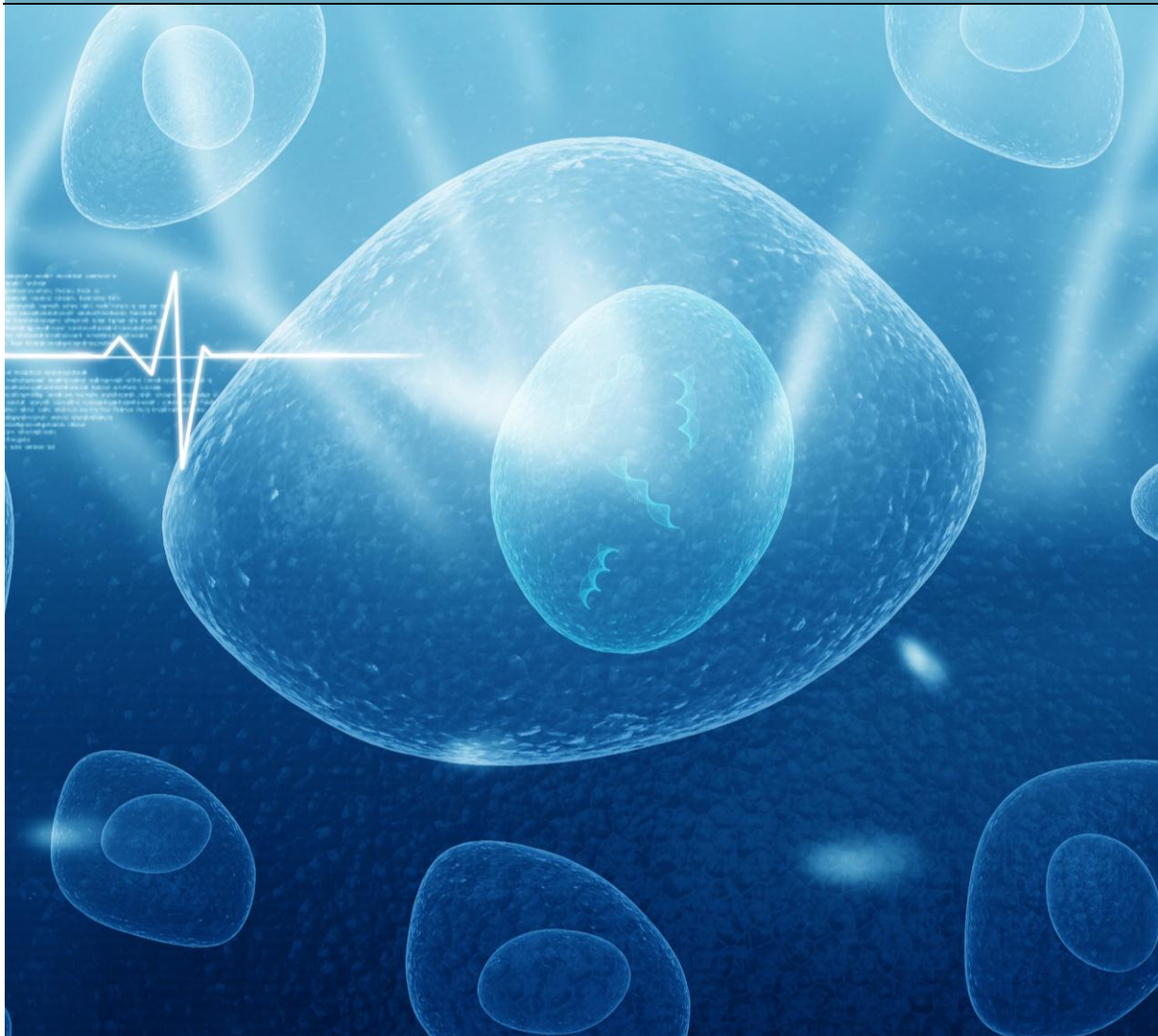


OKTOBER 2015

HUMANE VÆV OG CELLER

Årsrapport 2014



HUMANE VÆV OG CELLER

Årsrapport 2014

© Sundhedsstyrelsen, 2015

Du kan frit referere teksten i publikationen, hvis du tydeligt gør opmærksom på, at teksten kommer fra Sundhedsstyrelsen. Det er ikke tilladt at genbruge billeder fra publikationen.

Sundhedsstyrelsen
Axel Heides Gade 1
2300 København S
sundhedsstyrelsen.dk

Emneord

Reproduktive celler, fertilitetsklinikker, vævscentre, gynækologer, sædbanker, ATMP, knoglegraft

Sprog

Dansk

Version

1,0

Versionsdato

oktober 2015

Udgivet af

Sundhedsstyrelsen, oktober 2015

ISBN Elektronisk

978-87-7104-654-0

ISSN 2445-7442

INDHOLD

1	Introduktion	3
2	Aktiviteter	5
3	Reproduktive celler	6
3.1	<i>In vitro</i> fertilisering (IVF) - Fertilitetsklinikker	7
3.2	Intrauterin insemination (IUI) – fertilitetsklinikker og øvrige vævscentre til IUI	9
3.3	Aktiviteter på gynækologiske klinikker	10
3.4	Aktiviteter hos sædbanker	11
4	Ikke-reproduktive celler	12
4.1	Knoglevæv	12
4.2	Knoglegraft substitution	13
4.3	Stamceller	13
5	ATMP – Advanced therapy medicinal products	14
6	Testning	15

INTRODUKTION

Vævsloven¹ har til formål at sikre ensartede og høje kvalitets- og sikkerhedskrav til håndtering af humane væv og celler. Loven blev i praksis fuldt implementeret i Danmark i 2007. Tilladelse til aktiviteter med humane væv og celler kræver en vævscentertilladelse efter vævslovens §§ 4 og 5.

Praktiserende gynækologer, der udelukkende foretager assisteret reproduktion efter en forenklet teknik til sædoprensning (swim-up metoden), skal ansøge Sundhedsstyrelsen ud fra en speciel ansøgningsprocedure efter vævslovens § 4. De praktiserende gynækologer blev i første omgang godkendt på grundlag af den dokumentation, de havde indsendt. Siden 2008 er der på stikprøvebasis udført inspektioner af de gynækologiske klinikker.

Udtagningssteder, der udtager væv og celler for derefter at videresende disse til et vævscenter, skal ikke ansøge om godkendelse til vævscentervirksomhed, men skal notificere Sundhedsstyrelsen om dets geografiske lokalitet, om den ansvarlige læges navn, samt hvilke typer af væv og celler der udtages. Vævscentre, der modtager væv og celler fra udtagningsstederne, er ansvarlige for, at udtagningen opfylder reglerne for donation, udtagning og testning.

Vævslovens bestemmelser omfatter alene humane væv og celler, der er beregnet til anvendelse i den menneskelige organisme. Væv og celler der anvendes til analyse og forskning, er således ikke omfattet af Vævsloven.

I 2014 havde i alt 64 vævscentre og 28 gynækologiske klinikker tilladelse af Sundhedsstyrelsen til håndtering af humane væv og celler. Antallet af vævscentre er opgjort pr. tilladelse, selvom et vævscenter kan råde over flere sites (*tabel 1*). Desuden kan et vævscenter have tilladelse til at udføre testning i eget regi, da testning med henblik på frigivelse af humane væv og celler er påkrævet jf. Vævsloven.

En procentvis opgørelse over det totale antal af forskellige typer af humane væv og celler i 2014 fremgår af *figur 1*.

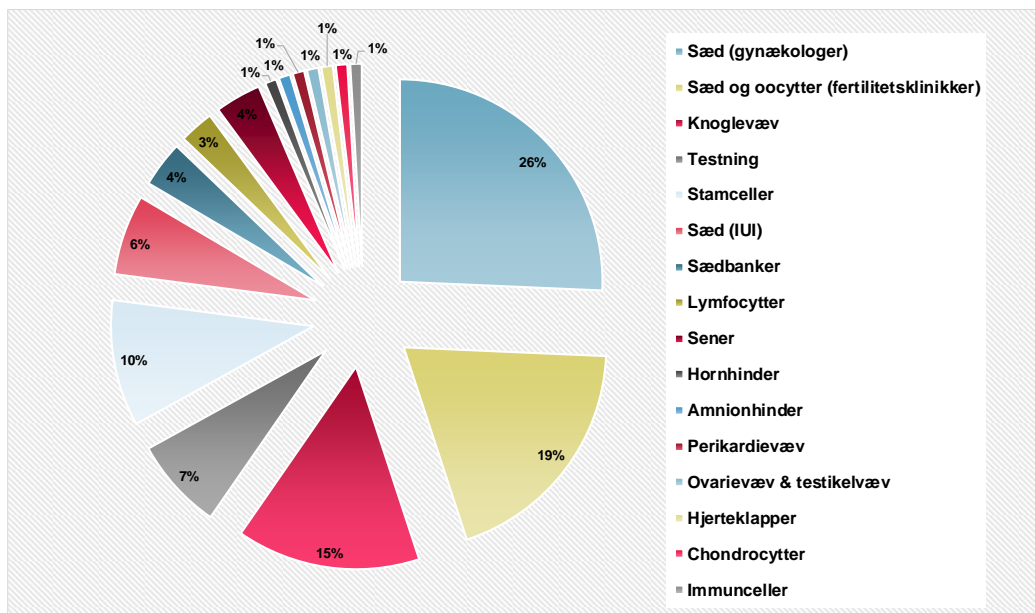
¹ LBK nr. 955 af 21/08/2014: "Bekendtgørelse af lov om krav til kvalitet og sikkerhed ved håndtering af humane væv og celler" (Vævsloven)

TABEL 1: OVERSIGT OVER ANTALLET AF GODKENDTE VÆVSCENTRE OG GYNÆKOLOGISKE KLINIKKER I 2014

Vævscentre	
Reproduktive celler til IVF og IUI	21
Reproduktive celler kun til IUI	7
Sædbanker	4
Knogler (inkl. 2 testning, 1 sener, 1 IUI)	9
Forhandlere af knoglesubstitutter	3
Stamceller (inkl. 5 testning, 4 knogle, 2 sener, 2 navlesnor, 2 lymfocytter, 1 perikardievæv)	11
Stamceller fra navlesnor*	2
Testning udelukkende	1
Diverse: chondrocytter, hornhinder/amnionhinder, ovarievæv/testikelvæv, hjerteklapper, lymfocytter, immunceller	6
Totale antal godkendte vævscentre	64
<hr/>	
Gynækologiske klinikker	28

Betegnelser i parentes angiver, hvis et vævscenter har tilladelse til håndtering af flere typer af væv/celler og/eller til testning. *Samme organisation. IVF: *in vitro* fertilisering, IUI: intrauterin insemination.

FIGUR 1: FORDELING AF HUMANE VÆVS-OG CELLETYPER 2014



2

AKTIVITETER

Et vævscenter dækker over en vævsbank, sygehusafdeling eller anden offentlig eller privat enhed, hvor der udføres testning, forarbejdning, konservering, opbevaring, distribution, eller hvor der foretages import eller eksport af humane væv og celler. Som tidligere nævnt, er *udtagning* ikke en aktivitet der gives tilladelse til. Det samme gælder for aktiviteten *donation*.

Gynækologiske klinikker, der udelukkende udfører sædoprensning efter swim-up metoden,² kan kun opnå tilladelse til aktiviteten *forarbejdning*, og får således en begrænset tilladelse hertil. Såfremt der udføres flere aktiviteter, eks. opbevaring (defineret som over 48 timer), skal der ansøges om en fuld tilladelse til vævscentervirksomhed. Definitioner af de enkelte aktiviteter fremgår desuden af *faktaboks 1*.

Den årlige rapport for humane væv og celler 2014 er udarbejdet i henhold til § 15, stk. 2 i Vævsloven, og er baseret på indberetninger fra vævscentre og gynækologiske klinikker. Indberetningerne dækker de aktiviteter, der er udført i kalenderåret 2014.

Statistikken i denne rapport fra fertilitetsklinikker, gynækologer, samt vævscentre godkendt til forarbejdning af sæd med henblik på IUI-behandling er baseret på indberetninger til SEI (Statens Serum Instituts Elektroniske Indberetningssystem).

² Swim-up metoden er oprensning af sædceller efter en speciel teknik. Oprensning af sædceller vha. Swim-up udføres i henhold til Sundhedsstyrelsens "Standard for oprensning af sædceller med henblik på partner og donorinsemination".

Faktaboks 1: Aktiviteter

Udtagning: En proces, hvorved væv/celler tilvejebringes

Testning: Undersøgelse for smitte-markører og andre biologiske markører

Forarbejdning: Alle aktiviteter i forbindelse med processering, håndtering, konservering og emballering af væv/celler til anvendelse i den menneskelige organisme

Konservering: Anvendelse af kemiske stoffer (agenser), ændringer i det omgivende miljø eller anvendelse af andre midler under forarbejdningen, med henblik på at forhindre eller forsinke den biologiske eller fysiologiske forringelse af materialet

Opbevaring: Opbevaring af væv/celler i mere end 48 timer indtil distribution

Distribution: Transport og levering af væv/celler i og mellem Danmark og et andet land indenfor Den Europæiske Union (EU) og Det Europæiske Økonomiske Samarbejdsområde (EØS)

Import/eksport: Transport og levering af væv/celler til/fra Danmark og et andet land udenfor EU og EØS (3. land)

3

REPRODUKTIVE CELLER

Vævscentre, der er godkendt til håndtering af reproduktive celler, dækker offentlige og private fertilitetsklinikker, gynækologiske klinikker samt sædbanker (*tabel 2*).

Det største antal vævscentre udover de gynækologiske klinikker er fertilitetsklinikker (21), der udfører *in-vitro* fertilisering (IVF) og intrauterin insemination (IUI). Såvel IVF som IUI omfatter anvendelse af partnersæd (homolog) og/eller æg og sæd fra donorer (heterolog).

7 vævscentre håndterer udelukkende sæd til IUI-behandlinger.

Gynækologiske klinikker, der forarbejder (oprenser) sædceller ved hjælp af "swim-up" metoden med henblik på partner- eller donorinsemination, er blevet godkendt efter Vævslovens § 4. Oprensningen af sæd foretages i henhold til Sundhedsstyrelsens "*Standard for oprensning af sædceller med henblik på partner og donorinsemination*".

Sædbankerne håndterer og opbevarer sæd fra sæddonorer. Sæden anvendes til brug ved fertilitetsbehandling, og sædbankerne er ansvarlige for distribution eller eksport til behandlingsstederne.

TABEL 2: FORDELING AF VÆVSCENTRE DER UDFØRER IVF-BEHANDLINGER, HÅNDRER SÆD TIL IUI ELLER OPBEVARER SÆD I 2014

Type	Antal
IVF + IUI (oocytter / embryoner + sæd)	21
IUI (sæd)	7
Gynækologiske klinikker (sæd)	28
Sædbanker (sæd)	4

3.1 IN VITRO FERTILISERING (IVF) - FERTILITETSKLINIKKER

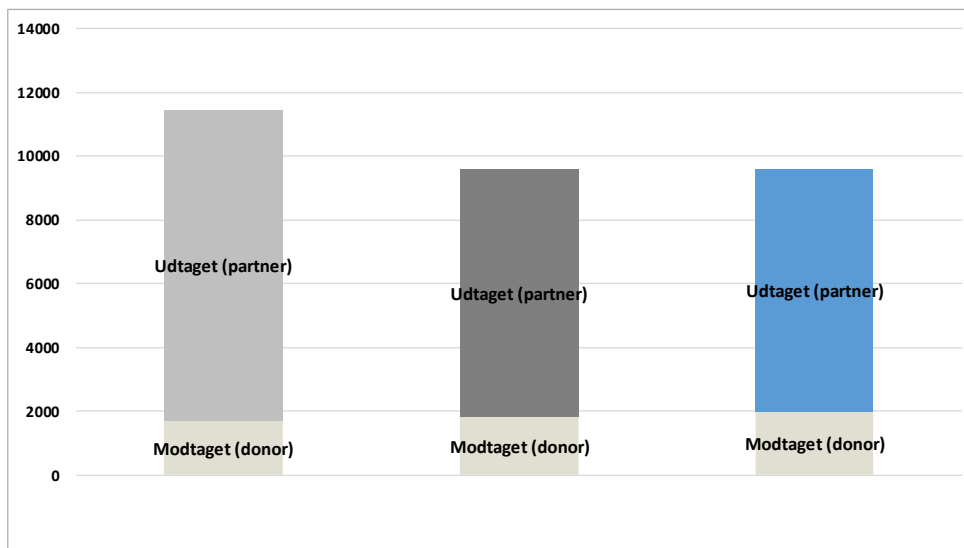
In vitro fertilisering foregår udelukkende på fertilitetsklinikkerne. IVF-behandling kan, som ved IUI, udføres med æg og sæd fra enten partner eller donor. En vis del af de sædenheder, der forarbejdes (openses), og som anvendes til behandling på IVF klinikkerne, omfatter desuden brug af nedfrosne sædstrå fra en lagerbeholdning.

Ved IVF udtages modne æg (oocytter) fra kvindens ovarier, hvorefter de befrugtes, enten via normal IVF-behandling, eller ved hjælp af mikroinsemination, såkaldt ICSI (*Intra Cytoplasmatisk Sperm Injektion*). Ved ICSI injiceres en enkelt sædcelle direkte ind i oocytten for at opnå befrugtning. Den befrugtede oocyt (zygoten) bliver efter 2-5 dages deling i laboratoriet som et embryon (eller en blastocyst) overført til kvinden.

En oversigt over anvendelsen af enheder af sæd (portioner/strå) på fertilitetsklinikkerne i 2014 fremgår af figur 2. Af figuren fremgår både det antal sædenheder, der er modtaget fra en donor (donorsæd), samt det antal af sædenheder der er udtaget fra partner.

Det samlede antal enheder der er udtaget fra partner og modtaget fra donor, er lig med det antal, der er forarbejdet og anvendt til IVF behandlinger i alt. Dette antal af behandlinger ligger på niveau med antallet fra 2013, der ses dog en mindre generel stigning i antallet af enheder af sæd, der er modtaget fra donor.

FIGUR 2: AKTIVITETER IVF (SÆD)

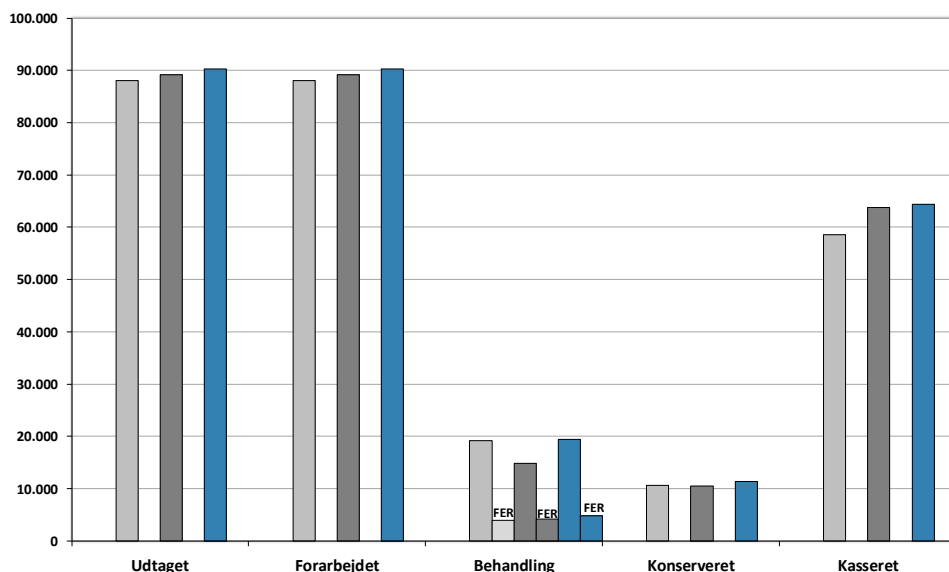


Fordeling af vævscentre der udfører IVF-behandlinger, håndterer sæd til IUI eller opbevarer sæd. Lysegrå=2012, mørkegrå=2013, blå=2014.

I forbindelse med behandling er der i mange tilfælde flere anvendelige embryoner, end der skal anvendes. Disse kan nedfryses og opbevares efter nuværende dansk lovgivning i op til 5 år. Dette muliggør senere behandling med optøede embryoner, såkaldt FER (*frozen embryo replacement*), hvor embryonet derved stammer fra en tidligere behandlingscyklus.

Figur 3 viser det antal af oocytter og embryoner der er anvendt til IVF behandling i 2014. Desuden er andelen af optøede embryoner (FER) der er forarbejdet, anvendt eller kasseret afbildet. Til sammenligning er opgørelserne fra 2012 og 2013 medtaget (*grå kolonner*). Det ses at der siden 2012 har været en generel stigning i disse aktiviteter.

FIGUR 3: AKTIVITETER IVF (OOCYTTER / EMBRYONER)



Antal enheder af oocytter/embryoner udtaget, forarbejdet, konserveret, kasseret samt anvendt til IVF-behandling.

FER: frozen embryo replacement. Lysegrå=2012, mørkegrå=2013, blå=2014.

3.2 INTRAUTERIN INSEMINATION (IUI) – FERTILITETSKLINIKKER OG ØVRIGE VÆVSCENTRE TIL IUI

Både fertilitetsklinikker, samt vævscentre godkendt til at udføre IUI-behandlinger, kan foretage insemination med partners sæd (IUI-H) eller med sæd fra en donor (IUI-D).

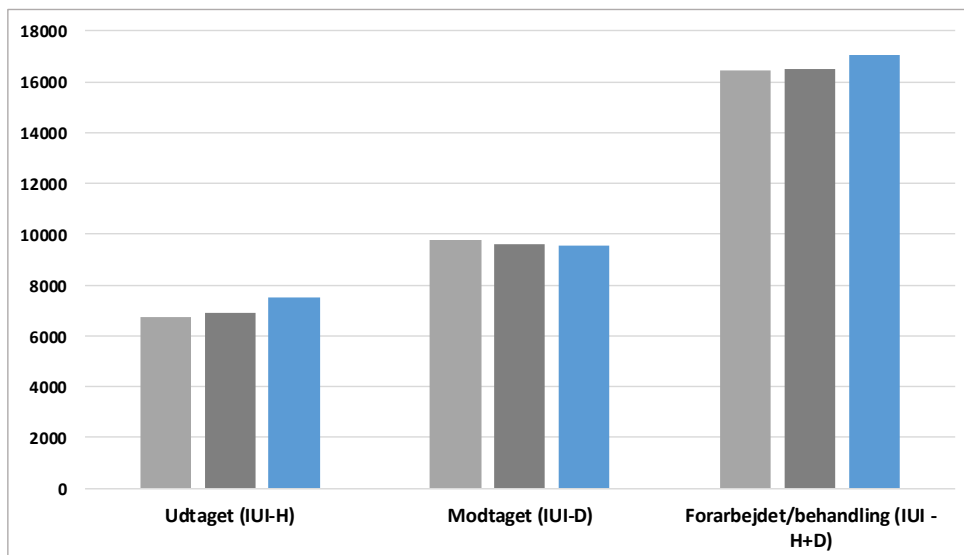
Ved IUI foregår der en oprensning af sædceller, enten vha. gradientcentrifugering eller swim-up, med henblik på at sikre en ensartet og høj kvalitet.

En oversigt over de enten udtagne enheder af sædportioner, modtagne sædstrå (fra sædbank), samt det samlede antal forarbejdninger og behandlinger, der er foretaget, er givet i figur 4. Figuren viser en samlet oversigt over enheder fra fertilitetsklinikker, samt fra de vævscentre der er godkendte til forarbejdning af sæd mhp IUI-behandling.

I 2014 har der været en mindre stigning i antallet af IUI behandlinger med homolog sæd, mens der har været et mindre tilsvarende fald i antallet af behandlinger med donorsæd.

Ser man på de samme tal for IVF-behandlingerne (figur 2), er det netop det modsatte der er gældende.

FIGUR 4: AKTIVITETER IUI (SÆD)



Samlet oversigt over antal enheder af sæd udtaget, modtaget, forarbejdet og anvendt til behandling på fertilitetsklinikker samt på vævscentre godkendt til forarbejdning af sæd mhp IUI-behandling. Lysegrå=2012, mørkegrå=2013, blå=2014.

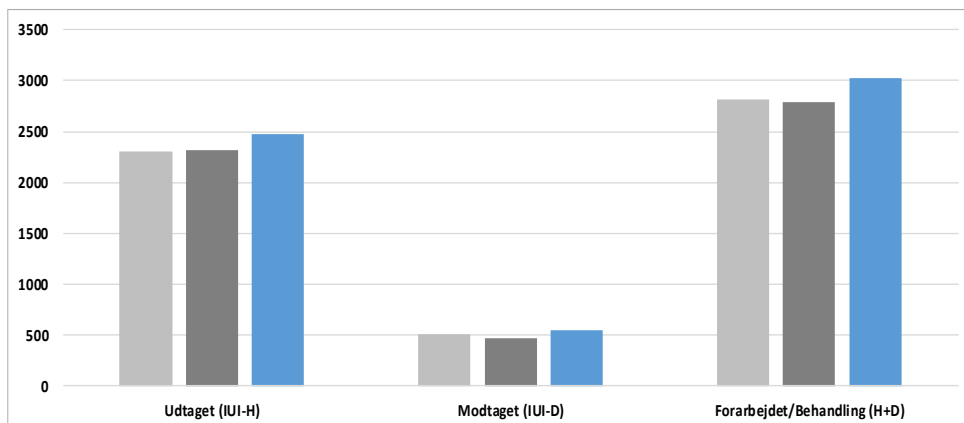
3.3 AKTIVITETER PÅ GYNÆKOLOGISKE KLINIKKER

Gynækologiske klinikker udfører intrauterin insemination (IUI) med sædportioner fra partner (IUI-H) og intrauterin insemination med donorsæd fra sædbank (IUI-D).

Udtagning omfatter sæddonation fra partner. I forarbejdning indgår oprensning af sædportioner ved swim-up metoden fra partner, samt fra donor i den udstrækning der ikke er tale om "ready to use" enheder af sæd. Ready to use enheder omfatter *modtagne* frosne sædstrå fra en sædbank til direkte anvendelse. Der er altså i disse tilfælde ikke tale om forarbejdning, opbevaring eller andre aktiviteter hos klinikkerne.

Håndterede enheder på gynækologiske klinikker fremgår af figur 5. Til sammenligning er opgørelserne fra 2012 og 2013 medtaget (*grå kolonner*). Heraf ses en jævn stigning i alle aktiviteter.

FIGUR 5: AKTIVITETER GYNÆKOLOGER (IU)



Antal enheder (udtagne sædportioner eller modtagne sædstrå) forarbejdet og anvendt til behandling. Lysegrå=2012, mørkegrå=2013, blå=2014.

3.4 AKTIVITETER HOS SÆDBANKER

Sædbankerne udtager, forarbejder, kryopræsserverer og forhandler sæd fra sæddonorer til videre brug ved fertilitetsbehandling eller opbevarer sæd fra patienter, der kan være i risiko for at blive infertile som følge af eksempelvis behandling for kræft. Sædbankerne distribuerer³ og eksporterer⁴ til gynækologer og fertilitetsklinikker med henblik på behandling. I 2014 var der i alt 4 sædbanker.

Data fra sædbanker har ikke været tilgængelige for Sundhedsstyrelsen i en tilstrækkelig mængde for kalenderåret 2014, og de vil derfor ikke blive præsenteret i denne rapport.

³ Indenfor EU/EØS

⁴ Udenfor EU/EØS – 3. land

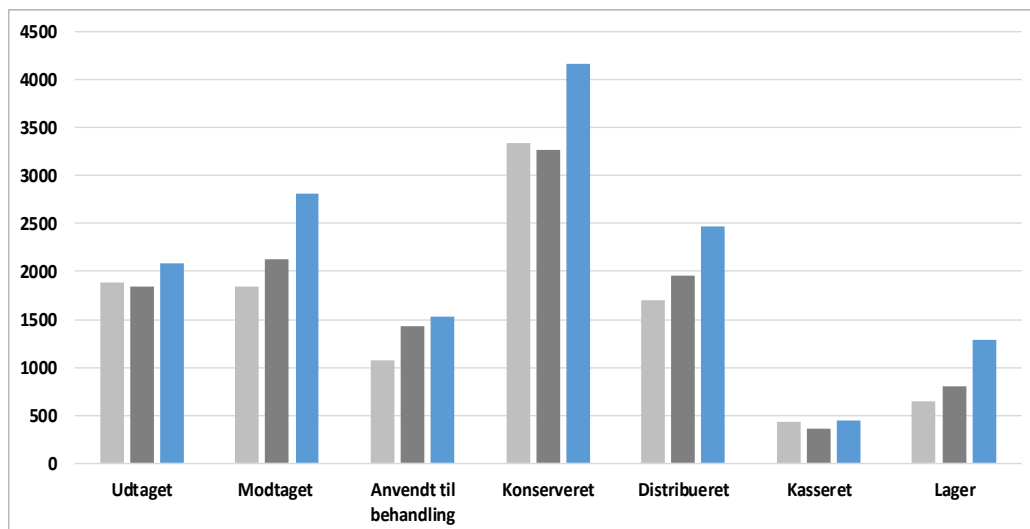
IKKE-REPRODUKTIVE CELLER

4.1 KNOGLEVÆV

Vævscentre, der er godkendt til håndtering af knoglevæv, er offentlige hospitalsafdelinger, der opbevarer og videredistribuerer knoglevæv. Anvendelse af knoglevævet omfatter især erstatning af knoglevæv i forbindelse med hofte- eller rygkirurgi. Knoglebankerne modtager desuden knoglevæv fra andre ortopædkirurgiske afdelinger, der således fungerer som udtagningssteder. Forarbejdning er ikke medtaget i forbindelse med angivelse af knoglevæv, idet afpudsning af knoglevæv ikke anses som en egentlig forarbejdning. Knoglebanker opnår derved ikke tilladelse til denne aktivitet.

En samlet oversigt over knoglebankernes aktiviteter med enheder af knoglevæv kan ses af figur 6. Lagerstatus er angivet pr. 31/12 2014. Til sammenligning er opgørelsen fra 2012 og 2013 medtaget (*grå kolonner*). Der har siden 2012 generelt været en mindre stigning i alle aktiviteter på knoglebanker, men især i 2014 er der observeret en mere markant forøgelse.

FIGUR 6: AKTIVITETER KNOGLEVÆV



Aktiviteter på vævscentre der håndterer knoglevæv. Lysegrå=2012, mørkegrå=2013, blå=2014.

4.2 KNOGLEGRAFT SUBSTITUTION

Det internationale samarbejde med væv og celler omfatter ligeledes kontrol med og anvendelse af humane knoglesubstitutter.

Humane knoglesubstitutter er en erstatning for en naturligt knoglegraft, og er ofte produceret på grundlag af kalciumbaserede keramikker, vækstfaktorer, knogledannende celler eller en kombination af disse. Knoglesubstitutter anvendes i ortopædkirurgien både til behandling af knogletab og ved enkelte afstivende operationer.

I 2008 blev den regulatoriske status for humane knoglesubstitutter vurderet af Europa Kommissionen og medlemsstaterne, og det blev fastlagt, at en fremstiller, importør eller distributør af humane knoglesubstitutter skal ansøge den pågældende europæiske nationale kompetente myndighed om en tilladelse hertil.

I Danmark skal en forhandler af humane knoglesubstitutter således ansøge Sundhedsstyrelsen om tilladelse til vævscenter med aktiviteterne opbevaring og distribution samt evt. import. En dansk distributør har således det fulde ansvar for at opfylde de tekniske og juridiske krav, der følger af vævsloven, for at sikre kvaliteten og sikkerheden af disse produkter til det danske og europæiske marked.

I 2014 havde 3 distributører i Danmark tilladelse fra Sundhedsstyrelsen til aktiviteter med knoglesubstitutter produceret ud fra humant materiale.

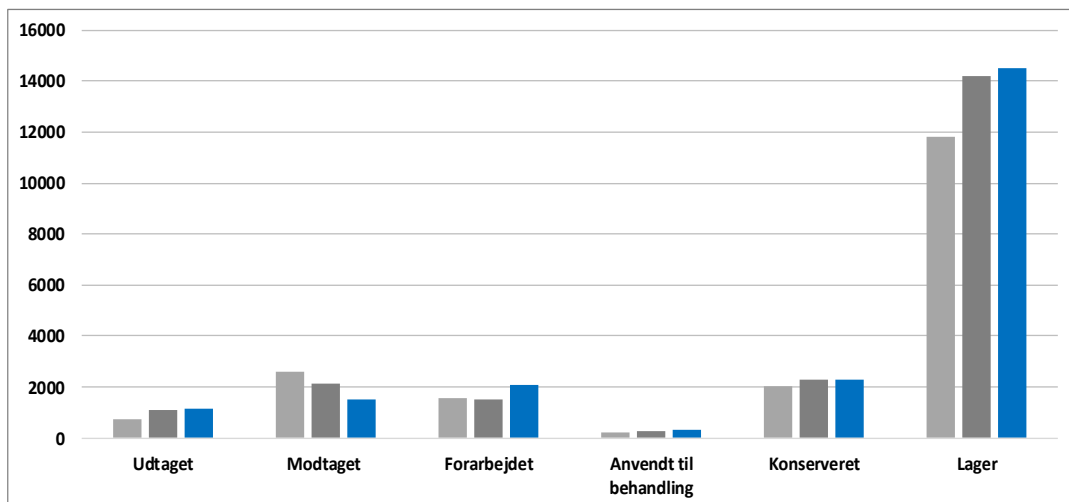
4.3 STAMCELLER

Vævscentre, der er godkendt til håndtering af stamceller, er enten offentlige hospitalsenheder eller private stamcellebanker. Vævscentrene opbevarer stamceller fra navlestrengsblod fra nyfødte, og/eller stamceller fra perifert blod og knoglemarv til enten alloge eller autolog anvendelse. Stamcelletransplantation, hvor stamcellerne ikke er et ATMP (Advanced Therapy Medicinal Products, *se separat afsnit herom*), anvendes hovedsagligt til behandling af leukæmi og knogle- eller lymfekræft.

En oversigt over aktiviteter med stamceller fremgår af *figur 7*. Mængden af stamceller der er *distribueret og kasseret* udgør samlet under 5 % af det samlede antal og er derfor ikke medtaget. Lagerstatus er angivet pr. 31/12 2014 og er inklusiv lager af stamceller fra navlestrengsblod til autolog anvendelse (ca. 75 % af det samlede lager). Til sammenligning er opgørelsen fra 2012 og 2013 medtaget (*grå kolonner*).

Der er i 2014, på trods af en mindre stigning, stadig meget få enheder, der anvendes til behandling. Lageret af nedfrosne stamceller er fortsat stigende, hvilket i høj grad skyldes et forøget lager af nedfrosne stamceller fra navlestrengsblod.

FIGUR 7: AKTIVITETER STAMCELLER



Aktiviteter på vævscentre der håndterer stamceller. Lysegrå=2012, mørkegrå=2013, blå=2014.

5

ATMP – ADVANCED THERAPY MEDICINAL PRODUCTS

Lægemidler til avanceret terapi (ATMP) omfatter en gruppe produkter, der er fremstillet ud fra væv og celle materiale. Disse produkter omhandler lægemidler til genterapi, somatisk terapi samt lægemidler fremstillet ud fra manipuleret væv, som defineret i ATMP-Forordningen⁵. Anvendelsesområdet er bredt, og har til formål at regenerere, reparere samt erstatte beskadigede væv eller celler.

Tidligere var sådanne produkter omfattet af en almindelig vævscentertilladelse, men efter den endelige implementering af forordningen i december 2012, blev de godkendt som lægemidler.

⁵ Europa - Parlamentets og rådets forordning (EF) Nr. 1394/2007 af 13. november 2007 om lægemidler til avanceret terapi

I Forordningen om avanceret terapi er det angivet, at når et produkt til avanceret terapi indeholder humane væv og celler, skal vævsdirektivet⁶ understøtte følgende aktiviteter: ”donation, udtagning og testning”.

Dette vil i praksis sige, at vævscentre, der håndterer ATMP, skal ansøge Sundhedsstyrelsen om en tilladelse til fremstilling af lægemidler efter lægemiddellovens §39, samt en tilladelse under Vævsloven til aktiviteterne donation, udtagning og testning.

Der var i 2014 seks vævscentre i Danmark, der håndterede terapeutiske produkter til avanceret terapi.

6

TESTNING

Testning er undersøgelse for smitemarkører samt andre biologiske markører. Testning skal udføres på donors serum eller plasma. En undtagelse er, at sæddonorer skal være testet negative for klamydia på en urinprøve, samt at undersøgelse for gonoré udføres ved dyrkning eller PCR af en podning fra slimhinde.

I Danmark er der lovkrav om, at al testning af humane væv og celler skal foretages på et af Sundhedsstyrelsen godkendt testningscenter. De vævscentre, der ikke selv udfører testningen, skal således indgå kontrakt med et godkendt testningscenter.

En hospitalsafdeling, eller anden offentlig eller privat enhed, der udfører testning med henblik på frigivelse af humane væv og celler, skal derfor ansøge om tilladelse til vævscentervirksomhed.

Det drejer sig om testning for HIV-1 og 2 (HIV), hepatitis B (HBV) og hepatitis C (HCV), og bortset fra partnerdonorer af reproduktive celler, desuden for syfilis. Ikke-partner donorer af sæd skal desuden testes negative for gonoré og klamydia. I visse tilfælde er testning for HTLV-1 og evt. test for andre patogene mikroorganismer relevante. *Faktaboks 2* og *3* giver en oversigt over de påkrævede, samt eventuelle yderligere tilvalgsmuligheder af testning i Danmark.

Serologisk testning på blodprøver er påvisning af antistof/antigen, mens NAT testning er detektion af DNA/RNA fra virus vha. nukleinsyre amplifikationsteknologi. I 2014 har i alt 8

⁶ Direktiv 2004/23/EF om fastsættelse af standarder for kvaliteten og sikkerheden ved donation, udtagning, testning, behandling, præservering, opbevaring og distribution af humane væv og celler.

vævscentre tilladelse til at udføre testning. *Tabel 3* er en oversigt over antallet af vævscentre i 2014, der er godkendt til at udføre de forskellige typer af testning.

For levende donorer af væv og celler til allogen anvendelse inklusiv sæddonorer, skal prøveudtagning og gentagelse af de biologiske tests udføres efter 180 dage. Supplerende blodprøvetagning og testning kan udelades, hvis donationsprøven også testes for HIV, HBV og HCV ved hjælp af NAT testning.

I Danmark kræves desuden NAT testning for HIV, HBV og HCV på donationsblodprøven fra afdøde donorer.

TABEL 3: FORDELING AF VÆVSCENTRE I 2014 MED TILLADELSE TIL AT UDFØRE TESTNING FOR DIVERSE SMITTEMARKØRER VED SEROLOGISK TESTNING OG/ELLER NUKLEINSYRE-AMPLIFIKATIONSTEST (NAT)

Type af test	Serologisk	NAT	Syfilis	Gonoré/Klamydia
Antal vævscentre	8	3	8	1

Faktaboks 2: Biologisk testning af donorer – af ikke-reproduktive celler

Minimumskrav

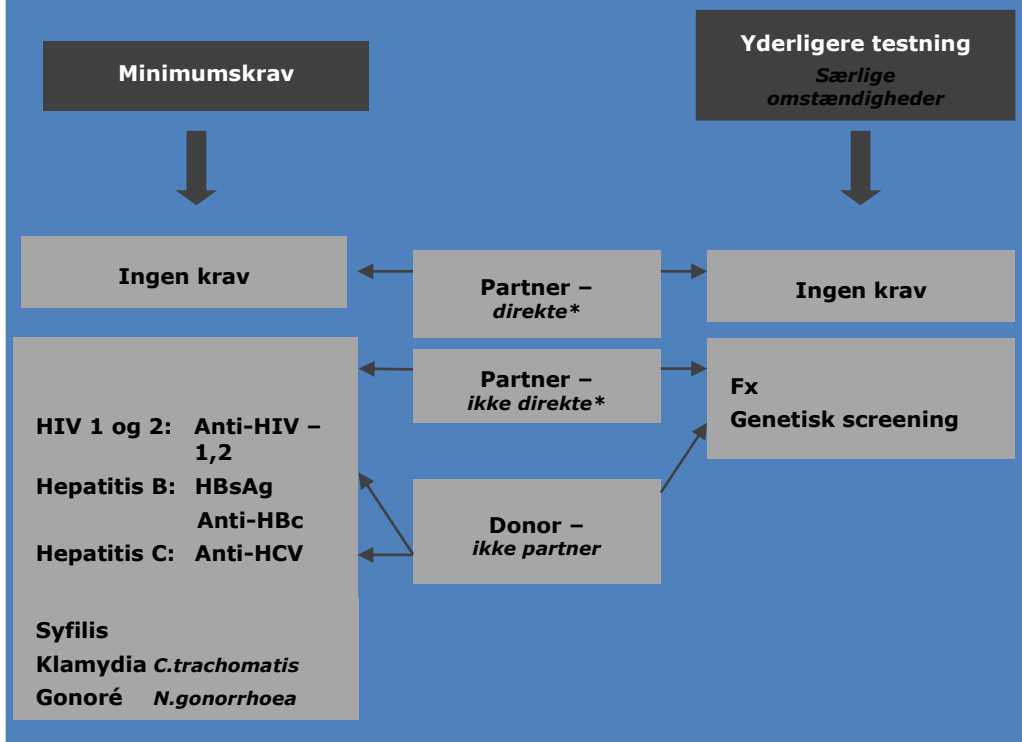
HIV 1 og 2: Anti-HIV – 1,2
Hepatitis B: HBsAg
 Anti-HBc
Hepatitis C: Anti-HCV
Syfilis

Yderligere testning

Særlige omstændigheder

F.eks.:
HTLV-I,
EBV (*Epstein Barr virus*)
CMV (*Cytomegalovirus*)

Faktaboks 3: Biologisk testning af donorer – af reproduktive celler



*Ved "partner - direkte" forstås, at recipienten er intim seksualpartner til donor, og at anvendelse sker uden forarbejdning og opbevaring. Ved "partner - ikke direkte" forstås samme, blot med forarbejdning eller opbevaring af de pågældende celler.