



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Out for blood: causal inference in clinical transfusion research

Valk, S.J.

Citation

Valk, S. J. (2024, February 1). *Out for blood: causal inference in clinical transfusion research*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3715528>

Version: Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/3715528>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Nederlandse samenvatting

Al sinds 1667, zijn kenmerken van bloedproducten en hun relatie met klinische uitkomsten een onderwerp van discussie. Men was bijvoorbeeld in de veronderstelling dat de transfusie van bloed afkomstig van “makke” lammetjes psychiatrische aandoeningen kon genezen.¹ Recent is het transfunderen van 'jong bloed' voor commercieel gebruik in de media besproken, met als doel de ontvanger te verjongen.² Het is duidelijk dat deze therapieën niet op betrouwbaar bewijs gebaseerd zijn, oftewel, deze therapieën zijn niet *'evidence-based'*. Gedegen klinisch transfusieonderzoek houdt zich bezig met de beantwoording van klinisch relevante vragen over bloedproducten met behulp van solide onderzoeksmethoden, waardoor een oorzaak-gevolg relatie kan worden aangetoond.

Het onderzoek in dit proefschrift heeft als doel verschillende vraagstukken over de kenmerken van bloedproducten op te helderen, door middel van gedegen epidemiologische methoden. Klinisch transfusieonderzoek in verschillende vormen en studie designs vormt het centrale thema van dit proefschrift. Observatieel onderzoek, dat wil zeggen, onderzoek met gegevens die verzameld zijn uit de klinische praktijk en niet uit een gerandomiseerd onderzoek met controlegroep (Engels: *randomized controlled trial*, RCT), is een belangrijk onderdeel van klinisch transfusieonderzoek en vormt het hart van dit proefschrift. Nieuwe ontwikkelingen op het gebied van observationeel studie-design die relevant zijn voor toekomstige studies worden daarnaast uitgebreid behandeld, inclusief een praktische handleiding voor het toepassen van zogenaamde g-methoden voor gebruik met observationele transfusiegegevens.

In Hoofdstuk 1 worden de verschillende hoofdstukken geïntroduceerd en wordt de achtergrond van het onderzoek beschreven. Het hoofdstuk bestaat uit twee delen: een algemene inleiding, en de doelstelling en het overzicht van het proefschrift.

Hoofdstuk 2 bevat een beschrijvend overzicht van het onderzoek naar de associatie tussen het geslacht van de bloeddonor en de mortaliteit van de patiënt. In 2017 toonde onze onderzoeksgroep als eerste aan dat blootstelling aan bloedproducten van vrouwelijke donoren die ooit zwanger waren geweest, geassocieerd was met mortaliteit bij mannelijke patiënten tussen 18 en 50 jaar, met een hazard ratio (HR) van 1.43 (95% betrouwbaarheidsinterval (BI) 1.13-1.82).³ Dit onderzoek was gebaseerd op meerdere studies die een associatie lieten zien tussen het vrouwelijke geslacht van de donor en mortaliteit bij mannelijke patiënten, een bevinding die niet kon worden verklaard en tot vragen leidde in de transfu-

siewetenschap.⁴ Echter, de associatie tussen zwangerschappen van de donor en mortaliteit werd niet waargenomen in een grote observationele cohortstudie in Zweden, Denemarken en de Verenigde Staten⁵, en het was onduidelijk wat het biologische mechanisme zou kunnen zijn dat deze associaties veroorzaakte. Dit hoofdstuk brengt het beschikbare bewijsmateriaal tot aan de datum van publicatie over het geslacht van de donor en mortaliteit van de patiënt samen, evalueert de verschillende biologische mechanismen die ten grondslag kunnen liggen aan de epidemiologische associaties, en stelt dat de overdracht van donorcellen specifiek voor mannelijk DNA (d.w.z. *HY-antigenen*) de meest waarschijnlijke verklaring is voor deze associaties in klinisch transfusieonderzoek.

In Hoofdstuk 3 hebben we onderzocht hoe de bewaarduur van transfusies samenhangt met kenmerken van de donor, in een groot cohort van ontvangers van bloedtransfusies in Nederland. Bewaarduur van bloedproducten is een potentiële factor die de effectiviteit en veiligheid van transfusies kan beïnvloeden, maar het bewijs is tegenstrijdig, waarbij studies zowel positieve als negatieve associaties laten zien tussen de bewaarduur van rode bloedcellen en klinische uitkomsten. Niettemin kan een klein potentieel schadelijk effect van 'verse' bloedtransfusies niet worden uitgesloten en lijkt dit waarschijnlijker dan een positief effect, op basis van bewijs uit RCTs.⁶ In dit hoofdstuk hebben we onderzocht of de bewaarduur een rol speelt bij het modifieren van het effect van het geslacht en de zwangerschapsgeschiedenis van de donor. Hoewel er aanvankelijk gebruik werd gemaakt van een groot cohort, waren de subgroepen klein vanwege de praktijk van verdeling van bloedproducten op basis van het "first in, first out"-mechanisme. Dit betekende dat de in latere hoofdstukken van dit proefschrift beschreven methoden (d.w.z. g-methoden) niet konden worden toegepast, en de vraag of bewaarduur een rol speelt bij het effect van donorgeslacht en zwangerschapsgeschiedenis op mortaliteit blijft onvoldoende beantwoord. Dit hoofdstuk geeft echter wel een eerste voorzichtige aanwijzing dat een negatief effect waarschijnlijker is bij bloedtransfusies van ooit-zwangere donoren, die kort werden bewaard.

Hoofdstuk 4 bevat het eerste deel van de serie systematische reviews over convalescent plasma en hyperimmuun immunoglobuline voor mensen met COVID-19. Het onderzoek werd uitgevoerd tijdens de vroege stadia van de COVID-19-pandemie in 2020 en volgde de methodologie van Cochrane Rapid Reviews. De kwaliteit van de geïncludeerde studies in deze review was onvoldoende om sterke conclusies te kunnen trekken. Meer recente versies van deze review hebben kunnen aantonen dat convalescent plasma niet effectief is voor mensen die in het ziekenhuis zijn opgenomen met COVID-19⁷. Snel bijgewerkte reviews worden gepubliceerd om besluitvorming in de gezondheidszorg te ondersteunen.

In Hoofdstuk 5 presenteren we de resultaten van een grote observationele cohortstudie van ontvangers van een eerste bloedtransfusie in Nederland: de MATER-studie ("Mortality After Transfusion of Ever-pregnant donor Red blood cells"). Zoals we zorgvuldig hebben beschreven, zijn g-methoden die voor deze analyse zijn gebruikt in staat te corrigeren voor factoren die anders een causale interpretatie van de associatie tussen zwangerschappen van de donor en mortaliteit belemmeren.⁸ De resultaten bevestigen dat mannelijke patiënten van 18 tot 50 jaar een verhoogd risico op mortaliteit hebben na transfusie van bloed van ooit-zwangere donoren, met een hazard ratio van 1.81 (95% BI 1.31-2.51). We zagen dat dit niet werd verklaard door het geslacht van het nageslacht, waarvan we vermoedden dat dit een rol zou kunnen spelen door de onbedoelde overdracht van donorcellen die gericht zijn tegen HY-antigenen, na blootstelling aan vrouwelijke donoren met zonen.⁴ In conclusie: we hebben deze onderzoeksvraag uitgebreid onderzocht en gevonden dat het risico op mortaliteit na blootstelling aan ooit-zwangere donoren nog steeds aanwezig is in een nieuw cohort van transfusie-ontvangers.

Hoofdstuk 6 behandelt de ontwikkeling van een methode om de associatie tussen kenmerken van bloedproducten en patiëntuitkomsten te bestuderen, wanneer de productkenmerken geassocieerd zijn met de toename van het hemoglobinegehalte na transfusies. Deze methodologie, *inverse-probability weighted* marginale structurele modellen, valt onder de groep g-methoden. Naast een uitgebreide beoordeling van de gebruikte methoden in eerdere onderzoeken, de toepassing van een drietal methoden op een grote transfusiedataset en een visuele toelichting van de epidemiologische concepten die van toepassing zijn op dit onderzoek, bevat het hoofdstuk een gedetailleerde handleiding inclusief R-code en toegang tot een voorbeelddataset.

Hoofdstuk 7 bevat een samenvatting van het beschreven bewijs in dit proefschrift, hoe deze bevindingen aansluiten bij de meest recente literatuur en een bespreking van de implicaties voor toekomstig onderzoek naar deze onderwerpen.

In dit proefschrift hebben we een breed scala aan onderwerpen behandeld op het gebied van klinisch transfusieonderzoek, op het snijvlak van klinisch en fundamenteel onderzoek. Het onderzoek is uitgevoerd met behulp van geavanceerde epidemiologische methoden, grote cohorten van patiënt- en transfusiegegevens en kritische beoordeling van aannames die ten grondslag liggen aan het beschreven onderzoek.

Referenties

1. King E. An account of the experiment of transfusion, practised upon a man in London. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London*. 1667;2(30):557-559.
2. Corbyn Z. Could 'young' blood stop us getting old? Guardian News and Media. Accessed April 6, 2023. <https://www.theguardian.com/society/2020/feb/02/could-young-blood-stop-us-getting-old-transfusions-experiments-mice-plasma>
3. Caram-Deelder C, Kreuger AL, Evers D, et al. Association of Blood Transfusion From Female Donors With and Without a History of Pregnancy With Mortality Among Male and Female Transfusion Recipients. *Jama*. Oct 17 2017;318(15):1471-1478. doi:10.1001/jama.2017.14825
4. Valk SJ, Caram-Deelder C, Zwaginga JJ, van der Bom JG, Middelburg RA. Donor sex and recipient outcomes. *ISBT Science Series*. 2019;doi:10.1111/voxs.12528
5. Edgren G, Murphy EL, Brambilla DJ, et al. Association of Blood Donor Sex and Prior Pregnancy With Mortality Among Red Blood Cell Transfusion Recipients. *Jama*. Jun 11 2019;321(22):2183-2192. doi:10.1001/jama.2019.7084
6. McQuilten ZK, French CJ, Nichol A, Higgins A, Cooper DJ. Effect of age of red cells for transfusion on patient outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Transfusion Medicine Reviews*. 2018/04/01/ 2018;32(2):77-88. doi:<https://doi.org/10.1016/j.tmr.2018.02.002>
7. Iannizzi C, Chai KL, Piechotta V, et al. Convalescent plasma for people with COVID-19: a living systematic review. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2023;(2)
8. Zhao J, Sjölander A, Edgren G. Mortality Among Patients Undergoing Blood Transfusion in Relation to Donor Sex and Parity: A Natural Experiment. *JAMA Internal Medicine*. 2022;182(7):747-756. doi:10.1001/jamainternmed.2022.2115

List of publications

1. Valk SJ, Caram-Deelder C, Zwaginga JJ, van der Bom JG, Middelburg RA (2019) "Donor sex and recipient outcomes." ISBT Science Series.
2. Valk SJ, Piechotta V, Kimber C, Chai KL, Monsef I, Doree C, Wood EM, Lamikanra AA, Roberts DJ, McQuilten Z et al. Convalescent plasma and hyperimmune immunoglobulin to prevent infection with SARSCoV-2. *Cochrane Database Syst Rev* 2021, Issue 1. Art. No.: CD013802.
3. Valk SJ, Caram-Deelder C, Evers D, de Vooght KMK, van de Kerkhof D, Wondergem MJ, Péuédiaux NCV, Hudig F, Zwaginga JJ, de Korte D, van de Wating LMG, Middelburg RA, van der Bom JG (2023) "Donor pregnancies and transfusion recipient mortality: a role for red blood cell storage?" (under review)
4. Valk SJ, Caram-Deelder C, Groenwold RHH, Evers D, de Vooght KMK, van de Kerkhof D, Wondergem MJ, Péuédiaux NCV, Hudig F, Zwaginga JJ, Middelburg RA, van der Bom JG (2023) "Transfusion of ever-pregnant donor red blood cells and mortality of male patients" (under review)
5. Valk SJ, Caram-Deelder C, Groenwold RHH, van der Bom JG (2023) "Clinical transfusion-outcomes research: A practical guide" (in preparation)
6. So-Osman C & Valk SJ (2022). "High-dose immunoglobulins from convalescent donors for patients hospitalised with COVID-19." *Lancet* 399(10324): 497-499.
7. So-Osman C, Bruggeman CY, Valk SJ, te Boekhorst PAW (2021) "Antistofgerelateerde behandelingen voor covid-19 bij hematologiepatiënten: een update" *NTVH* 4, June 2021.
8. Kimber C, Valk SJ, Chai KL, Piechotta V, Iannizzi C, Monsef I, Wood EM, Lamikanra AA, Roberts DJ, McQuilten Z et al. (2023). "Hyperimmune immunoglobulin for people with COVID-19." *Cochrane Database Syst Rev* 1(1): Cd015167.
9. Chai KL, Valk SJ, Piechotta V, Kimber C, Monsef I, Doree C, Wood EM, Lamikanra AA, Roberts DJ, McQuilten Z et al. (2020). "Convalescent plasma or hyperimmune immunoglobulin for people with COVID-19: a living systematic review." *Cochrane Database Syst Rev* 10: Cd013600.
10. Iannizzi C, Chai KL, Piechotta V, Valk SJ, Kimber C, Monsef I, Wood EM, Lamikanra AA, Roberts DJ, McQuilten Z et al. Convalescent plasma for people with COVID-19: a living systematic review. *Cochrane Database Syst Rev* 2023, Issue 2. Art. No.: CD013600. DOI: 10.1002/14651858.CD013600.pub5. Accessed 17 July 2023.
11. Kimber C, Lamikanra AA, Geneen LJ, Sandercock J, Doré C, Valk SJ, Estcourt LJ. (2023). "A systematic review of the safety and efficacy of convalescent plasma or immunoglobulin treatment for people with severe respiratory viral infections due to coronaviruses or influenza." *Transfus Med* 33(1): 26-38.
12. Kreuzberger N, Hirsch C, Chai KL, Tomlinson E, Khosravi Z, Popp M, Neidhardt M, Piechotta V, Salomon S, Valk SJ et al. (2021). "SARS-CoV-2-neutralising monoclonal antibodies for treatment of COVID-19." *Cochrane Database Syst Rev* 9(9): Cd013825.
13. Piechotta V, Chai KL, Valk SJ, Doree C, Monsef I, Wood EM, Lamikanra A, Kimber C, McQuilten Z, So-Osman C et al. (2020). "Convalescent plasma or hyperimmune immunoglobulin for people with COVID-19: a living systematic review." *Cochrane Database Syst Rev* 7(7): Cd013600.
14. Piechotta V, Iannizzi C, Chai KL, Valk SJ, Kimber C, Dorando E, Monsef I, Wood EM, Lamikanra AA, Roberts DJ et al. (2021). "Convalescent plasma or hyperimmune immunoglobulin for people with COVID-19: a living systematic review." *Cochrane Database Syst Rev* 5(5): Cd013600.

