

Gewinnung von Stammzellen aus Nabelschnurblut: Relevanz peripartaler Faktoren für die Qualität von Transplantaten

Harvest of Stem Cells from Umbilical Cord Blood: Relevance of Perinatal Factors for the Quality of Umbilical Cord Transplant Units




Autoren

Patricia Farina-Eckhardt¹, Cristina Granada¹, Doris Mueller-Borer¹, Andreas Schötzau², Dimitrios A. Tsakiris³, Irene Hösl¹, Gwendolin Manegold-Brauer¹

Institute

- 1 Klinik für Geburtshilfe und Schwangerschaftsmedizin, Frauenklinik, Universitätsspital Basel, Basel, Schweiz
- 2 Departement Biomedizin, Universität Basel, Basel, Schweiz
- 3 Hämatologie, Universitätsspital Basel, Basel, Schweiz

Schlüsselwörter

Nabelschnurblut, Öffentliche Nabelschnurblutspende, Stammzelltransplantation, Private Nabelschnurblutspende

Key words

umbilical cord blood, public umbilical cord blood banking, stem cell transplantation, private umbilical cord blood banking

eingereicht 22.04.2021

angenommen nach Revision 26.08.2021

online publiziert 27.09.2021

Bibliografie

Z Geburtsh Neonatol 2022; 226: 129–135

DOI 10.1055/a-1642-1234

ISSN 0948-2393

© 2021. The Author(s).

This is an open access article published by Thieme under the terms of the Creative Commons Attribution-NonDerivative-NonCommercial-License, permitting copying and reproduction so long as the original work is given appropriate credit. Contents may not be used for commercial purposes, or adapted, remixed, transformed or built upon. (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14, 70469 Stuttgart, Germany

Korrespondenzadresse

PD Dr. med. Gwendolin Manegold-Brauer
Klinik für Geburtshilfe und Schwangerschaftsmedizin
Universitätsspital Basel
Spitalstraße 21
4031 Basel
Schweiz
Tel.: +41 61 265 9046, Fax: 0041612659185
gwendolin.manegold-brauer@usb.ch

ZUSAMMENFASSUNG

Einleitung Nabelschnurblut (NSB) enthält hämatopoetische Stammzellen mit therapeutischem Potenzial und einzigartigen zellulären Eigenschaften. Aufgrund der begrenzten Anzahl an Stammzellen im NSB (Surrogatmarker total nucleated cells, TNC) eignet sich nur jede fünfte Spende für eine Transplantation. Ziel dieser Studie war es, zu untersuchen, ob prädiktive Faktoren für eine TNC-Zahl über der 99. Perzentile existieren.

Material und Methodik Retrospektive Datenanalyse der 100 größten NSB-Spenden (Top100-Kohorte) aus 2299 registrierten Einheiten. Unterschiede zwischen maternalen, fetalen und geburtshilflichen Faktoren wurden analysiert und mit einer standardisierten Kohorte von 731 NSB-Spenden verglichen.

Ergebnisse Das mütterliche Alter und der BMI in der Top100-Kohorte waren höher als in der Vergleichskohorte (32 vs. 31 Jahre, $p=0,007$; 30 kg/m² vs. 29 kg/m², $p=0,024$). Es gab mehr Erstgebärende (76,0 vs. 62,8%, $p=0,013$) und Gestationsdiabetikerinnen (5,00 vs. 1,65%, $p=0,044$). Die Schwangerschaftswoche, das Geburtsgewicht, der Anteil vaginal-operativer Geburten und sekundärer Sectiones war in der Top100-Kohorte höher (40+4 vs. 40+1 SSW, $p=0,002$), (3700 vs. 3450 g, $p<0,001$), (53,0 vs. 22,7%, $p<0,001$) (10 vs. 6,2%, $p=0,014$).

Fazit Für eine erfolgreiche Transplantation ist die Höhe der TNC-Zahl entscheidend. Vaginal-operative Entbindungen, sekundäre Sectiones und ein Geburtsgewicht über 3700 g sind günstige Faktoren. Gerade bei Geburten mit einem pathologischen Verlauf sollte nach sicherer Versorgung von Mutter und Kind nicht auf eine Entnahme verzichtet werden.

ABSTRACT

Introduction Umbilical cord blood (UCB) contains hematopoietic stem cells with therapeutic potential and unique cellular properties. Due to the limited number of stem cells in the UCB (surrogate marker total nucleated cells, TNC), only one in five donations is suitable for transplantation. The aim of this study was to investigate whether predictive factors exist for a TNC count above the 99th percentile.

Material and methods Retrospective data analysis of the 100 largest donations from 2,299 registered UCB units. Differences between maternal, fetal, and obstetric factors were analyzed and compared with a standardized cohort of 731 registered UCB units.

Results maternal age and BMI in the Top100 cohort were higher compared with the comparative cohort (32 vs. 31 years, $p = 0.007$; 30 kg/m² vs. 29 kg/m², $p = 0.024$). There were significantly more P1 (76.0 vs. 62.8%, $p = 0.013$) and women with gestational diabetes (5.00 vs. 1.65%, $p = 0.044$). The gestational week, birth weight, the proportion of vaginal-operative

deliveries and secondary caesarean sections were higher in the Top100 cohort (40 + 4 vs. 40 + 1 wks, $p = 0.002$), (3700 vs. 3450 g, $p < 0.001$), (53.0 vs. 22.7 %, $p < 0.001$) (10 vs. 6.2 %, $p = 0.014$).

Conclusion For a successful transplant, the amount of TNC in the UCB unit is crucial. Vaginal-operative deliveries, secondary caesarean sections, and a birth weight above 3700 g are favorable with regard to stem cell content. In cases with a complicated course of delivery, collection should not be neglected once the mother and child are safely cared for.

Einleitung

Nabelschnurblut (NSB) enthält hämatopoetische Stammzellen mit therapeutischem Potenzial und einzigartigen, zellulären Eigenschaften [1]. Zum Spektrum der Krankheiten, bei der eine hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSZT) aus NSB eingesetzt wird, gehören benigne und maligne hämatologische Erkrankungen sowie bestimmte Immuninsuffizienzen und Stoffwechselstörungen [2, 3]. Darunter sind vor allem die akute myeloische und lymphatische Leukämie, das myelodysplastische Syndrom und das Non-Hodgkin-Lymphom zu nennen. Zu den benignen Erkrankungen gehören Thalassämien, primäre Immundefizite und die aplastische Anämie [4]. Weltweit existieren heute über 100 öffentliche NSB-Banken mit über 800 000 eingelagerten Spenden, die zu über 40 000 HSZT aus NSB geführt haben [5]. In privaten NSB-Banken lagern über 4 Millionen NSB-Einheiten. Der Einsatz von NSB für eine Transplantation war in den letzten Jahren rückläufig, weil haploidentische Transplantationen, hauptsächlich bei Geschwistern, ähnliche Ergebnisse im kurzzeitigen Follow-up gezeigt haben. Unter den HSZT wird Nabelschnurblut häufig bei Kindern eingesetzt und ist weiterhin eine wichtige alternative Stammzellquelle für Personen, die keinen passenden, lebenden Spender finden.

Die Entnahme von Nabelschnurblut für private und öffentliche Nabelschnurblutbanken wird also in der Geburtshilfe seit über 30 Jahren durchgeführt. Trotzdem wird über die Qualität dieser gewonnenen Blutprodukte sowie deren Einsatzmöglichkeiten in den gynäkologischen Fachgesellschaften wenig diskutiert und in gynäkologischen Fachzeitschriften wenig publiziert. Bei der NSB-Spende (NSBS) handelt es sich um eine zusätzliche Aufgabe mit entsprechender Verantwortung für die betreuenden Ärzte und Hebammen rund um die Geburt, die mit Dokumentation, Schulung und Organisation verbunden ist und in ihrer Relevanz häufig unterschätzt wird.

Eine Kryokonservierung von Nabelschnurblut macht aus heutiger Sicht nur dann Sinn, wenn der Gehalt an hämatopoetischen Stammzellen hoch genug ist, um für eine HSZT genutzt zu werden. Trotz einiger entscheidender Vorteile von NSB im Vergleich zu anderen Stammzellquellen (z. B. Knochenmark) enthält nur jede fünfte NSBS genügend Stammzellen, um für eine HSZT verwendet werden zu können. Für eine hohe Qualität ist es wichtig, dass der verantwortliche Geburtshelfer die Faktoren kennt, welche die Qualität einer NSBS beeinflusst, um geeignete Spender erkennen und zu können. Die Einlagerung in öffentlichen Nabelschnurblutbanken hat das Ziel, Spenden anonym aufzubewahren, zu registrieren und

weltweit Menschen zur Verfügung zu stellen, die eine HSZT benötigen. Auch wenn die Einlagerung in privaten Banken andere Ziele, nämlich hauptsächlich die Einlagerung zum etwaigen autologen Gebrauch für den Spender selbst verfolgt, müssen die gleichen Kriterien für deren Qualität gelten.

Zu den Vorteilen von Nabelschnurblut gehören die einfache Entnahme, welche ohne Schmerzen und Risiken für Mutter und Kind einhergeht, sowie die rasche Verfügbarkeit eines Transplantats, welches schon vollständig aufgearbeitet und typisiert in der Bank vorrätig ist [6]. Ebenso spielen Transplantatbedingte Infektionen kaum eine Rolle und die Graft-versus-host Erkrankung tritt seltener auf [6].

Der wesentliche Nachteil von NSB ist das begrenzte Volumen und die damit verbundene geringere Anzahl an Stammzellen, welche zu einer verzögerten hämatopoetischen Erholung beim Empfänger führt [7]. Die Chance, dass eine NSBS klinisch eingesetzt wird, hängt also neben dem HLA-Typ (Human Leukocyte Antigen) entscheidend von der Menge an gewonnenen Stammzellen ab. Als Surrogatmarker für die Anzahl an hämatopoetischen Stammzellen wird die Gesamtzahl kernhaltiger Zellen (total nucleated cells, TNC) herangezogen [8].

Es ist bereits bekannt, dass klinische Parameter von Mutter und Kind sowie der Verlauf der Geburt die TNC-Zahl beeinflusst. Dabei spielt unter anderem das Geburtsgewicht des Kindes, das Gestationsalter und der Geburtsmodus eine Rolle [9, 10].

Für ein NSB-Engraftment beim Empfänger sollte minimal eine TNC-Zahl von $2,5\text{--}3 \times 10^7/\text{kg KG}$ eingesetzt werden. Für eine Person, die 60 kg wiegt sind das $150\text{--}180 \times 10^7$ TNC. Hierfür ist bei der Entnahme in der Regel ein Beutelgewicht von mindestens 120 g nötig. Diese Menge wird nur bei ca. 20 % der abgenommenen NSBS erreicht [9]. Für einen erwachsenen Empfänger, der über 60 kg wiegt, ist diese Minimalanzahl von TNC nicht ausreichend.

Ziele dieser Studie war es zu untersuchen, ob prädiktive Faktoren existieren, die zu einer TNC-Zahl über 240×10^7 (über der 99. Perzentile) führen, um Spender gezielt zu rekrutieren, deren NSB eine hohe Wahrscheinlichkeit haben um, auch bei Erwachsenen eingesetzt zu werden.

Material und Methodik

Es handelt sich um eine retrospektive Datenanalyse von 2299 NSBS, welche am Universitätsspital Basel im Zeitraum von Januar 1997

bis Dezember 2014 typisiert und kryokonserviert wurden. Hierfür wurden die 100 NSBS mit der höchsten TNC-Zahl (Top100-Kohorte) mit 731 NSBS (Vergleichskohorte) verglichen. Die Vergleichskohorte waren Spenden, welche zwischen Januar 2002 und Juni 2006 kryokonserviert wurden [9]. Diese Kohorte wurde als Vergleich gewählt, da in einem längeren Zeitraum (4,5 Jahre) praktisch alle entnommenen NSBS, unabhängig von deren Menge, eingelagert wurden. Ab Juli 2006 wurde der mindest-Cut-off für eine Einlagerung in der Bank auf 80×10^7 erhöht und damit auf die Einlagerung von sehr kleinen NSBS verzichtet. Der Cut-off der Menge für eine Einlagerung wurde danach über die Jahre mehrmals angepasst (aktuell 150×10^7). Ebenso wurden die Ein- und Ausschlusskriterien der Schwangeren seit Juli 2006 geringfügig verändert.

Von den Spenden wurden maternale, geburtshilfliche und neonatale Faktoren anhand der hämatologischen Daten und der geburtshilflichen Dokumentation retrospektiv analysiert. Zu den maternalen Faktoren gehörten: Alter (Jahre), BMI (kg/m^2) vor der Schwangerschaft (SS) und bei der Geburt, Gravität und Parität, präexistenter Diabetes und Gestationsdiabetes (Ja/Nein). Zu den neonatalen Faktoren gehörten: Kindliches Geschlecht, Schwangerschaftswoche (SSW) bei der Geburt, Geburtsgewicht (g), APGAR-Werte und pH-Werte aus Nabelschnurarterie und -vene. An geburtshilflichen Faktoren wurden Geburtsmodus, Plazentagewicht (g), vorzeitiger spontaner Blasensprung (Ja/Nein), CTG-Klassifizierung nach FIGO in der Eröffnungsperiode (EP) und Austreibungsperiode (AP), Indikation für vaginal-operative Geburt oder Sectio caesarea (auffälliges CTG oder Geburtsstillstand), Dauer der EP und AP (min.), Dauer der liegenden Periduralanästhesie (PDA, min.), Dauer der Oxytocingabe (min.) und maximale Oxytocindosis (ml) ausgewertet.

Spenderrekrutierung, Entnahme und Verarbeitung

Primär wurden alle Frauen, die anamnestisch keine Ausschlusskriterien hatten, bei der Geburtsvorstellung oder bei der Aufnahme zur Geburt angefragt. Falls sich anhand des medizinischen Fragebogens keine Kontraindikationen ergaben, wurde das NSB nach der Geburt von geschultem Personal (Ärzte, Hebammen) entnommen.

Die NSB-Entnahme erfolgte unter sterilen Bedingungen direkt nach Abnabelung des Kindes und noch vor der Geburt der Plazenta. Gesammelt wurde das Blut nach Punktion der Nabelschnurvene in sterilen Auffangbeuteln (MacoPharma, Switzerland; Fenwal Belgium). Der Versand zur Weiterverarbeitung in das Stammzelllabor erfolgte innerhalb von 6 Stunden. Die TNC-Zahl wurde mittels Autoanalyse (ADVIA 210, Bayer, Basel, Schweiz) ermittelt. Die weitere Verarbeitung zur Volumenreduktion erfolgte mittels Sepax (Sepax, Biosafe SA, Eysins, Switzerland). Nach Kryokonservierung mit 7,5% Dimethylsulfoxid wurden die Spenden in flüssigem Stickstoff bei -190°C gelagert. Alle Schritte von der Rekrutierung bis zur Aufarbeitung und Registrierung sind detailliert in Standard Operating Procedures (SOP) nach den Richtlinien von Netcord und der Foundation for the Accreditation of Cellular Therapy (FACT) festgehalten.

Statistische Analyse

Die deskriptive Statistik der Top100- und Vergleichskohorte beinhaltet Mittelwerte und Standardabweichung oder den Median mit Minimum und Maximum. P-Werte wurden bei Mittelwerten mit-

tels T-Tests oder bei Medianwerten mittels Mann-Whitney-U-Tests ermittelt. Bei kategoriellen Variablen wurde der Chi-Quadrat-Test angewendet. Bei weniger als fünf Nennungen wurde der Fisher's Exact Test angewendet. Ein p-Wert $< 0,05$ wurde als signifikant definiert.

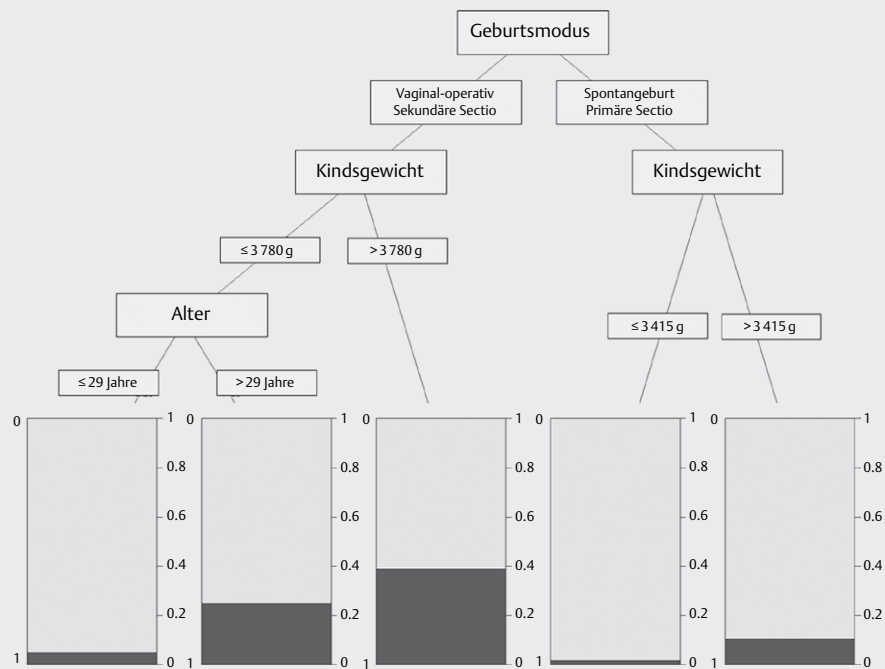
Eine anschauliche Möglichkeit, um eine Variablenselektion und eine Vorhersage der Gruppenzugehörigkeit zu machen, ist der Entscheidungsbaum (Conditional inference tree) in ► **Abb. 1**. Betrachtet wurden alle Variablen, die bis unmittelbar vor der Entnahme der NSBS bekannt sind. Hierbei wird die Variable mit der größten signifikanten Assoziation im Hinblick auf das Outcome (hier Top100-Kohorte, $\text{TNC} > 99$. Perzentile) in 2 optimale Hälften gesplittet. Man wiederholt dann in den jeweiligen Untergruppen das Verfahren, bis keine signifikanten Assoziationen mehr zu finden sind [11]. Die Statistik wurde mit dem statistischen Softwarepaket R Version 3.1.1. durchgeführt. Der Entscheidungsbaum wurde mittels der Funktion „ctree“ in der library „party“ erstellt.

Ergebnisse

Die mittlere TNC-Zahl lag in der Top100-Kohorte bei 303×10^7 , gemäß der Definition der Gruppen höher als in der Vergleichskohorte mit 112×10^7 . Das mittlere Volumen und die CD34 positiven Zellen lagen bei 179 ml und $11,2 \times 10^6$ in der Top100-Kohorte versus 124 ml und $3,35 \times 10^6$ in der Vergleichskohorte. Das maternale Alter und der BMI bei Aufnahme in den Kreissaal war in der Top100-Kohorte höher als in der Vergleichskohorte (32 vs. 31 Jahre, $p = 0,007$ und 30 vs. $29 \text{ kg}/\text{m}^2$ $p = 0,024$). Unter den Frauen in der Top100-Kohorte gab es signifikant mehr Erstgravida (63 vs. 50, 1%, $p = 0,02$) und Erstgebärende (76,0 vs. 62,8%, $p = 0,013$). Der Anteil an Frauen mit einem Gestationsdiabetes war in der Top100-Kohorte höher als in der Vergleichskohorte (5,0 vs. 1,6%, $p = 0,044$) (► **Tab. 1**).

Bei den fetalen Faktoren zeigten sich signifikante Unterschiede beim Gestationsalter, Geburtsgewicht, APGAR-Werten und bei den arteriellen pH-Werten. Die Schwangerschaftswoche und das Geburtsgewicht war in der Top100-Kohorte höher als in der Vergleichskohorte ($40 + 4$ vs. $40 + 1$ SSW, $p = 0,002$), (3700 vs. 3450 g, $< 0,001$). Die mittleren APGAR-Werte aller 3 Zeitpunkte (1, 5 und 10 Minuten) sowie der arterielle pH (pHa) aus dem NSB waren in der Top100-Kohorte signifikant tiefer als in der Vergleichskohorte ($p < 0,001$) (► **Tab. 1**).

Bei den geburtshilflichen Faktoren gab es in der Top100-Kohorte mehr vaginal-operativen Geburten (53,0 vs. 22,7%) sowie mehr sekundäre Sectiones (10,0 vs. 6,2%). Demgegenüber waren in der Vergleichskohorte mehr Spontangeburt (62,1 vs. 36,0%) und primäre Sectiones (9,0 vs. 1,0%). In der Top100-Kohorte gab es signifikant mehr suspekter oder pathologischer CTGs nach FIGO, sowohl in der EP als auch in der AP (EP: 25,5 vs. 15,7%, $p = 0,023$, AP: 65,6 vs. 40,3%, $p < 0,001$). Die durchschnittliche Dauer der AP war in der Top100-Kohorte länger (107 Minuten versus 73 Minuten, $p < 0,001$) und ein Geburtsstillstand kam mit 25,0 versus 11,6% ($p < 0,001$) häufiger vor als in der Vergleichskohorte. Eine Intervention aufgrund eines suspekten oder pathologischen CTGs war in der Top100-Kohorte häufiger als in der Vergleichskohorte (21,0 versus 9,0%, $p < 0,001$). Das Plazentagewicht war in der Top100-Kohorte signifikant höher (600 vs. 520 g, $p < 0,001$) (► **Tab. 2**).



► **Abb. 1** Der Entscheidungsbaum (conditional inference tree) ist eine anschauliche Variablenselektion und soll sensibilisieren, welche Faktoren die größten signifikanten Assoziationen im Hinblick auf das Outcome (TNC-Zahl > 99. Perzentile) haben. Hierbei wurden alle Faktoren, die unmittelbar vor der NSB Entnahme bekannt sind, mit einbezogen. Für eine Spende, bei der ein Kind vaginal-operativ oder per sekundärer Sectio entbunden wird und über 3780 g wiegt, ist die Chancen der Top100-Kohorte anzugehören am höchsten (38,9%). Für eine Spende nach Spontangeburt oder primärer Sectio, bei der das Kind unter 3415 g wiegt, liegt die Chance in der Top100-Kohorte zu sein unter 1,7%.

Der Entscheidungsbaum bezieht alle Faktoren, die vor der NSB-Entnahme eingeschätzt werden können, mit ein (► **Abb. 1**). Der wichtigste Prädiktor für eine Nabelschnurblutspende mit einer TNC-Zahl aus der Top100-Kohorte ist der Geburtsmodus. Danach spielt das Kindsgewicht eine große Rolle. Für eine Spende, bei der ein Kind vaginal-operativ oder per sekundärer Sectio entbunden wird und über 3780 g wiegt, ist die Chancen der Top100-Kohorte anzugehören am höchsten (38,9%). Bei einem Kindsgewicht kleiner oder gleich 3780 g, aber einem mütterlichen Alter von über 29 Jahre, liegt die Chance bei 25,6%. Für eine Spende nach Spontangeburt oder primärer Sectio, bei der das Kind unter 3415 g wiegt, liegt die Chance in der Top100-Kohorte zu sein bei 1,7% (► **Abb. 1**).

Diskussion

In dieser retrospektiven Datenanalyse wurden peripartale Faktoren analysiert, welche als Prädiktoren für sehr hohen Stammzellgehalt im NSB dienen und damit eine hohe Chance haben, für eine HSZT eingesetzt zu werden. In dieser Studie wurden 100 NSB-Spenden mit der höchsten Stammzellzahl (Surrogatmarker TNC) aus insgesamt 2.299 NSB-Einheiten ausgewählt und analysiert. Verglichen wurden die peripartalen Faktoren mit einer standardisierten Kohorte, die dem Kollektiv entspricht, welches typischerweise für eine NSBS in der Schwangerschaft angefragt wird. Die Vergleichskohorte stammt aus einer Zeit, in der praktisch alle korrekt entnommenen Spenden kryokonserviert wurden. Die Analyse der größten NSB-Einheiten erschien relevant, weil die Höhe der TNC-

Zahl mit der Zeit bis zum Engraftment und dem Erfolg der Transplantation korreliert [12, 13] und eine minimale TNC-Zahl von 3×10^7 kg KG für Transplantationen empfohlen wird (entsprechend 180×10^7 bei einem Erwachsenen mit 60 kg) [14].

Es ist bekannt, dass Faktoren von Mutter und Kind sowie der Geburtsverlauf die Stammzellzahlen im Nabelschnurblut beeinflussen [9, 10, 15]. Die Betreuung der Gebärenden unter der Geburt ist nur von medizinischen Gesichtspunkten abhängig und wird durch die geplante Nabelschnurblutspende weder modifiziert oder beeinflusst. In unserer Studie konnten wir zeigen, dass es mehrere Faktoren gibt, die prädiktiv für eine Spende mit sehr hoher TNC-Zahl sind. Dabei ist eine vaginal-operative Entbindung und eine sekundäre Sectio für den Stammzellgehalt günstig. Über den Zusammenhang von Geburtsmodus und TNC-Zahl sind in der Literatur widersprüchliche Angaben zu finden. Die Widersprüche lassen sich am ehesten durch unterschiedlich detaillierte Angaben zum Geburtsmodus erklären. Während einige Studien eine höhere TNC-Zahl bei vaginalen Geburten im Vergleich zu Sectiones berichten [10, 16, 17], hatten die vorliegende Studie und Vorstudien [9, 15] die Modi detaillierter betrachtet. Im Gegensatz zu unserer Vorstudie wurden hier nicht nur pränatal abschätzbare Faktoren betrachtet, sondern alle Variablen miteinbezogen, die zum Zeitpunkt der Entnahme des NSBs bekannt sind (z. B. Geburtsmodus). Die Vorstudien hatten das Kriterium für eine Einlagerung des NSBs in der NSB-Bank zum Ziel (TNC-Zahl $> 150 \times 10^7$). In der aktuellen Analyse ging es darum herauszufinden, ob es prädisponierende Faktoren gibt, bei denen man mit einer deutlich größeren NSBS-Spende (TNC > 99. Perzentile) rechnen

► **Tab. 1** Deskriptive Statistik aller maternalen und neonatalen Faktoren der Top100-Kohorte und der Vergleichskohorte. Metrische oder ordinale Daten werden als Mittelwert (Standardabweichung) oder Median (Min, Max) angegeben. Bei kategoriellen Daten wurde die Anzahl in n und der Anteil in % angegeben.

	Vergleichskohorte n= 731		Top100-Kohorte n= 100		p-Wert	n 831
Volumen (ml)	124	(21,4)	179	(28,6)	<0,001	830
Total nucleated cells (10 ⁷)	112	(44,4)	303	(40,8)	<0,001	831
CD 34 + (10 ⁶)	3,35	(2,79)	11.2	(7.06)	<0,001	830
Maternale Faktoren						
Mütterliches Alter (Jahre)	30	(5,36)	32	(5,17)	0,007	831
BMI vor SS (kg/m ²)	23	(4,13)	23	(3,86)	0,236	784
BMI bei Aufnahme (kg/m ²)	29	(4,50)	30	(3,84)	0,024	797
Gravidität					0,020	831
G1	366	50,1%	63	63,0%		
>G1	365	49,9%	37	37,0%		
Parität					0,013	831
P1	459	62,8%	76	76,0%		
>P1	272	37,2%	24	24,0%		
VSBS					0,652	830
Nein	594	81,3%	78	78,8%		
Ja	137	18,7%	21	21,2%		
Präexistenter Diabetes					1,000	829
Nein	728	9,99%	100	100%		
Ja	1	0,1%	0	0%		
Gestationsdiabetes					0,044	829
Nein	717	98,4%	95	95%		
Ja	12	1,6%	5	5%		
Neonatale Faktoren						
Geschlecht					0,091	831
Männlich	354	48,4%	58	58,0%		
Weiblich	377	51,6%	42	42,0%		
Schwangerschaftswoche	40 + 1	(33 + 2–42 + 1)	40 + 4	(36 + 4–42 + 1)	0,002	831
Geburtsgewicht (g)	3450	(2170–4990)	3700	(2750–4630)	<0,001	830
APGAR Score						732
1 min.	8	(1,41)	7	(1,84)	<0,001	
5 min.	10	(0,81)	9	(1,04)	<0,001	831
10 min.	10	(0,37)	10	(0,39)	<0,001	831
Arterieller Nabelschnur pH					<0,001	732
>7,19	498	78,2%	56	58,9%		
7,15–7,19	79	12,4%	24	25,3%		
<7,15	60	9,4%	15	15,8%		
Venöser Nabelschnur pH					0,064	814
>7,19	696	96,9%	89	92,7%		
7,15–7,19	15	2,1%	5	5,2%		
<7,15	7	1,0%	2	2,1%		

kann. Page et. al untersuchte den Zusammenhang zwischen vaginaler Geburt und Sectio caesarea und konnte zeigen, dass eine vaginale Geburt zu einer höheren TNC-Zahl im Vergleich zu Sectio caesarea führt [18]. Ob vaginal-operative Entbindungen inkludiert waren, bleibt unklar. Zudem wurde hier nicht zwischen primärer Sectio cae-

sarea und sekundärer Sectio caesarea unterschieden. Wir konnten in dieser Studie und in Voruntersuchungen [9, 15] zeigen, dass der Anteil an sekundären Sectiones und vaginal-operativen Geburten in der Top100-Kohorte höher und signifikant unterschiedlich war. Dass fetaler Stress unter der Geburt mit einer höheren TNC-Zahl assozi-

► **Tab. 2** Deskriptive Statistik aller geburtshilflicher Faktoren der Top100-Kohorte und der Vergleichskohorte. Metrische oder ordinale Daten werden als Mittelwert (Standardabweichung) oder Median (Min, Max) angegeben. Bei kategoriellen Daten wurde die Anzahl in n und der Anteil in % angegeben. Ein p-Wert < 0,05 wurde als signifikant definiert.

Geburtshilfliche Faktoren	Vergleichskohorte		Top100-Kohorte		p-Wert	n
	n = 731		n = 100			
Geburtsmodus					<0,001	831
Spontangeburt	454	62,1%	36	36,0%		
Vaginal-operative Geburt	166	22,7%	53	53,0%		
Primäre Sectio caesarea	66	9,0%	1	1,0%		
Sekundäre Sectio caesarea	45	6,2%	10	10,0%		
Plazentagewicht (g)	520	(200–870)	600	(385–1020)	<0,001	500
CTG (FIGO) in der Eröffnungsphase					0,023	766
Normal	563	84,3%	73	74,5%		
Suspekt/pathologisch	105	15,7%	25	25,5%		
CTG (FIGO) in der Austreibungsphase					<0,001	726
Normal	378	59,7%	32	34,4%		
Suspekt/pathologisch	255	40,3%	61	65,6%		
Indikation für assistierte Geburten					<0,001	831
Spontangeburt	454	62,1%	36	36,0%		
Geburtsstillstand	85	11,6%	25	25,0%		
Suspektes/pathologisches CTG	66	9,0%	21	21,0%		
Kombination Geburtsstillstand und Suspektes/pathologisches CTG	60	8,2%	17	17,0%		
Primärer Sectio caesarea	66	9,0%	1	1,0%		
Dauer Eröffnungsphase (min.)	152	(186)	161	(207)	0,656	753
Dauer Austreibungsphase (min.)	73	(77)	107	(84)	<0,001	724
Dauer der PDA (min.)	275	(212)	231	(228)	0,073	509
Dauer der Oxytocingabe (min.)	191	(195)	220	(205)	0,209	579
Maximale Oxytocindosis (ml/h)	39	(45)	48	(45,7)	0,086	561

iert ist, zeigt sich bei der Indikation zur operativen Entbindung wegen pathologischem CTG (21 % in der Top100-Kohorte versus 9 % in der Vergleichskohorte) sowie bei dem Anteil der Kinder, die ein suspektes oder pathologisches CTG in der AP hatten (65,6 % in der Top100-Kohorte versus 40,3 % in der Vergleichskohorte). Ebenso sind die APGAR- und arteriellen pH-Werte in der Top100-Kohorte tiefer als in der Vergleichskohorte (► **Tab. 1, 2**). Wie in anderen Studien auch [19], korreliert das Kindsgewicht mit der TNC-Zahl und spielt nach dem Geburtsmodus im Entscheidungsbaum, sowohl in der Gruppe der Spontangeburt als auch in der Gruppe der Sectiones und vaginal-operativen Geburten, eine Rolle. Der Entscheidungsbaum soll Geburtshelfer sensibilisieren Situationen zu erkennen, in denen sich die NSBS-Entnahme besonders lohnt. Liegt bei einer Spontangeburt das Kindsgewicht unter 3415 g, kann praktisch nicht damit gerechnet werden, dass die TNC-Zahl, die der Top100-Kohorte erreicht. (► **Abb. 1**). Wenn hingegen eine sekundäre Sectio caesarea oder eine vaginal-operative Entbindung durchgeführt wird und das Kind über 3780 g wiegt, liegt die Chance, eine TNC-Zahl aus der Top100-Kohorte zu erreichen, bei 38,9% (► **Abb. 1**).

Das mütterliche Alter scheint als Faktor in einer selektierten Untergruppe, bei vaginal-operativer Entbindung von Kindern unter

3780 g eine Rolle zu spielen. Hier erhöht sich die Chance, eine sehr große Spende zu erreichen von 4,9 auf 25,6%, wenn die Mutter über 29 Jahre alt ist (► **Abb. 1**). Zu Korrelation von TNC und mütterlichem Alter existieren in der Literatur widersprüchliche Daten. Im Gegensatz zu uns fanden Ballen et al. eine negative Korrelation zwischen maternalem Alter und TNC [20]. Anderen Studien wiederum unterstützen hier unsere Ergebnisse der Variablenselektion. Es konnte beispielsweise gezeigt werden, dass die TNC-Zahl des NSB von Müttern zwischen 30–34 signifikant höher ist als bei Müttern zwischen 20–24 [21] und das Volumen von NSBS bei Frauen unter 30, im Vergleich zu Frauen über 30 Jahren, erhöht ist [22]. Der biologische bzw. physiologische Mechanismus dieses Phänomens ist unbekannt.

In Hinblick auf das plazentare Gewicht zeigte sich in bisherigen Studien zwar eine Korrelation von der plazentaren Größe und dem Volumen, aber nicht mit der TNC-Zahl [19]. Für die analysierte Top100-Kohorte der größten 100 Einheiten in unserem Register ist jetzt das plazentare Gewicht signifikant unterschiedlich gegenüber der Vergleichskohorte (600 g in der Top100-Kohorte versus 520 g in der Vergleichskohorte) und könnte damit im Gegensatz zu den anderen peripartalen Faktoren nur in der Gruppe der hohen TNC-

Zahlen über der 99. Perzentile relevant sein. Da das plazentare Gewicht oder Volumen üblicherweise nicht vor der Geburt ermittelt wird, eignet sich dieser Faktor allerdings klinisch nicht in der Spenderselektion. Neue sonographische Methoden mit einer plazentaren Volumenanalyse wären technisch durchführbar, werden aber im Alltag nicht in standardisierter Form verwendet.

FAZIT

Nur etwa jede fünfte NSBS enthält genug Stammzellen, um für eine Transplantation bei einem erkrankten Kind oder Erwachsenen verwendet zu werden. Bei einer NSBS sollte versucht werden, möglichst große Volumina zu erreichen. In der Analyse der größten 100 NSBS der Bank wurden peripartale Faktoren herausgearbeitet, die eine sehr große TNC-Zahl begünstigen. Hierzu gehören, wie im Entscheidungsbaum veranschaulicht, vor allem vaginal-operative Entbindungen und sekundären Sectiones. Es ist also gerade der pathologische Geburtsverlauf, der die Chancen für eine NSBS mit hohen TNC-Zahlen erhöht. Sobald Mutter und Kind versorgt sind, lohnt es sich gerade in diesen Fällen, an die Entnahme von NSB zu denken.

Danksagung

The authors thank the collaborators at “Stammzelllabor Universitätsspital Basel” for their assistance in data collection and their administrative support throughout the duration of the study. We also thank the midwives and physicians participating in recruitment of patients and collection of cord blood for this study.

Interessenkonflikt

Die Autorinnen/Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- [1] Broxmeyer HE, Douglas GW, Hangoc G et al. Human umbilical cord blood as a potential source of transplantable hematopoietic stem/progenitor cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86: 3828–3832. doi:10.1073/pnas.86.10.3828
- [2] Snowden JA, Saccardi R, Allez M et al. Haematopoietic SCT in severe autoimmune diseases: updated guidelines of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2012; 47: 770–790. doi:10.1038/bmt.2011.185
- [3] Passweg JR, Baldomero H, Bader P et al. Hematopoietic stem cell transplantation in Europe 2014: more than 40 000 transplants annually. *Bone Marrow Transplant* 2016; 51: 786–792. doi:10.1038/bmt.2016.20
- [4] Passweg JR, Baldomero H, Bader P et al. Use of haploidentical stem cell transplantation continues to increase: the 2015 European Society for Blood and Marrow Transplant activity survey report. *Bone Marrow Transplant* 2017; 52: 811–817. doi:10.1038/bmt.2017.34
- [5] Michael Boo JD, President W. 2015–2016. WMDA Activities Report 2016 World Marrow Donor Association 2016
- [6] Gluckman E. Milestones in umbilical cord blood transplantation. *Blood Rev* 2011; 25: 255–259. doi:10.1016/j.blre.2011.06.003
- [7] Laughlin MJ, Eapen M, Rubinstein P et al. Outcomes after Transplantation of cord blood or bone marrow from unrelated donors in adults with leukemia. *N Engl J Med* 2004; 25: 351. 2265–2275. doi:10.1056/NEJMoa041276
- [8] Mazzocchetti D, Berti AM, Sartini R et al. Total nucleated cells as a sole predictor of distinct targets of hematopoietic potential (CD34+ cells) in cord blood units: The results of a large series analysis in autologous cord blood units. *Transfusion* 2014; 54: 1256–1262. doi:10.1111/trf.12458
- [9] Manegold-Brauer G, Borner B, Bucher C et al. A prenatal prediction model for total nucleated cell count increases the efficacy of umbilical cord blood banking. *Transfusion* 2014; 54: 2946–2952. doi:10.1111/trf.12676
- [10] Page KM, Mendizabal A, Betz-Stablein B et al. Optimizing donor selection for public cord blood banking: influence of maternal, infant, and collection characteristics on cord blood unit quality. *Transfusion* 2014; 54: 340–352. doi:10.1111/trf.12257
- [11] Hothorn T, Hornik K, Zeileis A. Unbiased Recursive Partitioning: A Conditional Inference Framework. *J Comput Graph Stat* 2006; 651–674. doi:10.1198/106186006X133933
- [12] Barker JN, Scaradavou A, Stevens CE. Combined effect of total nucleated cell dose and HLA match on transplantation outcome in 1061 cord blood recipients with hematologic malignancies. *Blood* 2010; 115: 1843–1849. doi:10.1182/blood-2009-07-231068
- [13] Barker JN, Byam C, Scaradavou A. How I treat: the selection and acquisition of unrelated cord blood grafts. *Blood* 2011; 117: 2332–2339. doi:10.1182/blood-2010-04-280966
- [14] Hough R, Danby R, Russell N et al. Recommendations for a standard UK approach to incorporating umbilical cord blood into clinical transplantation practice: an update on cord blood unit selection, donor selection algorithms and conditioning protocols. *Br J Haematol* 2016; 172: 360–370. doi:10.1111/bjh.13802
- [15] Manegold G, Meyer-Monard S, Tichelli A et al. Cesarean section due to fetal distress increases the number of stem cells in umbilical cord blood. *Transfusion* 2008; 48: 871–876. doi:10.1111/j.1537-2995.2007.01617.x
- [16] Wu S, Xie G, Wu J et al. Influence of maternal, infant, and collection characteristics on high-quality cord blood units in Guangzhou Cord Blood Bank. *Transfusion* 2015; 55: 2158–2167. doi:10.1111/trf.13126
- [17] Aroviita P, Teramo K, Hiilesmaa V et al. Cord blood hematopoietic progenitor cell concentration and infant sex. *Transfusion* 2005; 45: 613–621. doi:10.1111/j.0041-1132.2005.04268.x
- [18] Page KM, Zhang L, Mendizabal A et al. The Cord Blood Apgar: a novel scoring system to optimize selection of banked cord blood grafts for transplantation (CME). *Transfusion* 2012; 52: 272–283. doi:10.1111/j.1537-2995.2011.03278.x
- [19] Faivre L, Couzin C, Boucher H et al. Associated factors of umbilical cord blood collection quality. *Transfusion* 2018; 58: 520–531. doi:10.1111/trf.14447
- [20] Ballen KK, Wilson M, Wu J et al. Bigger is better: maternal and neonatal predictors of hematopoietic potential of umbilical cord blood units. *Bone Marrow Transplant* 2001; 27: 7–14. doi:10.1038/sj.bmt.1702729
- [21] Omori A, Hirai M, Chiba T et al. Quality-assessments of characteristics of placental/umbilical cord blood associated with maternal age- and parity-related factor. *Transfus Apher Sci* 2012; 46: 7–13. doi:10.1016/j.transci.2011.10.030
- [22] Valéria Santos S, Marti L, Ribeiro AAF et al. A cross-sectional study of umbilical cord blood donor profiles and their influence on umbilical cord blood collection in a Brazilian hospital. *Cytotherapy* 2011; 13: 1120–1127. doi:10.3109/14653249.2011.598145