [67] die aantoonde dat een autologe SCT de immunologische tolerantie herstelt in jeugdige idiopatische artritis.

Conclusie
Niveau 3A2

Intensieve immuun suppressie in combinatie met een autologe SCT geeft bij ernstige RA gunstige resultaten.

Referenties

1. Gratwohl, A., et al., *Change in stem cell source for hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in Europe: a report of the EBMT activity survey 2003*. Bone Marrow Transplant, 2005. 36(7): p. 575-90.
2. Oehler, V.G., et al., *Randomized trial of allogeneic related bone marrow transplantation versus peripheral blood stem cell transplantation for chronic myeloid leukemia*. Biol Blood Marrow Transplant, 2005. 11(2): p. 85-92.
3. Laughlin, M.J., et al., *Outcomes after transplantation of cord blood or bone marrow from unrelated donors in adults with leukemia*. N Engl J Med, 2004. 351(22): p. 2265-75.
4. Arcese, W., Rocha V, Labopin M, Sanz G, Iori AP, de Lima M, Sirvent A, Busca A, Asano S, Ionescu I, Wernet P, Gluckman E; Eurocord-Netcord Transplant group, *Unrelated cord blood transplants in adults with hematologic malignancies*. Haematologica, 2006 91(2): p. 223-30.
5. Zaveling, A., *Oncologie*. Vierde herziene druk ed. 1991, Houten / Zaventem: Bohn, Stafleu van Loghum.
6. Hahn, T., et al., *The role of cytotoxic therapy with hematopoietic stem cell transplantation in the therapy of acute lymphoblastic leukemia in children: an evidence-based review*. Biol Blood Marrow Transplant, 2005. 11(11): p. 823-61.
7. Hunault, M., et al., *Better outcome of adult acute lymphoblastic leukemia after early genoidentical allogeneic bone marrow transplantation (BMT) than after late high-dose therapy and autologous BMT: a GOELAMS trial*. Blood, 2004. 104(10): p. 3028-37.
8. Thomas, X., et al., *Outcome of treatment in adults with acute lymphoblastic leukemia: analysis of the LALA-94 trial*. J Clin Oncol, 2004. 22(20): p. 4075-86.
9. Kassim, A.A., et al., *Reduced-intensity allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for acute leukemias: 'what is the best recipe?'* Bone Marrow Transplant, 2005. 36(7): p. 565-74.
10. Fey, M.F., R. Greil, and L.M. Jost, *ESMO Minimum Clinical Recommendations for the diagnosis, treatment and follow-up of acute myeloblastic leukemia (AML) in adult patients*. Ann Oncol, 2005. 16 Suppl 1: p. i48-9.
11. Wheatley, K., et al., *A simple, robust, validated and highly predictive index for the determination of risk-directed therapy in acute myeloid leukaemia derived from the MRC AML 10 trial. United Kingdom Medical Research Council's Adult and Childhood Leukaemia Working Parties*. Br J Haematol, 1999. 107(1): p. 69-79.
12. Breems, D.A. and B. Lowenberg, *Autologous stem cell transplantation in the treatment of adults with acute myeloid leukaemia*. Br J Haematol, 2005. 130(6): p. 825-33.
13. Suci, S., Mandelli F, de Witte T, Zittoun R, Gallo E, Labar B, De Rosa G, Belhabri A, Giustolisi R, Delarue R, Liso V, Mirto S, Leone G, Bourhis JH, Fioritoni G, Jehn U, Amadori S, Fazi P, Hagemeyer A, Willemze R; EORTC and GIMEMA Leukemia Groups., *Allogeneic compared with autologous stem cell transplantation in the treatment of patients younger than 46 years with acute myeloid leukemia (AML) in first complete remission (CR1): an intention-to-treat analysis of the EORTC/GIMEMAAML-10 trial*. Blood, 2003. 102(4): p. 1232-40.
14. Blaise, D.P., et al., *Reduced intensity conditioning prior to allogeneic stem cell transplantation for patients with acute myeloblastic leukemia as a first-line treatment*. Cancer, 2005. 104(9): p. 1931-8.
15. Satwani, P., et al., *Reduced-intensity allogeneic stem cell transplantation in adults and children with malignant and nonmalignant diseases: end of the*

- beginning and future challenges*. Biol Blood Marrow Transplant, 2005. 11(6): p. 403-22.
16. Leukemie, S.C., *Myelodysplastisch Syndroom (MDS)*, in *Infoblad Myelodysplastisch Syndroom*. 2004.
 17. Martino, R., Iacobelli S, Brand R, Jansen T, van Biezen A, Finke J, Bacigalupo A, Beelen D, Reiffers J, Devergie A, Alessandrino E, Mufti GJ, Barge R, Sierra J, Ruutu T, Boogaerts M, Falda M, Jouet JP, Niederwieser D, De Witte T., *Retrospective comparison of reduced intensity conditioning and conventional high dose conditioning for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation using HLA identical sibling donors in myelodysplastic syndromes*. Blood, 2006.
 18. Lima, M.d., Giralt S., *Allogeneic transplantation for the elderly patient with acute myelogenous leukemia or myelodysplastic syndrome*. Semin Hematology, 2006. 43(2): p. 107-17.
 19. Hallek, M., R.A. Stahel, and R. Greil, *ESMO Minimum Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of chronic lymphocytic leukemia*. Ann Oncol, 2005. 16 Suppl 1: p. i50-1.
 20. Oscier, D., et al., *Guidelines on the diagnosis and management of chronic lymphocytic leukaemia*. Br J Haematol, 2004. 125(3): p. 294-317.
 21. Dreger, P., et al., *Treatment-related mortality and graft-versus-leukemia activity after allogeneic stem cell transplantation for chronic lymphocytic leukemia using intensity-reduced conditioning*. Leukemia, 2003. 17(5): p. 841-8.
 22. Hess, G., et al., *Sustained complete molecular remissions after treatment with imatinib-mesylate in patients with failure after allogeneic stem cell transplantation for chronic myelogenous leukemia: results of a prospective phase II open-label multicenter study*. J Clin Oncol, 2005. 23(30): p. 7583-93.
 23. Crawley, C., et al., *Outcomes of reduced-intensity transplantation for chronic myeloid leukemia: an analysis of prognostic factors from the Chronic Leukemia Working Party of the EBMT*. Blood, 2005. 106(9): p. 2969-76.
 24. Kantarjian, H., et al., *Survival benefit with imatinib mesylate therapy in patients with accelerated-phase chronic myelogenous leukemia--comparison with historic experience*. Cancer, 2005. 103(10): p. 2099-108.
 25. Federico, M., et al., *High-dose therapy and autologous stem-cell transplantation versus conventional therapy for patients with advanced Hodgkin's lymphoma responding to front-line therapy*. J Clin Oncol, 2003. 21(12): p. 2320-5.
 26. Lieskovsky, Y.E., et al., *High-dose therapy and autologous hematopoietic stem-cell transplantation for recurrent or refractory pediatric Hodgkin's disease: results and prognostic indices*. J Clin Oncol, 2004. 22(22): p. 4532-40.
 27. Stoneham, S., et al., *Outcome after autologous hemopoietic stem cell transplantation in relapsed or refractory childhood Hodgkin disease*. J Pediatr Hematol Oncol, 2004. 26(11): p. 740-5.
 28. Jost, L.M. and R.A. Stahel, *ESMO Minimum Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of Hodgkin's disease*. Ann Oncol, 2005. 16 Suppl 1: p. i54-5.
 29. Anderlini, P., et al., *Reduced-intensity allogeneic stem cell transplantation in relapsed and refractory Hodgkin's disease: low transplant-related mortality and impact of intensity of conditioning regimen*. Bone Marrow Transplant, 2005. 35(10): p. 943-51.
 30. Peggs, K.S., et al., *Clinical evidence of a graft-versus-Hodgkin's-lymphoma effect after reduced-intensity allogeneic transplantation*. Lancet, 2005. 365(9475): p. 1934-41.

31. Wilking, N., B. Jonsson, *A pan-European comparison regarding patient access to cancer drugs*. 2005, Karolinska Institutet in collaboration with Stockholm School of Economics: Stockholm, Sweden.
32. Jost, L.M., *ESMO minimum clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of relapsed large cell non-Hodgkin's lymphoma*. *Ann Oncol*, 2001. 12(9): p. 1211-2.
33. Faber, L., *Behandeling van het indolent non-Hogkin lymfoom: een richtlijn van de Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland (HOVON)*.
34. Morris, E.C. and S. Mackinnon, *Reduced intensity allogeneic stem cell transplantation for low grade non-Hodgkin's lymphoma*. *Best Pract Res Clin Haematol*, 2005. 18(1): p. 129-42.
35. Jost, L.M., O. Kloke, and R.A. Stahel, *ESMO Minimum Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of newly diagnosed large cell non-Hodgkin's lymphoma*. *Ann Oncol*, 2005. 16 Suppl 1: p. i58-9.
36. HOVON, *Modern treatment methods for multiple myeloma: guidelines from the Dutch Haemato-Oncology Association (HOVON)*. *Ned Tijdschr Geneesk*, 2005. 149(15): p. 808-813.
37. Segeren, C., Sonneveld P, van der Holt B, Vellenga E, Croockewit AJ, Verhoef GE, Cornelissen JJ, Schaafsma MR, van Oers MH, Wijermans PW, Fibbe WE, Wittebol S, Schouten HC, van Marwijk Kooy M, Biesma DH, Baars JW, Slater R, Steijaert MM, Buijt I, Lokhorst HM; Dutch-Belgian Hemato-Oncology Cooperative Study Group., *Overall and event-free survival are not improved by the use of myeloablative therapy following intensified chemotherapy in previously untreated patients with multiple myeloma: a prospective randomized phase 3 study*. *Blood*. , 2003 Mar 15. 101(6): p. 2144-51.
38. Agthoven, M.v., C. M. Segeren, I. Buijt, C. A. Uyl-de Groot, B. van der Holt, H. M. Lokhorst and P. Sonneveld, *A cost-utility analysis comparing intensive chemotherapy alone to intensive chemotherapy followed by myeloablative chemotherapy with autologous stem-cell rescue in newly diagnosed patients with stage II/III multiple myeloma. A prospective randomised phase III study* *European Journal of Cancer* May 2004 40(8): p. 1159-1169.
39. Gratwohl, A., et al., *Hematopoietic stem cell transplantation for solid tumors in Europe*. *Ann Oncol*, 2004. 15(4): p. 653-60.
40. Berthold, F., et al., *Myeloablative megatherapy with autologous stem-cell rescue versus oral maintenance chemotherapy as consolidation treatment in patients with high-risk neuroblastoma: a randomised controlled trial*. *Lancet Oncol*, 2005. 6(9): p. 649-58.
41. Schmidt, M.L., et al., *Favorable prognosis for patients 12 to 18 months of age with stage 4 nonamplified MYCN neuroblastoma: a Children's Cancer Group Study*. *J Clin Oncol*, 2005. 23(27): p. 6474-80.
42. Pritchard, J., et al., *High dose melphalan in the treatment of advanced neuroblastoma: results of a randomised trial (ENSG-1) by the European Neuroblastoma Study Group*. *Pediatr Blood Cancer*, 2005. 44(4): p. 348-57.
43. Farquhar, C., et al., *High dose chemotherapy and autologous bone marrow or stem cell transplantation versus conventional chemotherapy for women with early poor prognosis breast cancer*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2003(1): p. CD003139.
44. Tallman, M., Gray R, Robert NJ, LeMaistre CF, Osborne CK, Vaughan WP, Gradishar WJ, Pisansky TM, Fetting J, Paietta E, Lazarus HM., *Conventional adjuvant chemotherapy with or without high-dose chemotherapy and autologous*

- stem-cell transplantation in high-risk breast cancer*. N Engl J Med., 2003. 349(1): p. 17-26.
45. Peters, W., Rosner GL, Vredenburgh JJ, Shpall EJ, Crump M, Richardson PG, Schuster MW, Marks LB, Cirincione C, Norton L, Henderson IC, Schilsky RL, Hurd DD., *Prospective, randomized comparison of high-dose chemotherapy with stem-cell support versus intermediate-dose chemotherapy after surgery and adjuvant chemotherapy in women with high-risk primary breast cancer: a report of CALGB 9082, SWOG 9114, and NCIC MA-13*. J Clin Oncol. , 2005. 23(10): p. 2191-200.
 46. Rodenhuis, S., Bontenbal M, Beex LV, Wagstaff J, Richel DJ, Nooij MA, Voest EE, Hupperets P, van Tinteren H, Peterse HL, TenVergert EM, de Vries EG; Netherlands Working Party on Autologous Transplantation in Solid Tumors. *High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for high-risk breast cancer*. N Engl J Med. , 2003. 349(1): p. 7-16.
 47. Coombes, R., Howell A, Emson M, Peckitt C, Gallagher C, Bengala C, Tres A, Welch R, Lawton P, Rubens R, Woods E, Haviland J, Vigushin D, Kanfer E, Bliss JM., *High dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation as adjuvant therapy for primary breast cancer patients with four or more lymph nodes involved: long-term results of an international randomised trial*. Ann Oncol. , 2005. 16(5): p. 726-34.
 48. Farquhar, C., et al., *High dose chemotherapy and autologous bone marrow or stem cell transplantation versus conventional chemotherapy for women with metastatic breast cancer*. Cochrane Database Syst Rev, 2005(3): p. CD003142.
 49. Rodenhuis, S., Bontenbal M, van Hoesel QG, Smit WM, Nooij MA, Voest EE, van der Wall E, Hupperets P, van Tinteren H, Peterse JL, van de Vijver MJ, de Vries EG., *Efficacy of high-dose alkylating chemotherapy in HER2/neu-negative breast cancer*. Ann Oncol. , 2006. 17(4): p. 588-96.
 50. Lorigan, P., et al., *Randomized phase III trial of dose-dense chemotherapy supported by whole-blood hematopoietic progenitors in better-prognosis small-cell lung cancer*. J Natl Cancer Inst, 2005. 97(9): p. 666-74.
 51. Gezondheidsraad, *Hematopoietische stamcellen*. 2003: Den Haag.
 52. Chakrabarti, S. and D. Bareford, *Will developments in allogeneic transplantation influence treatment of adult patients with sickle cell disease?* Biol Blood Marrow Transplant, 2004. 10(1): p. 23-31.
 53. Sadelain, M., *Recent advances in globin gene transfer for the treatment of beta-thalassemia and sickle cell anemia*. Curr Opin Hematol, 2006. 13(3): p. 142-8.
 54. Richard, R.E., et al., *Collection of blood stem cells from patients with sickle cell anemia*. Blood Cells Mol Dis, 2005. 35(3): p. 384-8.
 55. Adamkiewicz, T.V., et al., *Identification of unrelated cord blood units for hematopoietic stem cell transplantation in children with sickle cell disease*. J Pediatr Hematol Oncol, 2006. 28(1): p. 29-32.
 56. Van Rhee, M., J.P.Holm, B.Modell en M.F.Niermeijer, *Dragerschapsonderzoek naar hemoglobinopathieën: de Nederlandse situatie vergeleken met de Britse*. Nederlands Tijdschrift voor de geneeskunde, 1998. Eerste jaargang (No. 4).
 57. Kluin-Nelemans, J., MF de Brouwer, PF Roodbol et al., *Hematologie*. 2006, Houten: Bohn Stafleu van Loghum.
 58. Sodani, P., Gaziev D, Polchi P, Erer B, Giardini C, Angelucci E, Baronciani D, Andreani M, Manna M, Nesci S, Lucarelli B, Clift RA, Lucarelli G., *New approach for bone marrow transplantation in patients with class 3 thalassemia aged younger than 17 years*. Blood. 104(4): p. 1201-3.

59. Mao, P., et al., *Sustained and stable hematopoietic donor-recipient mixed chimerism after unrelated cord blood transplantation for adult patients with severe aplastic anemia*. Eur J Haematol, 2005. 75(5): p. 430-5.
60. Ooi, J., et al., *Unrelated cord blood transplantation after myeloablative conditioning for adult patients with refractory anemia*. Int J Hematol, 2005. 81(5): p. 424-7.
61. Samijn, J.P., et al., *Intense T cell depletion followed by autologous bone marrow transplantation for severe multiple sclerosis*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2006. 77(1): p. 46-50.
62. Traynor, A.E., et al., *Treatment of severe systemic lupus erythematosus with high-dose chemotherapy and haemopoietic stem-cell transplantation: a phase I study*. Lancet, 2000. 356(9231): p. 701-7.
63. Traynor, A.E., et al., *Hematopoietic stem cell transplantation for severe and refractory lupus. Analysis after five years and fifteen patients*. Arthritis Rheum, 2002. 46(11): p. 2917-23.
64. Burt, R.K., et al., *Nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation for systemic lupus erythematosus*. Jama, 2006. 295(5): p. 527-35.
65. Snowden, J.A., et al., *Autologous hemopoietic stem cell transplantation in severe rheumatoid arthritis: a report from the EBMT and ABMTR*. J Rheumatol, 2004. 31(3): p. 482-8.
66. Verburg, R.J., et al., *Outcome of intensive immunosuppression and autologous stem cell transplantation in patients with severe rheumatoid arthritis is associated with the composition of synovial T cell infiltration*. Ann Rheum Dis, 2005. 64(10): p. 1397-405.
67. de Kleer, I., Vastert B, Klein M, Teklenburg G, Arkesteijn G, Yung GP, Albani S, Kuis W, Wulffraat N, Prakken B., *Autologous stem cell transplantation for autoimmunity induces immunologic self-tolerance by reprogramming autoreactive T cells and restoring the CD4+CD25+ immune regulatory network*. Blood, 2006. 107(4): p. 1696-702.

Hoofdstuk II: Verwachte toepassingsmogelijkheden van stamceltransplantaties

2.1 Inleiding

De ontdekking dat stamcellen zich kunnen ontwikkelen tot functionele orgaancellen geeft hoop op genezing van ziekten waarbij organen beschadigd zijn. Er wordt onderscheid gemaakt naar embryonale- en niet-embryonale stamcellen. Niet-embryonale stamcellen worden ook wel adulte stamcellen genoemd en omvatten zowel hematopoietische stamcellen als mesenchymale stamcellen.

De medische wetenschap bestudeert de bijzondere eigenschappen van embryonale stamcellen al twintig jaar bij proefdieren. In 1998 werden voor het eerst menselijke embryonale stamcellen geïsoleerd en in cultuur gebracht. Hiervoor werden stamcellen gehaald uit embryo's die waren gecreëerd om onvruchtbare paren aan kinderen te helpen of uit geaborteerde foetussen van vijf à negen weken oud. Embryonale stamcellen kunnen differentiëren tot gespecialiseerde cellen van zowel ecto-, endo- als mesodermale oorsprong (de drie kiembladen), een eigenschap die doorgaans wordt aangeduid als pluripotentie.

De interesse voor adulte stamcellen nam pas de huidige proporties aan toen bleek dat ook zij met de nodige aansporingen in zeer uiteenlopende richtingen kunnen differentiëren. Adulte stamcellen in beenmerg en in hersencellen zijn het best gekarakteriseerd. Tot nu toe zijn echter geen adulte stamcellen bekend die weefsels uit alle drie de kiembladen kunnen vormen en dus pluripotent zijn. Ze kunnen tot een aantal celtypes differentiëren, maar ze beperken zich wel tot dat ene orgaan waar ze thuishoren (multipotentie).

Daarnaast zijn adulte stamcellen meestal alleen in kleine hoeveelheden aanwezig, zijn ze moeilijk te isoleren en zuiver in handen te krijgen en nemen hun aantallen in de mens waarschijnlijk alleen nog maar verder af met het klimmen der jaren. Embryonale stamcellen roepen echter controversiële ethische vragen op, omdat het om een menselijk leven zou gaan. Therapeutisch kloneren met menselijke embryo's is niet geoorloofd in Nederland, maar is wel toegestaan in onder andere de Verenigde Staten, het Verenigd Koninkrijk, België en Korea [1].

In dit hoofdstuk wordt voor een aantal indicatie ingegaan op verwachte ontwikkelingen in de toepassingsmogelijkheden van stamcellen op de korte en middellange termijn (§2.2 tot en met §2.8) ingegaan. Het gaat om toepassingsmogelijkheden op het gebied van onder meer diabetes type 1, de ziekte van Parkinson, hartinfarct en osteoartritis.

2.2 Metabole ziekten

2.2.1 Diabetes mellitus, type 1

Diabetes mellitus, type 1 is een vorm van diabetes die vaak al op jonge leeftijd wordt gediagnosticeerd. Jaarlijks wordt bij circa 560 kinderen van 0-14 jaar de diagnose gesteld. Het aantal patiënten met diabetes is sinds de tweede helft van de jaren negentig sterk gestegen. Op basis van alleen demografische ontwikkelingen zal het absolute aantal personen met diabetes mellitus tussen 2005 en 2025 met 32,5% stijgen [2].

Diabetes mellitus type 1 ontstaat als gevolg van de afbraak van insulineproducerende bètacellen van de eilandjes van Langerhans in de alvleesklier, waardoor een absoluut insulinetekort ontstaat. Diabetes type 1 wordt behandeld door het injecteren van insuline.

Het alternatief voor insuline-injecties is het transplanteren van de insulineproducerende bètacellen. Dat wordt meestal gedaan door de hele alvleesklier te transplanteren, maar transplantatie van alleen de eilandjes van Langerhans is ook mogelijk. Het nadeel van eilandjestransplantatie is dat per patiënt meestal meer dan één donor nodig is, wat de kans op afstoting vergroot. Bovendien is er een wereldwijd tekort aan donoren [2].

Momenteel wordt een aantal stamcelbronnen onderzocht, waaruit bètacellen kunnen worden ontwikkeld die geschikt zijn voor transplantatie. De alvleesklier en lever beschikken over stamcellen met opmerkelijke plasticiteit, die onder bepaalde omstandigheden in elkaar kunnen transdifferentiëren. Onttrafeling van de moleculaire mechanismen die deze transdifferentiatie reguleren, zou kunnen leiden tot klinisch toepasbare manieren om ofwel regeneratie van eilandjes in situ te vergroten ofwel bètacellen in vitro te vermeerderen [3].

Andere bronnen zijn stamcellen uit beenmerg en embryonale stamcellen. Een SCT uit beenmerg lijkt veelbelovend, maar is tot op heden alleen nog maar op knaagdieren getest. Ook is nog veel fundamenteel onderzoek vereist voor een gestuurde differentiatie van menselijke embryonale stamcellen naar veilig te transplanterbare bètacellen [3].

Conclusie	Voor diabetes mellitus, type 1 is stamceltherapie nog in ontwikkeling.
Niveau 4	

2.2.2 Andere metabole ziekten

Lysosomale stapelingsziekten zijn een groep van ongeveer 40 genetische aandoeningen die veroorzaakt worden door een gebrek aan één of meerdere lysosomale enzymen. De incidentie van deze groep stapelingsziekten wordt geschat op ongeveer 1 op 7.500 geboorten, wat deze groep één van de meer prevalentie groepen van genetische aandoeningen in mensen maakt. De klinische toepassing van allogene hematopoietische SCT wordt reeds onderzocht voor de **ziekte van Hurler** en de **ziekte van Gaucher** [4, 5]. Beenmergtransplantaties lijken effectief te zijn, maar hebben een hoge morbiditeit en mortaliteit wat de toepassing in andere lysosomale stapelingsziekten

bepikt [6, 7]. Gentherapie, waaronder virale en niet-virale gentransplantatie en SCT, wordt in overweging genomen als alternatieve of ondersteunende behandeling [8, 9].

Conclusie Niveau 3C	De plaats van SCTs bij lysosomale stapelingsziekten is onvoldoende duidelijk.
-------------------------------	---

2.3 Neurodegeneratieve aandoeningen

2.3.1 Ziekte van Parkinson

Naar schatting zijn er op dit moment 50.000 mensen ouder dan 55 jaar in Nederland die aan de ziekte van Parkinson lijden. Op basis van alleen demografische ontwikkelingen is de verwachting dat het absolute aantal personen met de ziekte van Parkinson in de periode 2000-2020 zal toenemen met circa 45% [2].

De verschijnselen van de ziekte van Parkinson treden op door een tekort aan dopamine in de zenuwcellen van de substantia nigra. De verschillende medicijn groepen die bij de behandeling van de ziekte van Parkinson worden gebruikt, richten zich meestal op het aanvullen van dit dopaminetekort of het in balans brengen van het evenwicht tussen dopamine en acetylcholine / glutamaat [10]. Medicatie is waardevol in de behandeling van Parkinson, maar brengt bijwerkingen met zich mee en effectiviteitsverlies bij ziekteprogressie.

Vanaf de jaren tachtig is ook onderzoek gedaan naar de mogelijkheid om foetale dopaminerge weefsels te transplanteren als behandelmogelijkheid voor de ziekte van Parkinson. Ondanks de aanvankelijk succesvolle resultaten, is er nog veel onderzoek nodig om de therapie te verfijnen en bijwerkingen van de transplantatie tegen te gaan. Een tekort aan foetaal donorweefsel maakt het echter moeilijk om grootschalige klinische trials op te zetten [10].

De laatste ontwikkeling in het transplantatieonderzoek is het gebruik van menselijke adulte stamcellen. Momenteel wordt een aantal methoden onderzocht om uit stamcellen dopaminerge stoffen te ontwikkelen die geschikt zijn voor transplantatie [11-13]. Een eerste methode is in vitro expansie van zenuwstamcellen uit de substantia nigra, die vlak voor de formatie van dopaminerge stoffen worden geïsoleerd [14]. Ook wordt de mogelijkheid onderzocht endogene zenuwstamcellen van donorweefsel te kweken in de substantia nigra van de ontvanger [15]. Andere methoden richten zich op stamcellen verkregen uit beenmerg, huidstamcellen, hematopoietische stamcellen en embryonale stamcellen. Geen van de methoden heeft echter functionele dopaminerge stoffen voortgebracht [10].

Conclusie Niveau 4	Er is nog geen klinisch onderzoek verricht naar SCTs bij patiënten met de ziekte van Parkinson.
------------------------------	---

2.3.2 Andere neurodegeneratieve aandoeningen

De ontwikkeling van stamceltherapieën voor andere neurodegeneratieve aandoeningen is eveneens in een vroeg stadium. Stamceltherapie van **amyotrofische laterale sclerose** (ALS) richt zich op de reconstructie van ruggenmerg en hersenschors door het transplanteren van zenuwstamcellen. In knaagdieren is het gelukt zenuwstamcellen in vitro te differentiëren en transplanteren, maar het is nog niet duidelijk of de bereikte functionele verbeteringen aan de getransplanteerde zenuwstamcellen kunnen worden toegekend. Experimenten met menselijke stamcellen in knaagdieren hebben een vertraging van de ziekteprogressie en een gedeeltelijk motorisch herstel teweeg gebracht [11].

Conclusie Niveau 4	Er moet nog veel onderzoek worden gedaan voordat ALS patiënten voor klinische trials in aanmerking komen.
------------------------------	---

De incidentie van de **ziekte van Huntington** bedraagt ongeveer 3 per 1.000.000 geboorten. Stamceltherapie van de ziekte van Huntington heeft tot doel de hersenfunctie te herstellen door zenuwcellen te vervangen. In ratten en apen is het gelukt om de motorische en cognitieve gebreken te herstellen door de transplantatie van hersenweefsel. Een SCT kan dus een toegevoegde waarde met zich meebrengen, als er meer zenuwcellen overleven dan het geval is bij een transplantatie van hersenweefsel. Intracerebrale transplantatie van foetale stamcellen bij patiënten met de ziekte van Huntington biedt meerdere jaren verbetering en stabiliteit, maar resulteert niet in een permanente genezing van de aandoening [16].

Conclusie Niveau 3C	De plaats van SCTs bij de ziekte van Huntington is onvoldoende onderbouwd.
-------------------------------	--

Patiënten met **Alzheimer** laten een onomkeerbare vermindering van cognitieve functies zien als gevolg van verslechtering van cellen in een deel van de hersenen (nucleus basalis of Meynert). SCT met zenuwstamcellen zijn een mogelijke en innovatieve strategie met de mogelijkheid tot het aanbieden van een meer permanente genezing dan medicatie. Stamcellen kunnen zich differentiëren naar het noodzakelijke type cellen die missen in de zieke hersenen, door de hersenen een celpopulatie aan te bieden die herstel aanmoedigen [17].

Conclusie Niveau 4	Er is nog geen klinisch onderzoek verricht naar SCTs bij patiënten met de ziekte van Alzheimer.
------------------------------	---

2.4 Hart- en vaatziekten

2.4.1 Hartinfarct

Bij een acuut hartinfarct komt de bloedvoorziening in een deel van de hartspier in gevaar door een stolsel in een kransslagader. Op de plaats van het infarct ontstaat een litteken dat op den duur bindweefsel wordt. Het aantal acute hartinfarcten in 2000 wordt op basis van huisartsenregistraties geschat op 28.500. Uitgaande van alleen demografische

ontwikkelingen zal het absolute aantal personen met een coronaire hartziekte tussen 2000 en 2020 met 44% stijgen [2].

Conventionele behandelmethoden zijn gebaseerd op herstel van de bloedvoorziening. Naar schatting werd in West-Europa in 2002 bij 57% van de patiënten met een acuut hartinfarct een dotterprocedure toegepast, bij 21% een bypassoperatie en bij 21% wordt enkel een medicamenteuze behandeling ingezet [18].

Een andere therapeutische benadering berust op vervanging van het bindweefsel op de plaats van het litteken. Voorheen was dit alleen mogelijk door middel van een allogene harttransplantatie, maar recentelijk is een injectie van stamcellen een realistische optie geworden. De stamcelbronnen die momenteel worden onderzocht omvatten embryonale stamcellen, hematopoietische stamcellen, mesenchymale stamcellen en stamcellen uit beenmerg of navelstrengbloed. Maar ook cardiale voorlopercellen zijn een mogelijke bron voor de regeneratie van hartweefsel [19, 20].

De resultaten van klinische studies naar stamcelinjecties bij hartinfarcten zijn verwarrend en moeilijk te vergelijken [1, 21-23]. Hoewel de eerste gunstige effecten van stamcelinjecties zijn toe te kennen aan hematopoietische stamcellen, lijkt het erop dat deze cellen niet differentiëren naar hartspiercellen [19]. Uit een gerandomiseerde klinische studie van Wollert et al. is gebleken dat het injecteren van autologe beenmergstamcellen in het hart de systolische druk in de linker hartkamer verbetert bij patiënten die een hartinfarct hebben doorgemaakt [21]. Mesenchymale stamcellen lijken zowel in vitro als in vivo hartspiereigenschappen te bezitten en ook cardiale voorlopercellen hebben potentieel voor cardiale regeneratie [19].

Conclusie Niveau 2B	De resultaten van klinische studies naar stamcelinjecties bij hartinfarcten zijn niet eenduidig.
-------------------------------	--

2.4.2 Andere hart- en vaatziekten

De mogelijkheid van therapie op basis van stamcellen bij andere hartaandoeningen is onderzocht bij proefdieren. Injecties van uit embryonale stamcellen gekweekte hartspiercellen bij muizen leiden tot de vorming van nieuw hartspierweefsel. Humane embryonale stamcellen kunnen in vitro differentiëren tot hartspiercellen, maar de opbrengst is laag. In sommige experimenten met een proefdiermodel is gevonden dat de ingebrachte adulte stamcellen bindweefsel vormden. Bij andere proeven is functionele verbetering waargenomen. In muizen is de vorming van hartspierweefsel uit stamcellen en eveneens herstel van functie vastgesteld. In plaats van SCT, kan ook getracht worden de eigen stamcellen te activeren. Met bepaalde cytokinen kunnen stamcellen uit het beenmerg gemobiliseerd en in de bloedcirculatie gebracht worden. Op die wijze bleek in experimenten met muizen de vorming van hartspiercellen en vaatweefsel gestimuleerd te worden. De mortaliteit van de proefdieren was daarbij significant gedaald [24].

Conclusie Niveau 4	Er zijn nog geen klinische studies gedaan naar de toepassing van SCTs bij andere hartaandoeningen dan hartinfarcten.
------------------------------	--

2.5 Aandoeningen van het beenderstelsel

2.5.1 Osteoarthritis

Het kweken van botweefsel uit stamcellen is onder andere nodig bij heuprevisies, ernstige fracturen, opvullen van gaten in botten na het verwijderen van een tumor en wervelkolomchirurgie. Tot nu toe is het benodigde bot hierbij afkomstig uit de heup van de patiënt, of afkomstig van een donor. Aan beide soorten kleven nadelen, zoals de beperkte hoeveelheid bot die de patiënt zelf kan leveren, en de kans op afweerreacties bij donorbot.

Mesenchymale stamcellen, een type stamcel uit het beenmerg dat zich met name kan differentiëren tot bot, kraakbeen, pezen, vetcellen en spierweefsel, lijken het meest in staat nieuw bot te ontwikkelen om botafwijkingen te herstellen [25]. Inmiddels is het mogelijk uit mesenchymale stamcellen een klein stukje bot te kweken in een gewenste vorm. Beperkingen aan mesenchymale stamcellen zijn de noodzaak tot een relatief grote hoeveelheid stamcellen en de noodzaak tot het reconstrueren van een optimale 'niche' om een transplantaat letterlijk tot leven te kunnen wekken.

Osteoarthritis is een degeneratieve aandoening veroorzaakt door een verlies aan kraakbeen van de gewrichten. Met het ouder worden van het menselijk lichaam, vermeerderd ook het water volume van de het kraakbeen en degenerereert het proteïne gehalte [26]. Het aantal personen met heupartrose, knieartrose of overige perifere artrose wordt op basis van huisartsenregistraties in 2000 geschat op 25,9 per 1.000 mannen en 52,9 per 1.000 vrouwen. Op basis van alleen demografische ontwikkelingen is de verwachting dat het absolute aantal personen met artrose tussen 2000 en 2020 met 37,7% zal stijgen [2].

Hoewel pijnbestrijding een aantal symptomen kan wegnemen, is osteoarthritis niet te genezen [2, 26]. Bestrijding van symptomen gebeurt door interventies gericht op 'zelfmanagement', het verstrekken van adviezen over het vermijden van overmatige gewrichtsbelasting, het geven van pijnstillers, het geven van injecties met corticosteroïden in het gewricht en fysio- of oefentherapie [2].

Conclusie Niveau 4

Voor osteoarthritis is stamceltherapie nog in ontwikkeling.

2.5.2 Andere aandoeningen van het beenderstelsel

De incidentie van de aangeboren en erfelijke aandoening **osteogenesis imperfecta** bedraagt ongeveer 1 per 10.000 geboorten. Stamceltherapie met mesenchymale stamcellen in vitro heeft veelbelovende resultaten geboekt [25]. Onderzoek richt zich op directe allogene beenmerg-SCT als ook genterapie met gebruik van autologe mesenchymale stamcellen. Bij beenmerg-SCT lijkt zich nieuw bot te vormen en het aantal botbreuken te verminderen. Hoewel nog veel onderzoek nodig is naar de toepassing van mesenchymale stamcellen voor weefselregeneratie, lijkt het erop dat zij in staat zijn zieke botcellen van de foetus in de baarmoeder te vervangen.

Conclusie Niveau 3C	De plaats van SCTs bij de osteogenesis imperfecta is onvoldoende onderbouwd.
-------------------------------	--

Bij **aandoeningen aan de ruggengraat**, waaronder dwarsleasies en letsel aan de ruggengraat, is de mogelijkheid van een therapie met stamcellen gebaseerd op de gedachte dat het beschadigde weefsel (deels) vervangen zou kunnen worden door nieuwe neurale cellen, die vervolgens als brug dienen voor heruitgroei van de lange zenuwbanen [24]. Transplantatie van neurale weefsel is uitvoering onderzocht in proefdieren. Uit een onderzoek van Hofstetter et al. [27] is gebleken dat SCT met toevoeging van het gen neurogenine-2 bij ratten leidt tot terugkeer van gevoelsfunctie na een dwarslaesie. Verder onderzoek zou tot klinische toepassing kunnen leiden.

Conclusie Niveau 4	Er zijn nog geen klinische studies gedaan naar de toepassing van SCTs bij aandoeningen aan de ruggengraat.
------------------------------	--

Momenteel wordt experimenteel onderzoek met proefdieren gedaan naar het herstellen van kraakbeen met behulp van mesenchymale stamcellen [25, 28]. Kraakbeen en bot kunnen ook geproduceerd worden op basis van het eigen beenmerg van jongere patiënten [1].

2.6 Cerebrale aandoeningen

Onderzoek naar mogelijkheden van stamceltherapie bij cerebrale aandoeningen, zoals hersenbeschadiging en cerebrale parese, beperkt zich voornamelijk tot experimenten op knaagdieren.

In 2000 bedroeg de gemiddelde prevalentie van **beroertes** in huisartsenregistraties 11,8 per 1.000 mannen en 12,1 per 1.000 vrouwen. De stamceltherapie ten behoeve van een beroerte richt zich op het reconstrueren van hersenweefsel door het transplanteren van zenuwstamcellen met als doel symptomatische verlichting te veroorzaken. Hoewel de getransplanteerde cellen overleven en sommige functionele gebreken kunnen verbeteren, zijn de mechanismen die aan de verbeteringen ten grondslag liggen nog onduidelijk en is niet aangetoond dat de zenuwcellen van het hersenweefsel daadwerkelijk zijn vervangen [11].

Conclusie Niveau 3D	De plaats van SCTs bij beroertes is onvoldoende duidelijk.
-------------------------------	--

Ruschenschmidt et al. [29] transplanteerden embryonale precursor stamcellen in de hersenen van ratten met **epilepsie**. Na SCT vertoonden de stamcellen intrinsieke en synaptische eigenschappen van zenuwcellen. Ook Guttinger et al. [30] toonden aan dat SCT met embryonale stamcellen (zonder adenosine kinase) perspectieven biedt voor de behandeling van epilepsie.

Conclusie Niveau 4	Er zijn nog geen klinische studies gedaan naar de toepassing van SCTs bij epilepsie.
------------------------------	--

2.7 Maag-, darm- en leverziekten

De toepassing van stamceltherapie wordt ook onderzocht bij maag-, darm- en leverziekten, waaronder diverticulitis en ulceratieve colitis.

Een SCT van levercellen kan nuttig zijn bij bepaalde **leveraandoeningen** en in sommige gevallen dienen ter vervanging van een volledige levertransplantatie. Mede omdat de beschikbaarheid van (donoren van) levercellen beperkt is, wordt onderzoek gedaan naar de mogelijkheid om embryonale stamcellen of adulte stamcellen te gebruiken [24].

Conclusie Niveau 4	Er moet nog veel onderzoek worden gedaan voordat patiënten met leveraandoeningen voor klinische trials in aanmerking komen.
------------------------------	---

Bij de behandeling van **nierziekten** kan de stamcelfunctie worden gestimuleerd door medicijnen, zodat de lichaamseigen herstelfunctie wordt bevorderd. Een andere mogelijkheid zou autologe SCT zijn. Een mogelijke manier om specifiek het nierherstel te bevorderen, is om de cellen buiten het lichaam al een 'nieridentiteit' te geven. In het UMC Groningen is recentelijk een onderzoek gestart naar de mate waarin een niercel ontwikkeld moet worden voor de meest effectieve therapie.

Conclusie Niveau 4	Voor nierziekten is stamceltherapie nog in ontwikkeling.
------------------------------	--

2.8 Overige toepassingsmogelijkheden

Overige ontwikkelingen die op korte tot middellange termijn een rol kunnen spelen omvatten:

- Celtherapie voor **huidaandoeningen** kan met verscheidene typen cellen worden bereikt. Fibroblasten en keratinocyten (huidcellen) worden toegepast om verbetering in de wondgenezing te bereiken, bijvoorbeeld bij ernstige brandwonden [24]. In 2004 is een spray met huidcellen en fibrine ter bestrijding van chronische wonden op de markt gekomen. De behandeling van huidwonden door middel van eigen huidstamcellen behoort in vele landen tot de standaardtherapie. Hiertoe worden stamcellen uit gave huid verzameld en opgekweekt in grote kweekplaten in het laboratorium en een aantal weken later als lap op de open wond geplaatst [1].
- Een andere mogelijke toepassing van stamceltherapie ligt bij **impotentie** [31]. Met experimenten naar autologe SCTs met mesenchymale stamcellen bij ratten, lijkt een begin gemaakt te zijn aan de ontwikkeling van stamceltherapie bij impotente humane patiënten.
- Omdat de structurele veranderingen in de hersenen zijn geïdentificeerd in **psychiatrische stoornissen** als depressie, schizofrenie, autisme en het chronisch vermoeidheidssyndroom, suggereren onderzoekers de relatie tussen de pathofysiologie van deze aandoeningen en de neurogenetische dysfunctie [32].

- Uit beenmerg verkregen cellen kunnen bij volwassenen in een lage frequentie na **orgaanletsel** samengroeien en differentiëren naar orgaanweefsel. Experimenten op dieren hebben aangetoond dat beenmergtransplantatie potentieel biedt bij ernstig leverletsel [33], nierletsel [34] en alveesklierletsel [35]. Uit een studie van Wang et al. is gebleken dat beenmerg pluripotente stamcellen bevat die al tijdens de neonatale periode kunnen migreren naar de alveesklier en differentiëren naar complexe orgaanspecifieke structuren [36].
- Uit klinische studies is gebleken dat enzymtherapie de hartfunctie en –structuur verbetert en de totale spierkracht vergroot in patiënten met de fatale **spierziekte van Pompe** [6, 37].

Conclusie Niveau 4	Voor huidaandoeningen, impotentie, psychiatrische stoornissen, orgaanletsel en de ziekte van Pompe is stamceltherapie nog in ontwikkeling.
------------------------------	--

Referenties

1. Mummery, C., LW van Laake, *Vooruitgang en strubbelingen bij het onderzoek naar stamceltherapie*. Nederlands Tijdschrift voor de Geneeskunde, 2006. 150(17): p. 943-947.
2. RIVM, www.rivm.nl.
3. Otonkoski, T., *Stem cells in the treatment of diabetes*. Annals of medicine, 2005(37): p. 513-520.
4. Becker, P., *The current status of gene therapy in autologous transplantation*. Acta Haematol., 2005. 114(4): p. 188-97.
5. Krivit, W., *Allogeneic stem cell transplantation for the treatment of lysosomal and peroxisomal metabolic diseases*. Springer Semin Immunopathol., 2004. 26(1-2): p. 119-32.
6. Schiffmann, R., Brady RO., *New prospects for the treatment of lysosomal storage diseases*. Drugs, 2002. 62(5): p. 733-42.
7. Grewal, S., Wynn R, Abdenur JE, Burton BK, Gharib M, Haase C, Hayashi RJ, Shenoy S, Sillence D, Tiller GE, Dudek ME, van Royen-Kerkhof A, Wraith JE, Woodard P, Young GA, Wulffraat N, Whitley CB, Peters C., *Safety and efficacy of enzyme replacement therapy in combination with hematopoietic stem cell transplantation in Hurler syndrome*. Genet Med, 2005 7(2): p. 143-6.
8. Hodges, B., Cheng SH., *Cell and gene-based therapies for the lysosomal storage diseases*. Curr Gene Ther., 2006. 6(2): p. 227-41.
9. Pastores, G., Barnett NL., *Current and emerging therapies for the lysosomal storage disorders*. Expert Opin Emerg Drugs, 2005. 10(4): p. 891-902.
10. Correia AS, A.S., Li JY, Brundin P., *Stem cell-based therapy for Parkinson's disease*. Ann Med., 2005. 37(7): p. 487-98.
11. Lindvall, O., Kokaia Z, Martinez-Serrano A., *Stem cell therapy for human neurodegenerative disorders-how to make it work*. Nat Med., 2004 10(suppl): p. S42-50.
12. Bjorklund, A., Dunnett SB, Brundin P, Stoessl AJ, Freed CR, Breeze RE, Levivier M, Peschanski M, Studer L, Barker R., *Neural transplantation for the treatment of Parkinson's disease*. Lancet Neurol., 2003 2(7): p. 437-45.
13. Arenas, E., *Stem cells in the treatment of Parkinson's disease*. Brain Res Bull., 2002 57(6): p. 795-808.
14. Westerlund U, M.M., Varghese M, Berg-Johnsen J, Ohlsson M, Langmoen IA, Svensson M., *Stem cells from the adult human brain develop into functional neurons in culture*. Exp Cell Res., 2003 289(2): p. 378-83.
15. Zhao M, M.S., Delfani K, Carlen M, Cassidy RM, Johansson CB, Brismar H, Shupliakov O, Frisen J, Janson AM., *Evidence for neurogenesis in the adult mammalian substantia nigra*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2003 100(13): p. 7925-30.
16. Bachoud-Levi AC, G.V., Brugieres P, Lefaucheur JP, Boisse MF, Maison P, Baudic S, Ribeiro MJ, Bourdet C, Remy P, Cesaro P, Hantraye P, Peschanski M., *Effect of fetal neural transplants in patients with Huntington's disease 6 years after surgery: a long-term follow-up study*. Lancet Neurol., 2006 5(4): p. 303-9.
17. Oliveira, A.J., Hodges HM., *Alzheimer's disease and neural transplantation as prospective cell therapy*. Curr Alzheimer Res., 2005. 2(1): p. 79-95.
18. Boersma, E., Manini M, Wood DA, Bassand J-P, Simoons ML. European Society of Cardiology, *Cardiovascular diseases in Europe. Euro Heart Survey and National Registries of Cardiovascular Diseases and Patient Management*. 2002 Sophia Antipolis.

19. Smits, A., van Vliet P, Hassink RJ, Goumans MJ, Doevendans PA., *The role of stem cells in cardiac regeneration*. J Cell Mol Med., 2005 9(1): p. 25-36.
20. Laake, L.W.v., D. van Hoof, C. L. Mummery, *Cardiomyocytes derived from stem cells*. Annals of medicine, 2005. 37(7): p. 499-512.
21. Wollert, K., Meyer GP, Lotz J, Ringes-Lichtenberg S, Lippolt P, Breidenbach C, Fichtner S, Korte T, Hornig B, Messinger D, Arseniev L, Hertenstein B, Ganser A, Drexler H., *Intracoronary autologous bone-marrow cell transfer after myocardial infarction: the BOOST randomised controlled clinical trial*. Lancet, 2004. 364(9429): p. 141-8.
22. Westerlund, U., Moe MC, Varghese M, Berg-Johnsen J, Ohlsson M, Langmoen IA, Svensson M., *Stem cells from the adult human brain develop into functional neurons in culture*. Exp Cell Res., 2003 289(2): p. 378-83.
23. Janssens, S., Dubois C, Bogaert J, Theunissen K, Deroose C, Desmet W, Kalantzi M, Herbots L, Sinnaeve P, Dens J, Maertens J, Rademakers F, Dymarkowski S, Gheysens O, Van Cleemput J, Bormans G, Nuyts J, Belmans A, Mortelmans L, Boogaerts M, Van de Werf F., *Autologous bone marrow-derived stem-cell transfer in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: double-blind, randomised controlled trial*. Lancet, 2006. 367(9505): p. 113-21.
24. Gezondheidsraad, *Stamcellen voor weefselherstel. Onderzoek naar therapie met somatische en embryonale stamcellen*. 2002: Den Haag.
25. Vaananen, H., *Mesenchymal stem cells*. Ann Med., 2005. 7(37): p. 469-479.
26. Cedar, S., *The function of stem cells and their future roles in healthcare*. Br J Nurs, 2006. 15(2): p. 104-7.
27. Hofstetter, C., Holmstrom NA, Lilja JA, Schweinhardt P, Hao J, Spenger C, Wiesenfeld-Hallin Z, Kurpad SN, Frisen J, Olson L., *Allodynia limits the usefulness of intraspinal neural stem cell grafts; directed differentiation improves outcome*. Nat Neurosci., 2005. 8(3): p. 346-53.
28. Moretti, M., Wendt D, Dickinson SC, Sims TJ, Hollander AP, Kelly DJ, Prendergast PJ, Heberer M, Martin I., *Effects of in vitro pre-culture on the in vivo development of human engineered cartilage*. Tissue Eng, 2005. 11(9-10): p. 1421-1428.
29. Ruschenschmidt, C., Koch PG, Brustle O, Beck H., *Functional properties of ES cell-derived neurons engrafted into the hippocampus of adult normal and chronically epileptic rats*. Epilepsia., 2005. 46(Suppl 5): p. 174-83.
30. Guttinger, M., Fedele D, Koch P, Padrun V, Pralong WF, Brustle O, Boison D., *Suppression of kindled seizures by paracrine adenosine release from stem cell-derived brain implants*. Epilepsia, 2005. 46(8): p. 1162-9.
31. Deng, W., Bivalacqua TJ, Hellstrom WJ, Kadowitz PJ., *Gene and stem cell therapy for erectile dysfunction*. Int J Impot Res., 2005 17 (Suppl 1): p. S57-63.
32. Kippin, T., Kapur S, van der Kooy D., *Dopamine specifically inhibits forebrain neural stem cell proliferation, suggesting a novel effect of antipsychotic drugs*. J Neurosci., 2005 25(24): p. 5815-23.
33. Okumoto, K., Saito T, Haga H, Hattori E, Ishii R, Karasawa T, Suzuki A, Misawa K, Sanjo M, Ito JI, Sugahara K, Saito K, Togashi H, Kawata S., *Characteristics of rat bone marrow cells differentiated into a liver cell lineage and dynamics of the transplanted cells in the injured liver*. J Gastroenterol., 2006. 41(1): p. 62-9.
34. Ricardo, S., Deane JA., *Adult stem cells in renal injury and repair*. Nephrology (Carlton), 2005. 10(3): p. 276-82.
35. Hardikar, A., *Generating new pancreas from old*. Trends Endocrinol Metab., 2004. 15(5): p. 198-203.

36. Wang, X., Ge S, Gonzalez I, McNamara G, Rountree CB, Xi KK, Huang G, Bhushan A, Crooks GM, *Formation of pancreatic duct epithelium from bone marrow during neonatal development*. Stem Cells, 2006 24(2): p. 307-14.
37. Case, L., Kishnani PS., *Physical therapy management of Pompe disease*. Genet Med., 2006 8(5): p. 318-27.

Hoofdstuk III: Verwachte ontwikkelingen met betrekking tot stamceltransplantaties op korte en middellange termijn

3.1 Inleiding

In de voorgaande hoofdstukken is ingegaan op indicaties die voor SCTs in aanmerking komen. Huidige toepassingen beperken zich nagenoeg tot de in hoofdstuk I besproken hematologische maligniteiten.

In dit hoofdstuk wordt allereerst kort ingegaan op de indicaties die op dit moment rijp zijn voor het verzekerde pakket in Nederland (§3.2). Hierbij wordt onderscheid gemaakt naar autoloog en allogeen transplanteren.

Vervolgens worden de kosten in kaart gebracht die met de te verwachten ontwikkelingen op het gebied van SCTs gepaard gaan en de consequenties in termen van budgetimpact (§3.3).

3.2 Verzekerde pakket

Wat betreft autologe SCTs wordt alleen acute myeloïde leukemie momenteel door de verzekering gedekt.

Allogene SCTs worden extra vergoed, zonder dat de individuele indicaties worden benoemd. De meeste verzekeringen vergoeden de maligne indicaties en de anemieën.

De vergoedingen worden door de verzekeraars als extra budget gegeven aan het ziekenhuis. De tarieven zijn vastgelegd in een beleidsregel functiegerichte budgettering academische ziekenhuizen van het CTG-ZAio. Wanneer een ziekenhuis een SCT uitvoert die niet door de verzekering wordt gedekt, gaat dat ten koste van het ziekenhuisbudget.

3.3 Kosten en consequenties

3.3.1 Indicaties: aantal en kosten

In tabel 3.1 zijn de aantallen patiënten tot 60 jaar, aantallen autologe- en allogene SCTs per indicatie weergegeven voor 2003. De € 28.720 die voor de kostenberekening van autologe SCTs is gebruikt, is gebaseerd op de kosten van een autologe beenmerg-SCT bij Multipel Myeloom [1]. Voor een allogene SCT wordt gerekend met € 135.196, dat is het gemiddelde van een verwant- en onverwante SCT [2]. Alle kosten zijn geïndexeerd naar 2005. Voor de berekening van aantallen transplantaties zijn flowcharts per indicatie gemaakt. Deze zijn gemaakt middels literatuuronderzoek en met hulp van een aantal hematologen in het VU medisch centrum. In de bijlagen zijn deze flowcharts te vinden.

Voor patiënten met een neuroblastoom, sikkelcelanemie, hemoglobinopathie en immuundeficienties is een schatting gemaakt. Voor de overige groepen zijn geen schattingen gemaakt, omdat er nog onvoldoende 'evidence' is.

Tabel 3.1: Autologe en allogene SCT naar indicatie, aantallen en kosten (Bron: IKCnet, schattingen op basis van flowcharts/expert opinion)

	Aantal patiënten	Aantal autologe SCTs	Aantal allogene SCTs	Kosten autologe SCTs	Kosten allogene SCTs	Totale kosten SCTs
<u>Hematologie</u>						
ALL	182	100,10	36,40	2.874.872	4.921.124	7.795.996
AML	208	133,12	33,28	3.823.206	4.499.313	8.322.519
MDS	82	0,82	15,58	23.550	2.106.349	2.129.899
CLL	144	7,20	25,92	206.784	3.504.273	3.711.057
CML	141	0,00	29,60	0	4.001.793	4.001.793
HL	318	32,00	1,59	919.040	214.961	1.134.001
NHL	1.149	337,00	62,10	9.678.640	8.395.653	18.074.293
MM	141	212,80	53,20	6.111.616	7.192.411	13.304.027
Subtotaal hematologie		823,04	257,67	23.637.709	34.835.876	58.473.585
<u>Overige aandoeningen</u>						
Solide tumoren						
- neuroblastoom	25	20,00	0,00	574.400	0	574.400
- mammacarcinoom	0	0,00	0,00	0	0	0
- Ewing sarcoom	0	0,00	0,00	0	0	0
- longcarcinoom	0	0,00	0,00	0	0	0
Benigne aandoeningen						
- sikkelcelanemie	450	0,00	50,00	0	6.759.785	6.759.785
- thalassemie	0	0,00	0,00	0	0	0
Hemoglobinopathie	0	0,00	4,00	0	540.783	540.783
Auto-immuunziekten		2,00	0,00	57.440	0	57.440
Immuundeficienties		0,00	9,00	0	1.216.761	1.216.761
Subtotaal overige aandoeningen		22,00	63,00	631.840	8.517.329	9.149.169
TOTAAL		845,04	320,67	24.269.548	43.353.206	67.622.754

Op grond van deze berekeningen zouden er in Nederland 845 autologe SCTs en 320 allogene SCTs jaarlijks worden uitgevoerd. Het budget voor autologe SCTs komt neer op ongeveer € 24 miljoen en voor allogene SCTs op ongeveer € 43 miljoen. Totale kosten aan SCTs bedragen hierdoor jaarlijks naar schatting € 68 miljoen.

In tabel 3.2 staan de berekeningen op basis van daadwerkelijk uitgevoerde SCTs in Nederland in 2003. Bron is de TYPHON registratie. Het blijkt dat er veel minder SCTs zijn uitgevoerd, dan op basis van de flowchart berekeningen verwacht mocht worden. Dit geldt met name voor het aantal autologe SCTs (361 in plaats van 845).

Dit kan enerzijds gelegen zijn in het feit dat de TYPHON gegevens uit 2003 gebruikt zijn (2004 was nog niet volledig). Anderzijds is het zo dat op grond van nieuwe wetenschappelijke inzichten er de laatste jaren steeds meer patiënten in aanmerking komen voor SCTs.

Tabel 3.2 Autologe en allogene SCT naar indicatie, aantallen en kosten: Bron TYPHON (2003)

	Aantal autologe SCTs	Aantal allogene SCTs	Kosten autologe SCTs	Kosten allogene SCTs	Totale kosten SCTs
<u>Hematologie</u>					
ALL	15,00	39,00	430.800	5.272.644	5.703.444
AML	32,00	60,00	919.040	8.111.760	9.030.800
MDS	3,00	25,00	86.160	3.379.900	3.466.060
CLL	0,00	14,00	0	1.892.744	1.892.744
CML	0,00	20,00	0	2.703.920	2.703.920
HL	31,00	2,00	890.320	270.392	1.160.712
NHL	105,00	38,00	3.015.600	5.137.448	8.153.048
MM	170,00	8,00	4.882.400	1.081.568	5.963.968
Subtotaal hematologie	356,00	206,00	10.224.320	27.850.376	38.074.696
<u>Overige aandoeningen</u>					
Solide tumoren	5,00	15,00	143.600	2.027.940	2.171.540
Beenmerg aplasie	0,00	15,00	0	2.027.940	2.027.940
Hemoglobinopathie	0,00	4,00	0	540.784	540.784
Auto-immuunziekten	2,00	0,00	57.440	0	57.440
Immuundeficienties	0,00	15,00	0	2.027.940	2.027.940
Subtotaal overige aandoeningen	5,00	34,00	201.040	10.158.622	4.596.664
TOTAAL	361,00	240,00	10.425.360	32.447.040	42.872.400

In de tabel 3.3 en 3.4 zijn de aantallen autologe- en allogene SCTs weergegeven van de indicaties die momenteel door de verzekering worden gedekt. De gebruikte tarieven zijn gebaseerd op de beleidsregel functiegerichte budgettering academische ziekenhuizen van het College Tarieven Gezondheidszorg (2005), namelijk € 40.593 en € 70.446 voor een autologe- en allogene SCT respectievelijk. De € 70.446 voor een allogene SCT is weer een gemiddelde van de vergoedingen voor verwante- en onverwante SCT.

Tabel 3.3: Vergoedingen per hematologische indicatie van patiënten tot 60 jaar (2003)

	Aantal autologe SCTs	Aantal allogene SCTs	Vergoedingen autologe SCTs (€)	Vergoedingen allogene SCTs (€)
ALL	100	36		2.536.056
AML	133	33	5.398.816	2.324.718
MDS	1	16		1.127.136
CLL	7	26		1.831.596
CML				
Chronische fase	0	27		1.902.042
Acceleratie fase	0	1		70.446
Blastencrisis	0	1		70.446
HL	32	1		70.446
NHL				
Indolente NHL	15	62		4.367.652
Agressieve NHL	322	0		0
MM				
Stadium I	0	0		0
Stadium II/III	213	53		3.733.638
TOTAAL	823	256	5.398.816	18.034.176

In tabel 3.4 zijn de aantallen autologe- en allogene SCTs weergegeven van overige indicaties die momenteel door de verzekering worden vergoed. De gebruikte tarieven zijn gebaseerd op de beleidsregel functiegerichte budgettering academische ziekenhuizen van het College Tarieven Gezondheidszorg (2005).

Tabel 3.4: Vergoedingen per groep overige indicaties van patiënten tot 60 jaar (2003)

	Aantal autologe SCTs	Aantal allogene SCTs	Vergoedingen autologe SCTs (€)	Vergoedingen allogene SCTs (€)
Solide tumoren	5	15	0	1.056.690
Hemoglobinopathie	0	0	0	0
Auto-immuunziekten	2	15	0	1.056.690
TOTAAL	7	30	0	2.113.380

Uit bovenstaande tabellen blijkt dat op grond van de inventarisatie van de huidige behoefte het aantal indicaties dat in het verzekeringspakket thuis hoort uitgebreid dient te worden. Dit houdt tevens in dat het beschikbare budget dat hiermee gemoeid is fors omhoog moet, te weten van € 20 miljoen naar € 68 miljoen.

3.3.2 Prognose stamceltransplantaties in de toekomst

Door sommige onderzoekers wordt in de komende jaren nauwelijks een stijging en zelfs mogelijk een daling verwacht van het aantal SCTs. Dit houdt met name verband met nieuwe geneesmiddelen die mogelijk effectiever zijn dan transplantaties. Dit geldt voor zowel allogene als autologe transplantaties. Omdat onderzoek op dit gebied nog lopende is (zie bijvoorbeeld de vele lopende studies in hoofdstuk 1), is het moeilijk een inschatting te geven over de gevolgen voor het aantal transplantaties bij genoemde (mogelijke) indicaties. De gevolgen voor budget zijn derhalve moeilijk in te schatten.

Wel is het te verwachten dat het aantal transplantaties met navelstrengbloed in de toekomst een vlucht zal nemen. Dit zal echter grotendeels ter vervanging van transplantaties met perifere stamcellen zijn, dus geen toename van aantallen transplantaties.

Naar verwachting zal het aantal patiënten met kanker als gevolg van vergrijzing toenemen. Vanwege het feit dat dit met name oudere patiënten zullen zijn en patiënten ouder dan 60–65 jaar in het algemeen niet in aanmerking komen voor SCTs zal dit feit het aantal transplantaties naar verwachting niet sterk doen stijgen.

In een scenario analyse is een inschatting gemaakt van de gevolgen voor het budget. Gerekend is met een stijging en daling van het aantal SCTs van 20% (dit is dus ongeacht indicatie) en met een prijsstijging van de SCTs van 21%. (uitgangspunt gemiddelde prijsindex van 2%).

Het aantal transplantaties bedroegen respectievelijk 601 SCTs op grond van TYPHON, en 1.166 op grond van schattingen op basis van de flowchart berekeningen. Dit houdt een stijging van het budget in van € 20 miljoen naar € 43-68 miljoen. Rekening houdend met een prijscorrectie bedragen de kosten in 2015 ongeveer € 82 miljoen (zonder verdere indicatie-uitbreiding).

Een stijging van het aantal SCTs met 20% heeft een budget van € 81 miljoen. Een daling van het aantal SCTs laat een daling van het benodigd budget zien (€ 54 miljoen). Dit budget is echter nog steeds aanzienlijk hoger dan het huidige budget van € 20 miljoen.

Tabel 3.5: Toekomstscenarios

	TYPHON 2003	Schatting obv indicatie 2006	Indien 20% groei 2015	Indien 20% afname 2015	Prijsindex 2015 (x1,21)*
Aantal autoloog	361	845	1.014	676	845
Aantal allogeen	240	321	385	257	321
Totaal SCT	601	1.166	1.399	933	1.166
Kosten autoloog	10.425.360	24.269.548	29.123.458	19.415.638	29.366.153
Kosten allogeen	32.447.040	43.353.206	52.023.847	34.682.565	52.457.379
Totale kosten	42.872.400	67.622.754	81.147.305	54.098.203	81.823.532

* aanname jaarlijks 1.2% prijsstijging

Referenties

1. Segeren, C.M., P. Sonneveld, B. van der Holt, E. Vellenga, A.J. Croockewit, G.E.G. Verhoef, J.J. Cornelissen, M.R. Schaafsma, M.H.J. van Oers, P.W. Wijermans, W.E. Fibbe, S. Wittebol, H.C. Schouten, M. van Marwijk Kooy, D.H. Biesma, J.W. Baars, R. Slater, M.M.C. Steijaert, I. Buijt, and H.M. Lokhorst, *Overall and event-free survival are not improved by the use of myeloablative therapy following intensified chemotherapy in previously untreated patients with multiple myeloma: a prospective randomized phase 3 study*. *Blood*, 2003. 101(6): p. 2144-2151.
2. Agthoven, M., M. T. Groot, C. A. Uyl-de Groot, *Kosten van allogene stamceltransplantaties*. 2001, institute for Medical Technology Assessment: Rotterdam. p. 1-49.

Hoofdstuk IV: Ontwikkelingen rond publieke en commerciële weefselbanken op de korte en middellange termijn

4.1 Inleiding

In dit hoofdstuk worden de ontwikkelingen rond commercialisering in Nederland bestudeerd en wordt gekeken in hoeverre deze ontwikkelingen wenselijk zijn. Het uitgangspunt hierbij is dat weefselbanken toegankelijk zouden moeten zijn voor iedereen en dat niet alleen vermogenden het navelstrengbloed van hun pasgeborene in bewaring kunnen geven.

In §4.2 wordt in kaart gebracht welke instellingen in Nederland in staat zijn stamcellen bestemd voor SCTs te leveren op de korte en middellange termijn. Hierbij komen de verschillen tussen de publieke en private weefselbanken duidelijk naar voren. Commerciële aanbieders varen nu op de resultaten van de publieke banken, maar de resultaten van allogeen transplanteren kunnen niet zonder meer geëxtrapoleerd worden naar autologe transplantatie voor dezelfde indicaties. In hoofdstuk I zijn de verschillende indicaties die voor SCTs in aanmerking komen uitgebreid besproken. Na een korte samenvatting hiervan, belicht §4.3 de aanbieders die de zorg voor deze indicaties voor hun rekening kunnen nemen.

Een methode om de bezwaren van commerciële aanbieders te ondervangen zou publiek-private samenwerking kunnen zijn. De mogelijkheden hiertoe worden bestudeerd in §4.4. Daarnaast is het van belang te kijken in hoeverre juridische, ethische, medisch-wetenschappelijke en organisatorische aspecten een rol spelen, waarop ingegaan wordt in §4.5.

In §4.6 worden ervaringen uit andere landen onder de loep genomen. Hierbij zal gekeken worden naar België, Verenigde Staten, Verenigd Koninkrijk en Frankrijk, omdat de situatie in die landen verondersteld wordt het meest vergelijkbaar te zijn aan de situatie in Nederland. Daar de beschikbare informatie per land verschilde, is voor de bespreking van elk land een andere focus gekozen.

4.2 Weefselbanken

In §4.2.1 wordt in kaart gebracht welke publieke instellingen op de korte en middellange termijn in staat zijn stamcellen bestemd voor SCTs te leveren. §4.2.2 gaat vervolgens in op de private instellingen.

4.2.1 Publieke weefselbanken

Publieke weefselbanken werken zonder winstoogmerk. Wanneer een patiënt gebruik wil maken van stamcellen uit Eurocord Nederland, de Nationale Navelstrengbloedbank, dan wordt voor een navelstrengbloedtransplantaat door de weefselbank een bedrag van ongeveer € 23.000 in rekening gebracht aan het transplantatiecentrum. Het transplantatiecentrum heeft hiervoor een budget. De patiënt die van stamcellen gebruik wil maken hoeft niets te betalen.

Europdonor

Europdonor is de Nederlandse stamceldonorbank en valt als zodanig onder het Nederlandse rechtstelsel. Europdonor zoekt stamceldonors voor Nederlandse patiënten. Er staan in Nederland meer dan 34.500 stamceldonors en ruim 3.200 navelstrengbloedeenheden geregistreerd. In 2003 werden 324 allogene SCTs verricht [1], waarvan er voor 205 patiënten werd gezocht naar een stamceldonor. Na bemiddeling door Europdonor hebben 111 patiënten stamcellen gekregen [2].

Daarnaast verzamelt Europdonor anonieme gegevens van alle stamceldonorbanken wereldwijd en transformeert deze tot een bestand dat via Internet geraadpleegd kan worden door artsen waar ook ter wereld: Bone Marrow Donors Worldwide (BMDW). Op dit moment participeren 57 stamceldonor- en 38 navelstrengbloedbanken in 42 landen in dit project. Wereldwijd zijn er bijna 10 miljoen mensen geregistreerd als stamceldonor en 200.000 navelstrengbloedeenheden [3, 4].

De Stichting Eurocord Nederland, de Nationale Navelstrengbloedbank, werkt samen met Europdonor en Sanquin om de bank in stand te houden en verder te laten groeien.

Sanquin

Sanquin is de Nederlandse bloedbank en organiseert de bloedvoorziening in Nederland. Sanquin valt onder het Nederlandse rechtstelsel en is op grond van de Wet inzake bloedvoorziening als enige organisatie in Nederland aangewezen om zorg te dragen voor de behoefte aan bloed en bloedproducten. Sanquin heeft hoofdlocaties in Groningen, Amsterdam, Nijmegen en Rotterdam.

Wanneer een bloeddonor verklaart ook stamceldonor te willen worden, worden enkele buisjes bloed afgenomen voor de bepaling van het HLA-profiel. Dit profiel wordt, via de registratie door Europdonor, onder een codenummer opgenomen in het BMDW-bestand. Dan is het afwachten of de donor ooit stamceldonor zal worden voor een patiënt ergens in de wereld. De kans is zeer klein dat het HLA-profiel van een patiënt bij die van de stamceldonor past [5].

Op het moment dat een patiënt een onverwante stamceldonor nodig heeft, wordt het HLA-profiel van de patiënt ingevoerd in het BMDW-bestand en op grond daarvan wordt in de gehele wereld naar potentiële stamceldonors gezocht. Het aantal potentiële stamceldonors dat zo'n zoekopdracht kan opleveren varieert van geen enkele tot enkele tientallen. De 'gemiddelde' situatie is dat er 6 potentiële stamceldonors worden uitgezocht, waarvan samples van donorbloed worden opgevraagd. Gemiddeld worden

van de 6 aangevraagde samples maar 4 opgestuurd, dat komt doordat degene die zich ooit als donor opgegeven heeft inmiddels niet meer als donor wil fungeren, verhuisd of zwanger is. Op basis van het HLA-profiel van de samples wordt een definitieve stamcel donor uitgekozen, van wie een transplantaat zal worden opgevraagd. Zowel de kosten voor het opvragen van samples donorbloed als de kosten voor het transplantaat van de gekozen stamcel donor variëren sterk met het land van afkomst. Per getransplanteerde patiënt bedragen de totale gemiddelde gewogen kosten die gemaakt zijn ten behoeve van het zoeken naar een geschikte stamcel donor € 42.358,- (inclusief opslagkosten voor patiënten die niet getransplanteerd worden, doordat er geen geschikte stamcel donor gevonden werd of omdat zij op het moment dat een stamcel donor beschikbaar was al te ziek waren om nog getransplanteerd te kunnen worden) [6]. Het zoeken naar een acceptabele onverwante stamcel donor duurt, afhankelijk van het HLA-profiel van de patiënt en de beschikbaarheid van onverwante stamcel donors, gemiddeld tussen de 6 en 8 weken [2].

EuroCord

De Stichting Eurocord Nederland is de Nederlandse navelstrengbloedbank en organiseert sinds 1994 de navelstrengbloedvoorziening. De ontwikkeling van Eurocord Nederland wordt ondersteund door het Ministerie van VWS met een eenmalige subsidie van € 2,9 miljoen en bevat thans zo'n 3.000 transplantaten. Eurocord Nederland richt zich met name op het vinden van donoren voor patiënten die behoren tot een etnische minderheid, omdat voor deze patiëntengroep de kans op het vinden van een passende stamcel donor in BMDW relatief gering is. Eurocord Nederland kent twee lokaties waar navelstrengbloed wordt afgenomen, bewerkt en opgeslagen, namelijk de Sanquin Divisie Zuid-West (Leiden) en Zuid-Oost (Nijmegen).

Wanneer een zwangere vrouw verklaart navelstrengdonor te willen worden, wordt na de bevalling de navelstrengbloede eenheid afgenomen. Deze navelstrengbloede eenheid wordt, via de registratie door Eurocord, onder een codenummer opgenomen in het BMDW-bestand. Navelstrengbloed wordt afgenomen en opgeslagen zonder dat van tevoren bekend is of het ooit zal worden gebruikt. In Nederland wordt navelstrengbloed afgenomen in Leiden, Den Haag, Amsterdam en Nijmegen. Een nadeel hiervan is dat de navelstrengdonor bereid moet zijn in die woonplaatsen te bevallen.

Ook participeert Eurocord Nederland in de internationale organisatie NetCord, een organisatie die is opgericht om te komen tot uniforme kwaliteitsstandaarden voor de afname, bewerking, opslag en uitgifte van navelstrengbloedtransplantaten. In NetCord nemen 16 banken uit 12 landen deel die tezamen meer dan de helft van alle navelstrengbloede eenheden ter wereld in bewaring hebben [7]. NetCord is gevestigd in Leiden en valt onder het Nederlandse Rechtsstelsel.

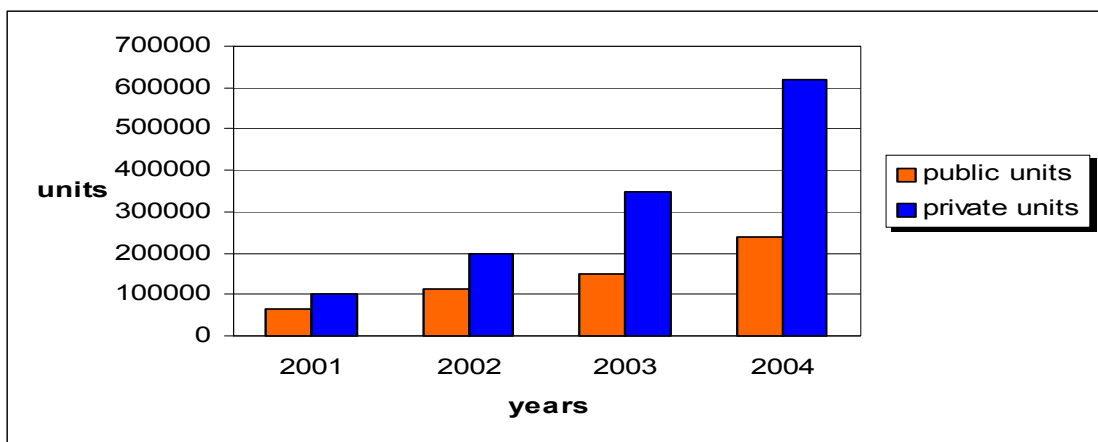
4.2.2 Private weefselbanken

Autologe opslag door de publieke weefselbanken wordt alleen gefaciliteerd, wanneer daartoe een medische indicatie bestaat. Toch zijn private weefselbanken, de zogenaamde commerciële weefselbanken, erin geslaagd autologe opslag zonder medische indicatie aan te moedigen.

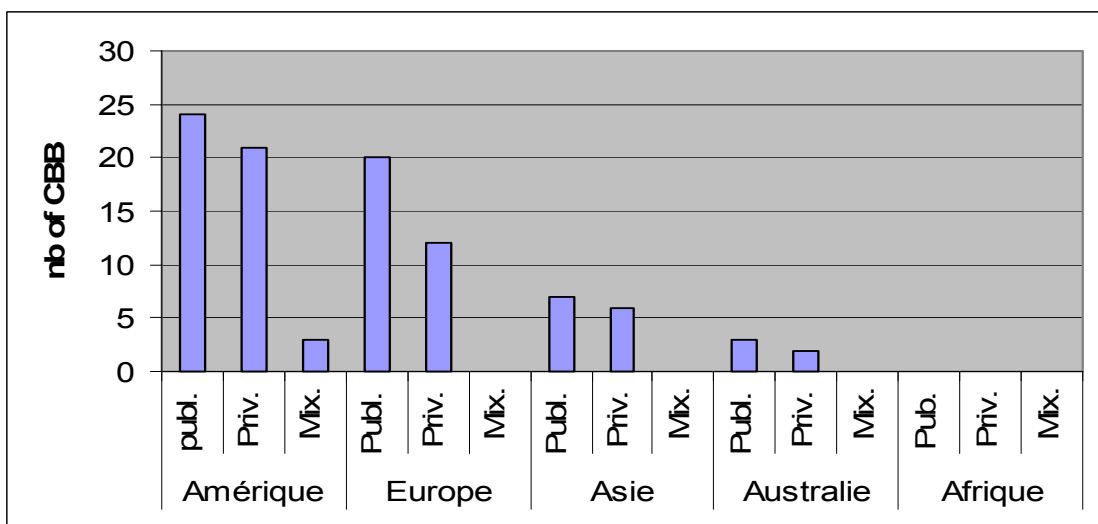
Private weefselbanken nemen navelstrengbloed 'op verzoek' en tegen betaling in bewaring. Het doel van deze autologe opslag is tweemaal, enerzijds het gebruik ten behoeve van de autologe SCT en daarnaast wordt beoogd de autologe cellen toe te passen ten behoeve van orgaanvervanging en weefselherstel.

Naar schatting zijn er wereldwijd circa 600.000 navelstrengbloedeenheden in private weefselbanken beschikbaar, wat bijna drie keer meer is dan de cumulatieve eenheden in publieke banken [8].

Grafiek 4.1: Aantal navelstrengeneenheden beschikbaar in publieke en private banken wereldwijd (2001-2004).



Grafiek 4.2: Aantal private navelstrengbloedbanken wereldwijd (2004).



Uitgangspunt is dat de patiënte de navelstrengstamcellen van haar baby voor eigen gebruik laat opslaan, wat onwenselijk wordt geacht met het oog op gelijke toegang tot gezondheidszorg in Nederland. Bovendien is de kans dat opgeslagen stamcellen ooit voor eigen gebruik worden gebruikt zeer klein (schattingen variëren van 1:20.000 tot 1:100.000) [3, 9-11].

Getallen over de uitgifte van eenheden opgeslagen bij private banken ontbreken grotendeels en de effectiviteit waar deze banken zich op baseren is vrijwel uitsluitend afkomstig van navelstrengbloedtransplantaties met eenheden uit publieke banken.

Wanneer een moeder de navelstreng van haar kind in bewaring wil geven, dan moet zij doorgaans een eenmalig tarief betalen en vervolgens een maandelijkse bijdrage. In Nederland is een aantal private weefselbanken actief, waaronder:

Stamcelbank Nederland (<http://www.stamcelbanknederland.nl/>)

Stamcelbank Nederland werft zowel stamcellen uit beenmerg als stamcellen uit de navelstreng van pasgeborenen. De kosten voor de afname, testen en opslag van stamcellen uit beenmerg bedragen € 475,- (eenmalig) plus een maandelijkse bijdrage van € 8,- per maand. Voor navelstrengbloed bedragen de kosten:

Afname, testen en opslag	€ 395, - (eenmalig)
Continue opslag, controle en beveiliging	€ 8 – (maandelijks) € 1.728 – (omgerekend 18 jaar) € 1.920,- (omgerekend 20 jaar)
<i>Totale kosten (18 jaar)</i>	€ 2.123 -
<i>Totale kosten (20 jaar)</i>	€ 2.315, -

Deze prijzen zijn all-in prijzen dus inclusief afname, transport, laboratorium werk, invriezen en gecontroleerde opslag.

Cryo-Save (Cryo-Cell) (<http://www.cryo-save.com>)

Cryo-Save is in 30 landen actief en werft zowel stamcellen uit beenmerg als stamcellen uit de navelstreng van pasgeborenen. De kosten voor de bewerking van beenmerg en de opslag van de stamcellen gedurende 10 jaar bedragen € 1.585,-. Voor navelstrengbloed bedragen de kosten:

Afnameset	€ 125,- (vooraf)
Bewerking	€ 495,- (alleen bij succesvolle afname)
Opslag	voortuitbetaling van de totale opslag periode van 20 jaar € 755,-
<i>Totale kosten (20 jaar, voortuit betaald)</i>	<i>€ 1.375,-</i>

De prijs van deze service is inclusief de kosten van de medische materialen, het transport, de verwerking en de opslag voor de eerste twintig jaar.

Cells4Health (<http://www.cells4health.nl/>)

De kosten voor de afnameset, het transport, het bewerken en het opslaan van de navelstrengbloedstamcellen, is als volgt opgebouwd:

Afnameset	€ 175,- (vooraf)
Ophalen, testen, bewerken	€ 395,- (alleen bij succesvolle afname)
Opslag	voortuitbetaling van de totale opslag periode van 18 jaar € 725,- jaarlijkse betaling van € 98,- per automatische incasso: € 1.764,- (omgerekend 18 jaar) € 1.960,- (omgerekend 20 jaar)
<i>Totale kosten (18 jaar, voortuit betaald)</i>	<i>€ 1.295,-</i>
<i>Totale kosten (18 jaar, 5 jr € 33,-/mnd)</i>	<i>€ 1.980,-</i>
<i>Totale kosten (18 jaar, jaarlijks)</i>	<i>€ 2.334,-</i>
<i>Totale kosten (20 jaar, jaarlijks)</i>	<i>€ 2.530,-</i>

Ter vergelijking: in 2001 bedroegen de vaste kosten voor afname beenmerg-SCT bij verwante donors € 1.174,- per patiënt (exclusief hematoloog) [6], die bij medische indicatie niet voor rekening van de patiënt zelf komt.

Deskundigen zijn van mening dat in Nederland tot op heden nog geen enkele SCT is gedaan met stamcellen uit navelstrengbloed van private weefselbanken. In de wereld ligt dat anders: wereldwijd zijn ongeveer 400 transplantaties met navelstrengbloed uit private weefselbanken gedaan.

4.3 Zorg

In hoofdstuk I zijn de verschillende indicaties die voor SCTs in aanmerking komen uitgebreid besproken. Na een korte samenvatting hiervan in §4.3.1, belicht §4.3.2 de aanbieders die de zorg voor deze indicaties voor hun rekening kunnen nemen.

4.3.1 Toepassingen

SCTs worden het vaakst verricht bij leukemieën en lymfomen, waarbij het beenmerg door hoge dosering van chemo- en radiotherapie wordt vernietigd. Ook bij andere ziekten kan de behandeling voor een deel bestaan uit een SCT. Daarbij kan gedacht worden aan bepaalde solide tumoren en benigne aandoeningen [12]. De EBMT vermeldt de volgende aantallen SCTs in Europa per indicatie in 2003:

Indicatie	Autologe SCT (n)	Allogene SCT (n)	Totaal (n)	Totaal (%)
Multipel myeloom	247	4.971	5.218	25%
Non-Hodgkin lymfoom	498	4.329	4.827	23%
Acute myeloïde leukemie	2.163	976	3.139	15%
Solide tumoren	136	1.656	1.792	9%
Acute lymfatische leukemie	1.333	240	1.573	7%
Hodgkin lymfoom	110	1.416	1.526	7%
Chronische myeloïde leukemie	791	22	813	4%
Myelo dysplastisch syndroom	683	35	718	3%
Chronische lymfatische leukemie	180	190	370	2%
Overige	950	102	1.052	5%

In 2004 werden bij Eurodonor 1.758 initiële zoekopdrachten geplaatst waarvan de top 5 aan diagnoses was [2]:

1. Acute myeloïde leukemie (501)
2. Acute lymfatische leukemie (315)
3. Chronische myeloïde leukemie (172)
4. Myelo dysplastisch syndroom (168)
5. Non-Hodgkin lymfoom (142)

4.3.2 Instellingen

Publieke banken zijn vaak verbonden aan een Universitair Medisch Centrum / transplantatiecentrum alwaar de behandeling kan plaatsvinden.

Private weefselbanken zorgen niet voor de behandeling, maar zorgen er alleen voor dat een patiënt over stamcellen kan beschikken. Transplantatiecentra mogen echter niet transplanteren met stamcellen die door een patiënt uit een private weefselbank worden meegenomen.

4.4 Vormen van publiek/private samenwerking

Bij de oprichting in 1994 werd EuroCord Nederland financieel ondersteund door het Ministerie van VWS met eenmalige subsidie van € 2,9 miljoen. De Nederlandse navelstrengbloedbank bereikte in 2004 de kritische omvang van 3.000 transplantaten. Vanaf dat moment is ook een uitgifte gerealiseerd conform het internationale gemiddelde van 0,4% van de voorraad. Hoewel dit voldoende is om de bank financieel in leven te houden, is dit onvoldoende voor verdere groei en handhaving van de internationale positie.

De grootste bank in New York had berekend dat dit zou moeten kunnen bij een kostprijs van rond de 15.000 dollar per transplantaat, uitgaande van een uitgifte van 2 tot 3% per jaar van de totale voorraad. Toen deze berekeningen werden gemaakt waren in totaal 20.000 transplantaten wereldwijd opgeslagen. In een aantal jaren tijd is dat doorgroeid naar meer dan 200.000. Nu is de uitgifte niet proportioneel meegegroeid en als gevolg dat een aantal banken zichzelf niet meer kan onderhouden [8].

Private banken hebben meer financiële middelen door tegen het in bewaring nemen van navelstrengbloed hoge tarieven aan patiënten te vragen. Nieuwe technologieën op dit gebied zijn geïnitieerd door private banken, die veel in onderzoek naar nieuwe toepassingen investeren. Dit is echter in strijd met het recht om een gelijke verdeling van zorg ongeacht inkomen en etniciteit. Het enige alternatief is echter de publieke banken die vaak financiële problemen hebben [11]. Door een samenwerking zou in de kosten voor de publieke bank voor een deel kunnen worden voorzien door inkomsten, verband houdend met privaat opgeslagen eenheden.

Publieke weefselbanken bezitten niet alleen de kennis en ervaring voor het bewerken en opslaan van navelstrengbloed volgens internationaal geaccepteerde criteria, maar kunnen ook continuïteit garanderen. De publieke banken zijn daarnaast gewend om samen te werken met transplantatiecentra en zijn reeds betrokken geweest bij een groot aantal transplantaties [12].

4.5 Belangrijke ontwikkelingen

4.5.1 Juridische en ethische aspecten

Het is van belang te kijken in hoeverre de huidige Nederlandse wetgeving toereikend is voor juridische waarborgen. Hieronder wordt ingegaan op waarborgen voor zeggenschap en bescherming van donors (§4.5.1), waarborgen voor veiligheid en kwaliteit (§4.5.2), waarborgen voor deskundigheid en kwaliteit van hulpverleners en instellingen (§4.5.3) en internationale waarborgen (§4.5.4). Ook de wenselijkheid van commercialisering en ethische overwegingen krijgen hierbij aandacht.

4.5.1.1 Waarborgen voor zeggenschap en bescherming van donors

Wat betreft allogene SCTs zijn de waarborgen voor zeggenschap en bescherming van donors over verschillende wettelijke regelingen verspreid. Bij het afnemen van beenmerg is de Wet op de Orgaandonatie (WOD) van kracht. Voor de afname van bloed is de Wet inzake de geneeskundige behandelingsovereenkomst (WGBO) van toepassing. In deze wetten zijn enerzijds het vereiste van toestemming van de donor, en anderzijds de verplichting van degene die het beenmerg of het bloed afneemt om informatie te verstrekken (over de aard en het doel van de verwijdering en over de te verwachten gevolgen en risico's voor de gezondheid van de donor en overige leefomstandigheden) verankert. Deze wetten zijn niet van toepassing op navelstrengdonatie, omdat het daarbij gaat om 'restmateriaal' dat na een geboorte is overgebleven.

De WOD en de Wet inzake de bloedvoorziening (WBV) bevatten een expliciet verbod op het vergoeden van meer dan de redelijkerwijs gemaakte kosten aan de donor.

In 2002 kondigde de regering een Wet zeggenschap lichaamsmateriaal (WZL) aan die zou moeten voorzien in de rechtspositie van de navelstrengdonor, maar deze wet is tot op heden niet bekrachtigd. Vooralsnog biedt de algemene regeling van de WGBO enige basis voor de zeggenschap van individuen waarvan het lichaamsmateriaal afkomstig is. Er zijn daarbij twee punten die nadere aandacht vragen [12]:

De aard en omvang van de informatieplicht en het verkrijgen van toestemming voor eventueel commercieel gebruik van het overgebleven lichaamsmateriaal.

Er bestaat een discussie over het moment waarop de moeder gevraagd moet worden of ze de navelstreng van haar pasgeborene wil afstaan voor publiek gebruik. De meerderheid van weefselbanken vinden dat de toestemming vóór het afnemen van het navelstrengbloed moet geschieden [13]. Ook is de meerderheid van hulpverleners het erover eens dat een vrouw noch op het moment van de bevalling om toestemming mag worden gevraagd, noch in andere omstandigheden waarin het vermogen om een beslissing te nemen verminderd is [9]. Gebalanceerde voorlichting zou kunnen worden gegarandeerd door het van toepassing verklaren van internationaal geaccepteerde kwaliteitsnormen, zoals de richtlijnen volgens Netcord Foundation for the Accreditation of Cellular Therapy (FACT).

Informatieverstrekking aan ouders over de relevantie van de opslag van navelstrengbloed voor toekomstig eigen gebruik.

Veel private weefselbanken maken zich schuldig aan inaccurate en misleidende reclame [3, 9, 11]. De effectiviteit van stamcellen voor privaat gebruik is niet aangetoond, terwijl de patiënten wel een aanzienlijke geldprijs moeten betalen. Bovendien is de kans dat een patiënt zijn eigen stamcellen uit de navelstreng nodig heeft voor de huidige indicatiegebieden heel klein [3, 9-11]. Voor kinderen met leukemie is chemotherapie vaak afdoende, en zo niet, dan is allogene transplantatie de voorkeursbehandeling [3, 9, 10]. Sommige private banken wijzen op de mogelijkheid om Alzheimer, diabetes en de ziekte van Parkinson te genezen. Dat is nog maar de vraag, nog afgezien van het feit dat de eigenaren hopelijk de eerste 50 of 60 jaar nog niet aan deze aandoeningen toekomen. Ook is twijfelachtig of het materiaal dan nog te gebruiken is en of het bedrijf nog niet failliet is gegaan [8, 11].

Mogelijke onderwerpen voor toekomstig onderzoek zijn de kwaliteitscriteria voor de rekrutering van donors [9], de zeggenschap van de donor over het gebruik van lichaamsmateriaal, bescherming donors tegen risico's, bescherming van kwetsbare groepen (minderjarigen en wilsonbekwamen), informatie over nieuwe bevindingen, donatie 'om niet' [12] en de mogelijkheid van de overheid om eisen te stellen aan de samenstelling van donors (promoten van donors onder allochtonen).

4.5.1.2 Waarborgen voor veiligheid en kwaliteit

De Wet veiligheid en kwaliteit lichaamsmateriaal (WVKL) is van toepassing op de donatie van beenmerg en bloed. De wet stelt eisen aan de kwaliteit van de donatie, verwerking en implantatie van lichaamsmateriaal. Daarnaast verplicht de WVKL ziekenhuizen om lichaamsmateriaal dat beschikbaar komt en bestemd is voor geneeskundig gebruik aan te bieden aan een door het ministerie van VWS erkende orgaanbank [12]. Erkenning kan ook worden verleend aan een op winst gerichte rechtspersoon, mits uit de statuten blijkt dat voor zover de functie van orgaanbank betreft geen uitkeringen worden gedaan aan oprichters of anderen [12].

Indien navelstrengbloed ongeschikt wordt bevonden voor opslag in de bank, zal het voor wetenschappelijk onderzoek worden gebruikt. NetCord Nederland vraagt moeders die hiertegen bezwaar hebben dit aan te geven.

De WVKL en WBV voorzien niet in kwaliteitseisen voor autoloog gebruik. Bij autologe donatie is de instelling die het beenmerg, bloed of navelstreng afneemt verantwoordelijk voor de kwaliteit op grond van de Kwaliteitswet zorginstellingen (KWZ).

Mogelijke discussiepunten in de toekomst zijn:

- Behoort iemand wiens lichaamsmateriaal wordt gebruikt ook te weten wat er mee gebeurt?
- Hoe is het gesteld met de veiligheid van het materiaal? Een potentieel risico vormt het overdragen van verborgen ziekten waaronder AIDS [8].
- Hoe moet worden omgegaan met de privacy van de personen van wie het lichaamsmateriaal afkomstig is?
- Hoe moet worden gehandeld als de uitkomsten van onderzoek een voorspellende waarde hebben voor de toekomstige gezondheid van de betrokkene of diens naasten? Wat te doen als deze dit niet wil weten?

4.5.1.3 Waarborgen voor deskundigheid en kwaliteit van hulpverleners en instellingen

De Wet op bijzondere medische verrichtingen (WBMV) voorziet in concentratie van de uitvoering van hematopoietische transplantaties in daarvoor toegeruste centra. Al in 1987 heeft de GR een advies uitgebracht over beenmergtransplantatie waarin eisen zijn geformuleerd waaraan transplantatiecentra dienen te voldoen. In de adviezen van 1994 en 1995 zijn deze criteria overgenomen voor SCT [12]. Zo komen alleen centra die aan de wettelijke normen voldoen komen in aanmerking voor een vergunning [3].

Eisen aan orgaanbanken worden gesteld in de WOD [12]. Het is de bedoeling in de nabije toekomst ook eisen aan andere instellingen dan orgaanbanken (bijvoorbeeld ziekenhuizen) te kunnen stellen middels de WVKL.

De politieke discussie over de wenselijkheid van commerciële opslag is in Nederland helaas niet gevoerd. Er zouden verschillende mogelijkheden zijn om weefselbanken in Nederland te verbieden. Eén is om te bepalen dat commerciële opslag van weefsels of stamcellen alleen wordt voorbehouden aan de publieke instellingen. Een dergelijke wet is er voor bloed (WBV). Alle andere producten vallen onder de WVKL waar commerciële opslag principieel niet is verboden.

Een tweede mogelijkheid zou zijn dat de minister een kwaliteitsbesluit zou nemen betreffende weefselopslag en dit zou koppelen aan de WVKL. Hierin zou kunnen worden bepaald dat opslag moet voldoen aan bepaalde kwaliteitscriteria, die bijvoorbeeld ook de kwaliteit van de voorlichting zouden omvatten. Wanneer voor navelstrengbloed de Netcord FACT richtlijnen van toepassing zouden worden verklaard, zou daarmee de commerciële opslag in Nederland vrijwel onmogelijk worden. De laatste mogelijkheid is om de autologe opslag te koppelen aan de publieke banken en de externe financiering hiervoor te gebruiken voor de financiering van publieke banken.

Wat betreft allogeen gebruik geeft de wetgeving momenteel geen waarborgen om te voorkomen dat het weggenomen materiaal later niet goed bruikbaar blijkt te zijn. Bij autoloog gebruik valt de kwaliteit van het materiaal wel onder de zorg voor de donor, die is geregeld in de Wet op de beroepen in de individuele gezondheidszorg (BIG) en KWZ. Een probleem is dat transplantatiecentra geen waarborgen krijgen omtrent de kwaliteit van het materiaal van private weefselbanken.

4.5.1.4 Internationale waarborgen

De veiligheid en kwaliteit van zowel publieke als private banken wordt gegarandeerd in diverse wetgeving en richtlijnen van de European Community en de Council of Europe [7].

De World Marrow Donor Association (WMDA) houdt zich bezig met het ontwikkelen van richtlijnen rondom onverwante stamceldonatie en aanbevelingen ter bevordering van de kwaliteit van alle procedures.

Eurocord Nederland participeert in de internationale organisatie NetCord die samen met de Amerikaanse kwaliteitsorganisatie FACT in 2000 internationale standaards voor stamceldonorbanken heeft opgesteld die door een groot aantal internationale organisaties zijn geadopteerd. Wanneer banken dit keurmerk dragen weet een transplantatiecentrum dat de werkwijze van zo'n bank een minimum aan kwaliteit en veiligheid garandeert. Zoiets vereist ook een internationaal accreditatie en inspectie systeem dat recent door de WMDA is opgesteld om de internationale uitwisseling van de transplantaten zo goed mogelijk te laten verlopen [8]. De Nederlandse Navelstrengbank is thans bezig met het verkrijgen van Netcord FACT accreditatie, in navolging van acht andere Europese en Amerikaanse banken.

4.5.2 Medisch-wetenschappelijke aspecten

Preïmplantatie genetische diagnostiek en screening [14]

In de praktijk doen zich enkele malen levensbedreigende aandoeningen voor waarbij een SCT de enige therapie is, maar geen donor beschikbaar is. HLA-typering met het oog op een SCT is verboden, maar zou naar het oordeel van de commissie onder strikte voorwaarden aanvaardbaar zijn.

De vraag naar selectie op het HLA-profiel van het toekomstige kind kan zich voordoen als een eerder geboren kind in het gezin een levensbedreigende aandoening heeft waarvoor stamceltherapie nodig is, maar er geen geschikte donor beschikbaar is. Als het HLA-profiel van donor en ontvanger teveel verschilt, treedt afstoting van stamcellen op. De benodigde stamcellen kunnen worden verkregen uit navelstrengbloed van een broertje of zusje met een passend HLA-profiel. Het betreft aandoeningen zoals bepaalde vormen van leukemie en erfelijke anemie, met een sterk verminderde levensverwachting als er geen transplantatie plaatsvindt.

De vraag rijst of het belang van het zieke kind voldoende groot is om IVF en selectie op basis van HLA-profiel te rechtvaardigen, zowel in de situatie waarin het gaat om een erfelijke ziekte waarbij door middel van preïmplantatie genetische diagnostiek ook een tweede zieke kind kan worden voorkomen als in de situatie waarin dat niet zo is.

DNA-chip

De DNA-chip, een klein glasplaatje van zo'n 6 bij 2 centimeter, brengt alle 30.000 genen van de mens in kaart. Het principe van de DNA-chip berust op het gegeven dat onder verschillende omstandigheden verschillende genen actief zijn. De DNA-chip kan de activiteit van specifieke genen identificeren, waardoor erfelijke ziekten opgespoord kunnen worden. Door middel van de DNA-chip techniek slaagden onderzoekers erin om een stap dichterbij een betere behandeling van borstkanker te komen. Na operatieve behandeling van borstkanker krijgen de behandelde vrouwen vaak chemotherapie om eventuele uitzaaiingen te bestrijden. Maar uit statistisch onderzoek blijkt dat een deel van de patiënten helemaal geen uitzaaiingen zal krijgen, wat betekent dat deze groep voor niets de belastende chemotherapie ondergaat. Als je zou kunnen voorspellen wie wel of niet risico loopt op uitzaaiingen, zou je de behandeling voor de groep vrouwen met geen risico aanzienlijk kunnen verbeteren.

In lijn hiermee zou de DNA-chip kunnen voorspellen of zich in een zieke patiënt risicokenmerken gaan openbaren die al dan niet gunstig zijn voor een SCT.

4.5.3 Organisatorische aspecten

Vanwege de hoge kwaliteitseisen die aan stamcel- en navelstrengtransplantaten gesteld moeten worden, is het van belang dat de weefselbanken geaccrediteerd zijn en wel conform de richtlijnen van Netcord FACT. Daarnaast is het zo dat er in Nederland competitie plaatsvindt tussen publieke en private opslag en tussen allogeen en autoloog gebruik. Dit is geen wenselijke situatie.

Een mogelijkheid voor betere samenwerking tussen publieke en private weefselbanken zou kunnen berusten op synergie tussen de maatschappelijke vraag naar stamceldonors en het bestaan van private weefselbanken. Het aanbieden van opslag van autologe navelstrengeneenheden in een publieke weefselbank kan een oplossing zijn

Allereerst zal politiek de vraag gesteld moeten worden of er een bestaansrecht is voor private banken. Hierbij kan gebruik gemaakt worden van ervaringen uit andere landen. In de volgende paragraaf wordt dit beschreven.

4.6 Ervaringen uit andere landen

Vrijwel alle nieuwe modaliteiten die in het veld worden onderzocht vinden ook plaats in Nederland. Dit verloopt voor een belangrijk deel via Europese samenwerking, maar ook via individuele centrumgebonden initiatieven. Op het gebied van cellulaire therapieën heeft Nederland een vooraanstaande rol. Op het gebied van gentherapie staan we nu nog niet op de kaart, maar het is de bedoeling dat dat over enkele jaren wél het geval is.

Wat betreft navelstrengbloed bestaan er in de wereld momenteel een honderdtal banken, waarvan drie kwart publiek. In Europa vinden we private banken in Nederland, België, Duitsland, het Verenigd Koninkrijk, Oostenrijk en Polen [7, 15]. In Italië is bepaald dat opslag is voorbehouden aan publieke instellingen; in België is bepaald dat opslag moet zijn verbonden aan een publieke instelling en in Frankrijk is bepaald dat producten die nog niet geregistreerd zijn als therapie, vallen onder onderzoek en dat daarvoor geen kosten in rekening mogen worden gebracht.

Hieronder worden ervaringen uit België (§4.6.1), de Verenigde Staten (§4.6.2), het Verenigd Koninkrijk (§4.6.3) en Frankrijk (§4.6.4) onder de loep genomen. Omdat de hoeveelheid informatie per land verschilt, is voor de bespreking van elk land een andere focus gekozen.

4.6.1 België

Het Belgische publieke beenmerg- of stamceldonorbestand, opgebouwd via een sociaal fonds voor patiënten met bloedziekten (Sofhea) en het Rode Kruis, beslaat meer dan 50.000 namen [16].

In België is commerciële opslag van navelstrengbloed verboden als zijnde in strijd met het solidariteitsprincipe [7, 12]. In 2003 werd een Koninklijk Besluit uitgevaardigd om orde in de sector van het orgaanbeheer te brengen en 'piraatbedrijven' buiten spel te zetten. Wel wordt navelstrengbloed door publieke banken aangemoedigd. Uit een onderzoek in Leuven is gebleken dat 98% van de aanstaande moeders zonder aarzeling instemt met het collecteren van het navelstrengbloed van haar baby [16].

De federale minister van volksgezondheid is van plan ruimte te scheppen om bedrijven de mogelijkheid te geven nieuwe technieken in het 'kweken' van weefsels (bijvoorbeeld het aanmaken van weefsels uitgaande van stamcellen) te ontwikkelen en toe te passen. Dit zal gebeuren onder de toezicht van (publieke) weefselbanken. Gezien de snelle ontwikkelingen in deze sector zal hiervoor in de toekomst wellicht een autonoom controleorgaan in het leven worden geroepen.

4.6.2 Verenigde Staten

In de Verenigde Staten zijn ongeveer 25 publieke en 20 private stamcelbanken actief [3, 9]. Voor navelstrengbloed zijn er twee grote concurrerende publieke banken (the National Marrow Donor Program en the National Cord Blood Program van het New York Blood Center) en naar schatting 7 private banken [3, 8, 17].

De eerste publieke onverwante weefselbank voor navelstrengbloed ter wereld werd in 1991 opgericht in het New York Blood Center. In 2004 werd een studie gedaan om te onderzoeken wat de beste manier is om publieke banken te beheersen en de distributie van weefsel te regelen. Als gevolg van deze studie worden over de komende 5 jaar 150.000 nieuwe, etnisch diverse, onverwante donor navelstrengbloed eenheden in de Verenigde Staten aangelegd. De eenheden moeten aan de kwaliteitsstandaarden voldoen als geformuleerd door de FDA en US Office for Human Research Protections (OHRP). Ook wordt registratie verplicht waardoor het zoeken naar de best passende donor voor een patiënt vanuit één computer kan worden opgevraagd [9, 10].

In de Verenigde Staten worden stamcellen van private weefselbanken gebruikt. Sommige private banken zijn beursgenoteerd en hebben op deze wijze grote bedragen extern geld aangetrokken [8]. Het private bedrijf PharmaStem Therapeutics Inc. kwam in 2004 in de publiciteit vanwege een rechtzaak omtrent vermeende patenten. Het bedrijf claimde dat zij patenten met navelstrengbloedbanken was aangegaan waardoor obstetrici louter en alleen stamcellen mocht gebruiken van de door PharmaStem gepatenteerde navelstrengbloedbanken. Een US federal court order maakte hier een einde aan [3, 9].

4.6.3 Verenigd Koninkrijk

De eerste operationele stamceldonorbank was de Anthony Nolan Trust in het Verenigd Koninkrijk. Deze liefdadigheidsinstelling is in 1974 verkregen door Shirley Nolan met als doel een geschikte donor te vinden voor haar zoontje Anthony, die in 1979 overleed zonder getransplanteerd te zijn. De Anthony Nolan Trust is in de loop der jaren uitgegroeid tot een van de grootste donorbanken van Europa.

De Britse regering gaf in 2001 toestemming voor het gebruik van embryo's voor stamcelonderzoek. In 2004 werd een vergunning uitgereikt aan een team van de universiteit van Newcastle. Dit team mag embryo's klonen om stamcellen te kweken voor medisch onderzoek. In het Britse Hertfordshire werd in 2004 de eerste stamcelbank ter wereld geopend. De bank stelt zich ten doel zo veel mogelijk verschillende stamcellen op te slaan die onderzoek en mogelijk behandeling van ernstige ziektes als diabetes, kanker, Parkinson en Alzheimer mogelijk maken.

In 2004-2005 investeerde de regering rond de £ 25 miljoen in onderzoek. De verwachting is dat deze kosten zullen stijgen tot meer dan £ 100 miljoen in 2007-2008. Deze kostenstijging is het gevolg van de realisatie van een aantal aanbevelingen die gedaan zijn door de UK Stem Cell Initiative Panel, waaronder:

- het werken naar de totstandkoming van publiek-private samenwerking in het gebruik van stamcellen om de ontwikkeling van nieuwe medicatie te stimuleren
- het voorzien in bronnen om de UK Stem Cell Bank te herontwikkelen en te behouden
- het financieren van basis stamcelonderzoek, excellence centra, celproductie faciliteiten en klinisch onderzoek in de National Health System.

4.6.4 Frankrijk

In Frankrijk heeft de ethiekcommissie (CCNE) zich unaniem tegen commerciële opslag van navelstrengbloed verklaard omdat zij het onacceptabel acht een valse behoefte aan cellen te stimuleren [12]. De CCNE beveelt de regering aan publieke weefselbanken te promoten. Een vergelijkbare mening heeft ook de Académie nationale de médecine.

De commerciële opslag van navelstrengbloed is niet bij wet verboden maar mag slechts geschieden voor therapeutische of wetenschappelijke doeleinden en onder strikte toezicht van een 'administrative authorization' [7].

Referenties

1. Typhon.
2. Europdonor, www.europdonor.nl.
3. Steinbrook, R., *The cord-blood-bank controversies*. N Engl J Med, 2004. 351(22): p. 2255-7.
4. BoneMarrowDonorsWorldwide, www.bmdw.org.
5. Sanquin, www.sanquin.nl.
6. Agthoven, M., Rotterdam: institute for Medical Technology Assessment, Erasmus MC, *Kosten van allogene stamceltransplantaties*. 2001.
7. Puigdomenech Rosell, P.G.V., *Ethical aspects of umbilical cord blood banking*. Opinion of the European Group on ethics in science and new technologies to the European Commission, 2004.
8. Fibbe, P.D.W.E. *Kunnen we onszelf vernieuwen?* 2002.
9. Kurtzberg, J., A.D. Lyerly, and J. Sugarman, *Untying the Gordian knot: policies, practices, and ethical issues related to banking of umbilical cord blood*. J Clin Invest, 2005. 115(10): p. 2592-7.
10. Ecker, J.L. and M.F. Greene, *The case against private umbilical cord blood banking*. Obstet Gynecol, 2005. 105(6): p. 1282-4.
11. Fisk, N.e.a., *Can routine commercial cord blood banking be scientifically and ethically justified?* PLoS Medicine, 2005. 2(2).
12. Gezondheidsraad, *Hematopoietische stamcellen*. 2003: Den Haag.
13. Sugarman, J.e.a., *Optimization of informed consent for umbilical cord blood banking*. Obstetric & Gynecology, 2002. 187(6): p. 1642-1646.
14. Gezondheidsraad, *Preimplantatie genetische diagnostiek en screening*, in publicatie nr 2006/01. 2006, Gezondheidsraad: Den Haag.
15. Bekkum, D.V., *Opslag van navelstrengbloed: weggegooid geld of verstandige voorzorg?* www.biomedisch.nl/tekst/stamcelbanken.php, 2005.
16. Boogaerts, M., *Een afwijzing op basis van feiten*. Ouders Online, 2001.
17. NewYorkBloodCenter, www.nybloodcenter.org.

Conclusie

In dit rapport werden de (verwachte) ontwikkelingen op het gebied van SCTs besproken en dit gezien in relatie tot het pakket.

Lopende studies naar verschillende aspecten en toepassingsmogelijkheden van SCT voor de indicaties die momenteel in het pakket zitten of op korte termijn voor opname in het pakket wenselijk zijn, zijn besproken in hoofdstuk 1 en 2. De belangrijkste conclusies op dit moment zijn:

- Hematologische maligniteiten blijven de belangrijkste indicaties voor SCTs. In de eerstelijnsbehandeling van de acute leukemieën hebben zowel autologe als allogene SCTs een plaats. Behandeling van chronische leukemieën met een vorm van SCT wordt bijna uitsluitend toegepast als behandeling in de tweede of derde lijn (CLL) of wanneer de initiële behandeling met imatinib niet is aangeslagen (CML).
- Behandeling van HL met een autologe SCT of allogene RIST wordt bijna uitsluitend toegepast bij recidiverende en refractaire patiënten.
- Behandeling van agressieve NHL met een vorm van SCT wordt uitsluitend toegepast bij recidiverende en refractaire patiënten. Behandeling van indolente NHL met een vorm van SCT wordt bijna uitsluitend toegepast bij geselecteerde en voorbehandelde patiënten.
- Voor MM patiënten tot 65 jaar bestaat de initiële behandeling uit een inductie chemotherapie, stamcelverzameling met leukaferese uit perifeer bloed, intensieve therapie met melfalan en autologe SCT en indien mogelijk een allogene RIST.
- De rol van SCTs in de behandeling van solide tumoren verschilt sterk per indicatie. De rol van myeloablatieve chemotherapie in combinatie met een autologe SCT als standaard therapie bij mammacarcinoom en Ewing sarcoom is onvoldoende onderbouwd. Het is wel de voorkeurstherapie voor patiënten met neuroblastoom.
- Een allogene SCT is de enige kans op genezing bij sikkelcelanemie en ook de voorkeurstherapie voor kinderen en jong volwassenen met aplastische anemie.
- Intensieve immuun suppressie in combinatie met een autologe SCT geeft bij ernstige RA gunstige resultaten.
- Voor diabetes mellitus, type 1 is stamceltherapie in ontwikkeling. Voor andere metabole aandoeningen is de plaats van SCTs nog onvoldoende duidelijk.
- Er is nog geen klinisch onderzoek verricht naar SCTs bij patiënten met neurodegeneratieve aandoeningen.
- De resultaten van klinische studies naar SCTs bij hartinfarcten zijn verwarrend en moeilijk te vergelijken. Er zijn nog geen klinische studies gedaan naar de toepassing van SCTs bij andere hart- en vaatziekten dan hartinfarcten.

- Voor aandoeningen van het beenderstelsel, cerebrale aandoeningen, maag-, darm- en leverziekten, huidaandoeningen, impotentie, psychiatrische stoornissen, orgaanletsel en de ziekte van Pompe is stamceltherapie nog in ontwikkeling.

In hoofdstuk 3 werd de mate van pakketrijpheid op korte en middellange termijn per geïnventariseerde indicatie in kaart gebracht. Op grond van de inventarisatie van de huidige behoefte is gebleken dat het aantal indicaties dat in het verzekeringspakket thuis hoort uitgebreid dient te worden. Bij een kostprijs van € 28.720 voor autologe SCT en € 135.196 voor een allogene SCT, gaat hiermee een noodzakelijke verhoging van het budget van € 20 miljoen naar € 68 miljoen gepaard.

In tabel 5.1 is af te lezen welke indicaties momenteel zijn opgenomen in het pakket, welke indicaties momenteel wenselijk zijn in het pakket en welke indicaties in de toekomst (2010-2015) verwacht worden in het pakket. Wanneer er op dit moment voldoende 'evidence' bestaat voor gunstige klinische uitkomsten bij een indicatie, dan is uitbreiding van het pakket met de betreffende indicatie wenselijk. Voor de kolommen waarin staat aangegeven of opname in het pakket in de toekomst te verwachten is, is gebruik gemaakt van de volgende coderingen:

- **** De indicatie wordt momenteel vergoed.
- *** De indicatie wordt momenteel niet vergoed, maar er bestaat voldoende 'evidence' om opname in het pakket in de (nabije) toekomst te verwachten.
- ** De indicatie wordt momenteel niet vergoed, maar er lopen klinische studies op basis waarvan opname in het pakket verwacht mag worden.
- * De indicatie wordt momenteel niet vergoed, maar stamceltherapie is in ontwikkeling.

Tabel 5.1: Verwachte samenstelling pakket vergoedingen

	Autologe SCT			Allogene SCT		
	Huidige pakket	Uitbreiding pakket	Toekomst (2010-2015)	Huidige pakket	Uitbreiding pakket	Toekomst (2010-2015)
ALL	Nee	Ja	***	Ja	Ja	****
AML	Ja	Ja	****	Ja	Ja	****
MDS	Nee	Nee	**	Ja	Ja	****
CLL	Nee	Ja	***	Ja	Ja	****
CML	Nee	Nee	**	Ja	Ja	****
HL	Nee	Ja	***	Ja	Ja	****
NHL	Nee	Ja	***	Ja	Ja	****
MM	Nee	Ja	***	Ja	Ja	****
ST	Nee	Ja	***	Ja	Ja	****
Hemoglobinopathie	Nee	Nee	**	Ja	Ja	****
Auto-immuunziekten	Nee	Ja	***	Ja	Ja	****
Metabole ziekten	Nee	Nee	*	Nee	Nee	**
Neurodegeneratieve aandoeningen	Nee	Nee	*	Nee	Nee	**
Hart- en vaatziekten	Nee	Nee	**	Nee	Nee	*
Aandoeningen beenderstelsel	Nee	Nee	*	Nee	Nee	*

In hoofdstuk 4 zijn de juridische, ethische, medisch-wetenschappelijke en organisatorische ontwikkelingen rond publieke en private banken besproken. Naast stamcellen uit beenmerg en gemobiliseerde bloed, is sinds een aantal jaren navelstrengbloed er als derde bron bijgekomen. Toepassing van navelstrengbloedtransplantaties vereist navelstrengbloedbanken waar het bloed kan worden afgenomen en opgeslagen. In de hele wereld zijn in de afgelopen vijftien jaar banken als paddestoelen uit de grond geschoten. De belangrijkste bezwaren tegen private banken zijn de ongelijke toegang tot gezondheidszorg en het feit dat de kans dat opgeslagen stamcellen ooit voor eigen gebruik kunnen worden gebruikt zeer klein is. Samenwerking tussen publieke en private banken zou enerzijds deze bezwaren kunnen wegnemen. Anderzijds zal door samenwerking voor een deel van de kosten van de publieke banken kunnen worden voorzien door inkomsten verband houdend met privaat opgeslagen eenheden.

Behalve voor de behandeling van hematologische ziekten en immunologische ziekten, verkeren de meeste beoogde toepassingen van stamcellen voor therapie nog in een preklinisch stadium van onderzoek. Er is nog veel onderzoek nodig voor de ontwikkeling van nieuwe therapieën, zowel aan embryonale stamcellen als aan adulte stamcellen, zowel aan allogene- als aan autologe stamcellen en zowel aan de conventionele stamcellen uit beenmerg en perifeer bloed als stamcellen uit de navelstreng.

BIJLAGEN