Rätt blod till rätt patient!
Vad betyder givaren egentligen?

Gustaf Edgren MD PhD
Associate professor of epidemiology
Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden

Upplägg

- SCANDAT bakgrund
- Rätt blod till rätt patient?
- Är alla enheter lika eller är visa mer lika än andra?
  - Ungt blod, någon?
  - Påverkar givarens demografi labbförändringar hos patienten?
  - Påverkar givarens demografi vitalparametrar hos (intensivvårdade) patienter?
- Framtidsplaner?
- Oh, and one more thing…

THE JOURNAL OF AABB

transfusion.org

TRANSFUSION

ORIGINAL RESEARCH | Open Access

The Swedish Scandinavian donations and transfusions database (SCANDAT3-S) – 50 years of donor and recipient follow-up

Jingcheng Zhao, Klaus Rostgaard, Henrik Hjalgrim, Gustaf Edgren

First published: 21 August 2020 | https://doi.org/10.1111/trf.16027

Funding information: Karolinska Institutet; Region Stockholm; Vetenskapsrådet, Grant/Award Number: 2017-01954; The creation of the SCANDAT database and the conduct of this study was made possible by a grant to Dr Edgren from Swedish Research Council, Grant/Award Number: 2017-01954; Dr Edgren is supported by Region Stockholm (clinical research appointment). Dr Zhao is supported by the Clinical Scientist Training Program and the Research Internship Program, both at Karolinska Institutet.

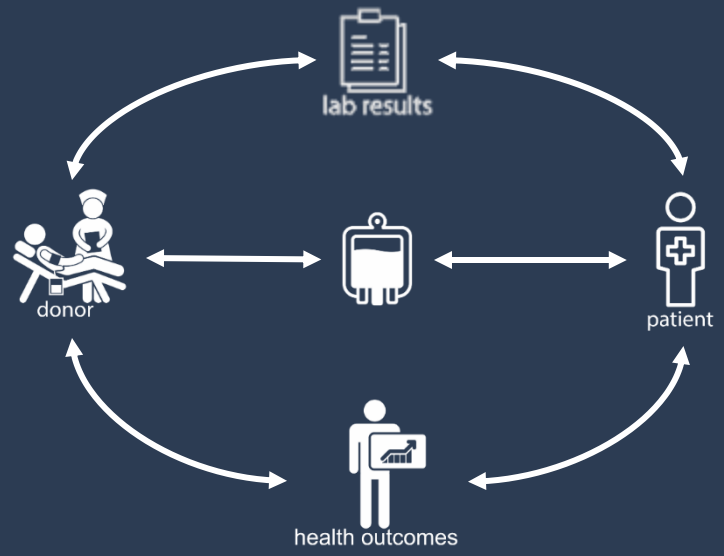
Abstract

Background

The two previous versions of the Scandinavian donations and transfusions (SCANDAT) databases, encompassing data on blood donors, blood components, transfusions, and transfused patients linked to national health registers in Sweden and Denmark up until 2012, have been used to study donor health, disease transmission, the role of donor characteristics, and more.

The SCANDAT database

- The SCANDAT (Scandinavian Donations and Transfusions) databases are a series of databases, compiling all electronic data on blood donations and transfusions in Sweden and Denmark
- Bi-nationally (nearly) complete since mid-late 1990's
- 1.5 million blood donors, with 28 million person-years of follow-up
- 2 million transfused patients, with 13.6 million person-years of follow-up
- > 400 million laboratory test results
- Fourth update ongoing, will result in 55 years coverage



~~Rätt blodgrupp~~

Rätt indikation

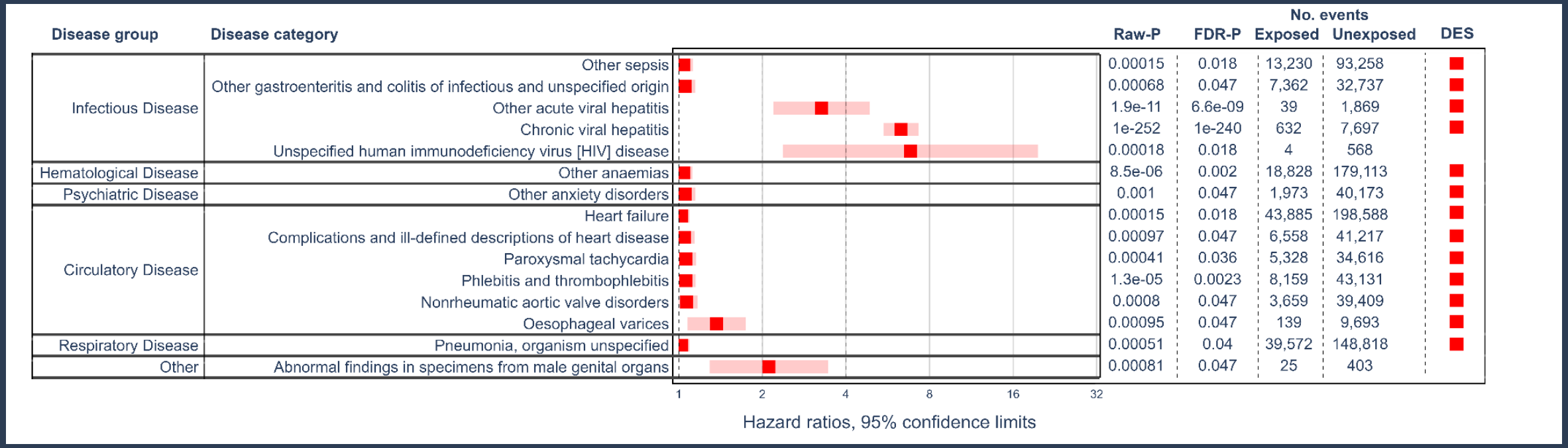
Vad innebär rätt blod till rätt patient?

Ingen blodsmitta

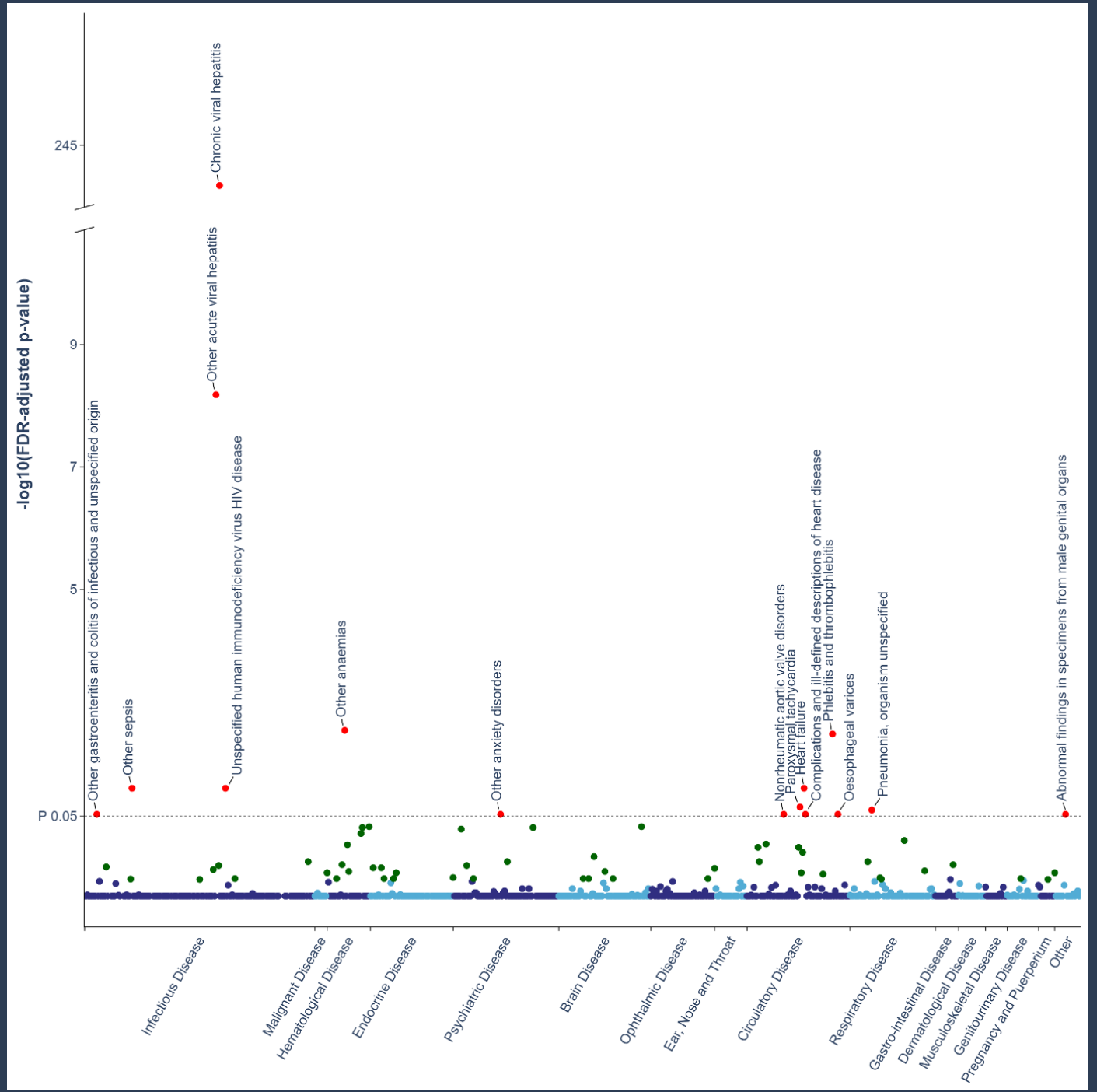
Rätt givare (?)

Dahlén T, Lancet Dig Health, 2024

1. Vad smittar egentligen?

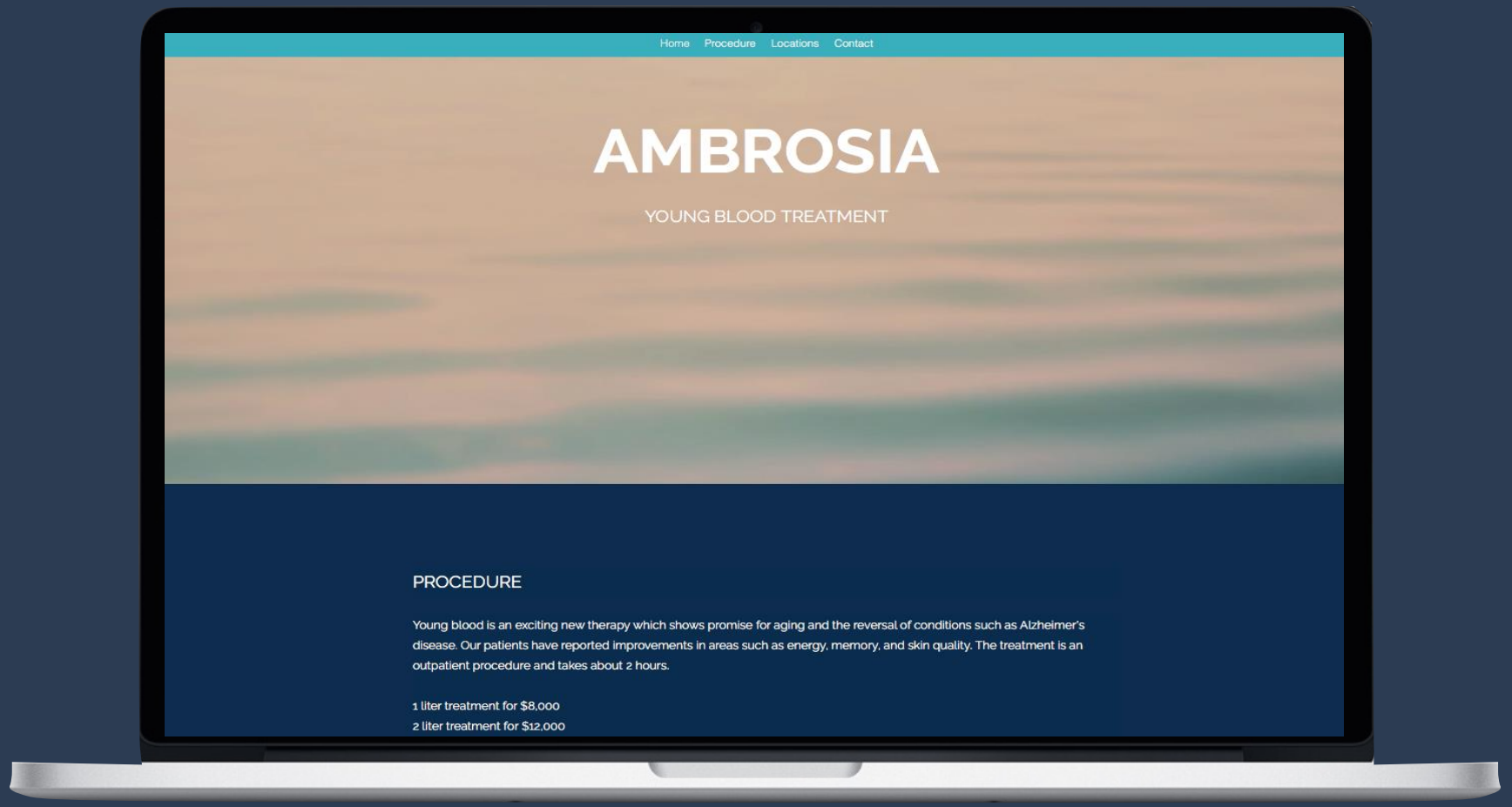


Dahlén T, Lancet Dig Health, 2024

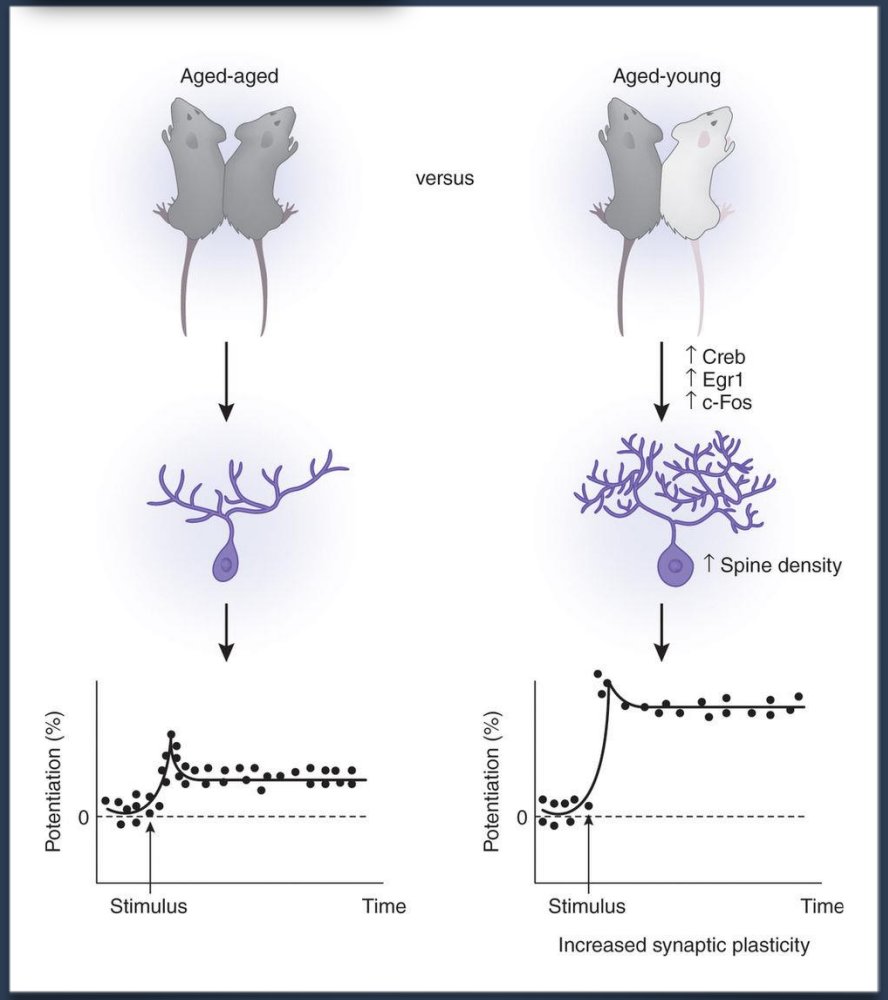


2. Är unga blodgivare ungdomens källa?

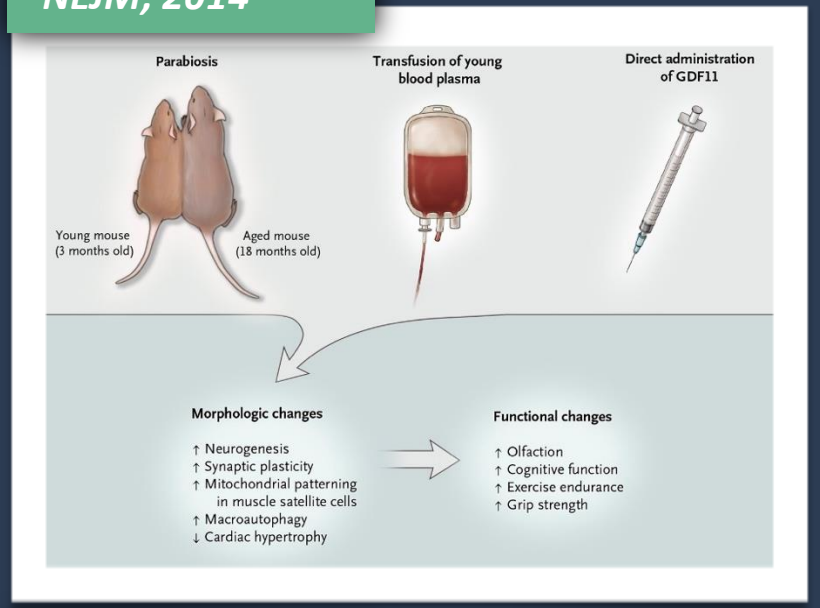
… eller, varför är det enkla så svårt ibland?



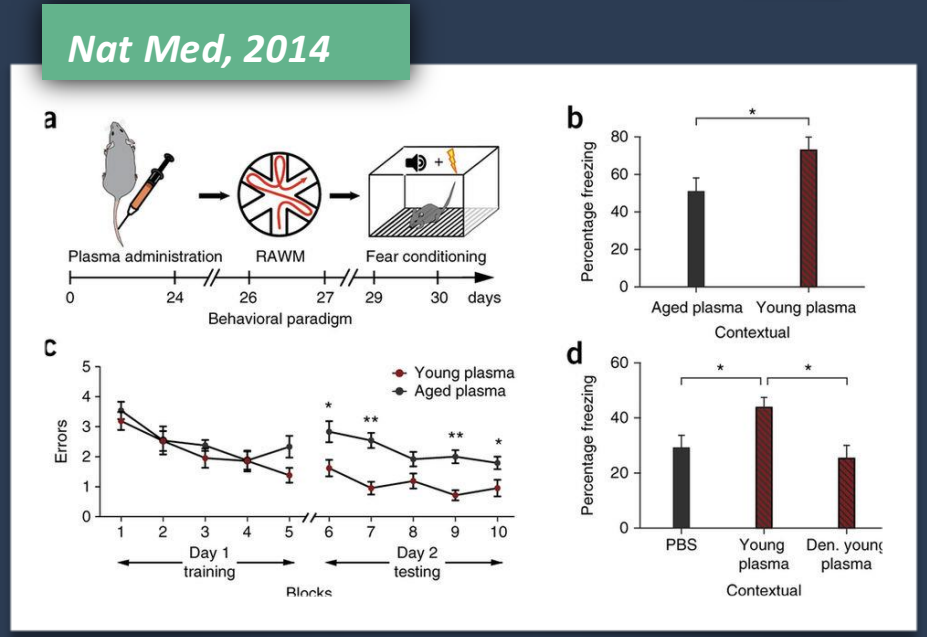
Nat Med, 2014



NEJM, 2014



Nat Med, 2014



Vasan SK *et al*. Blood, 2015.

Letters to *Blood*

To the editor:

Lack of association between blood donor age and survival of transfused patients

Senthil K. Vasan,[1] Flaminia Chiesa,[1] Klaus Rostgaard,[2] Patrik K. E. Magnusson,[1] Märit Halmin,[1] Kaspar René Nielsen,[3] Kjell Einar Titlestad,[4] Henrik Hjalgrim,[2,5] and Gustaf Edgren[1,6]

[1]Department of Medical Epidemiology and Biostatistics, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden; [2]Department of Epidemiology Research, Statens Serum Institut, Copenhagen, Denmark; [3]Department of Clinical Immunology, Aalborg University Hospital, Aalborg, Denmark; [4]Department of Clinical Immunology, Odense University Hospital, Odense, Denmark; [5]Department of Hematology, Rigshospitalet, Copenhagen University Hospital, Copenhagen, Denmark; and [6]Hematology Centre, Karolinska University Hospital, Stockholm, Sweden

Table 2. Short- and long-term mortality in the plasma and red cell cohorts, in relation to age of contributing blood donors

	Recipients of blood from donors aged <25 y			Recipients of blood from donors aged 25-50 y			Recipients of blood from donors aged >50 y		
	No. of patients	No. of deaths (%)	HR (95% CI)	No. of patients	No. of deaths (%)	HR (95% CI)	No. of patients	No. of deaths (%)	HR (95% CI)
Plasma recipients									
30-d mortality									
All transfused patients	5 334	707 (13.3)	0.99 (0.91-1.07)	20 273	2722 (13.4)	1.00 (ref)	19 607	2575 (13.1)	1.01 (0.96-1.07)
Patients with known dementia	109	27 (24.8)	1.22 (0.71-2.09)	178	41 (23.0)	1.00 (ref)	87	24 (27.6)	1.05 (0.61-1.80)
Patients with known cardiovascular disease	540	118 (21.9)	1.14 (0.93-1.41)	1 378	240 (17.4)	1.00 (ref)	1 075	172 (16.0)	0.93 (0.77-1.12)
Patients with known cerebrovascular disease	393	80 (20.4)	0.99 (0.78-1.27)	947	184 (19.4)	1.00 (ref)	590	95 (16.1)	0.76 (0.59-0.97)
1-y mortality									
All transfused patients	5 334	1458 (27.3)	1.01 (0.96-1.07)	20 273	5500 (27.1)	1.00 (ref)	19 607	5370 (27.4)	1.05 (1.01-1.09)
Patients with known dementia	109	52 (47.7)	0.97 (0.67-1.40)	178	88 (49.4)	1.00 (ref)	87	48 (55.2)	0.95 (0.65-1.38)
Patients with known cardiovascular disease	540	199 (36.9)	1.02 (0.94-1.29)	1 378	426 (30.9)	1.00 (ref)	1 075	324 (30.1)	0.92 (0.79-1.06)
Patients with known cerebrovascular disease	393	149 (37.9)	1.05 (0.87-1.26)	947	344 (36.3)	1.00 (ref)	590	209 (35.4)	0.90 (0.76-1.07)

Chassé M *et al*. JAMA int med 2016.

Original Investigation

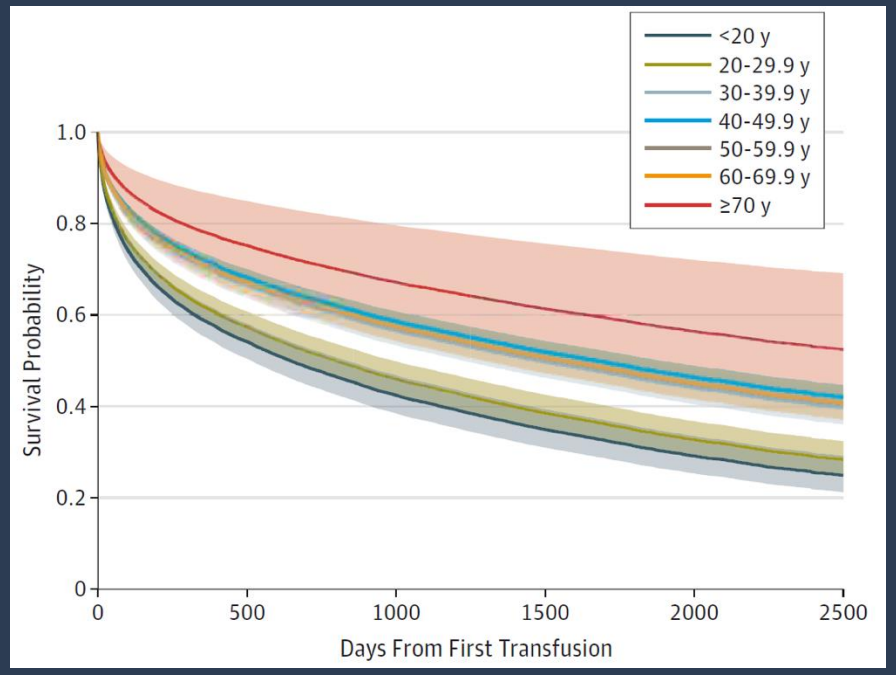
Association of Blood Donor Age and Sex With Recipient Survival After Red Blood Cell Transfusion

Michaël Chassé, MD, PhD, FRCPC; Alan Tinmouth, MD, MSc, FRCPC; Shane W. English, MD, MSc, FRCPC; Jason P. Acker, MBA, PhD; Kumanan Wilson, MD, FRCPC; Greg Knoll, MD, MSc, FRCPC; Nadine Shehata, MD, MSc, FRCPC; Carl van Walraven, MD, MSc, FRCPC; Alan J. Forster, MD, MSc, FRCPC; Timothy Ramsay, PhD; Lauralyn A. McIntyre, MD, MSc, FRCPC; Dean A. Fergusson, MHA, PhD

IMPORTANCE While red blood cells (RBCs) are administered to improve oxygen delivery and patient outcomes, they also have been associated with potential harm. Unlike solid organ transplantation, the clinical consequences of donor characteristics on recipients have not been evaluated in transfusion medicine.

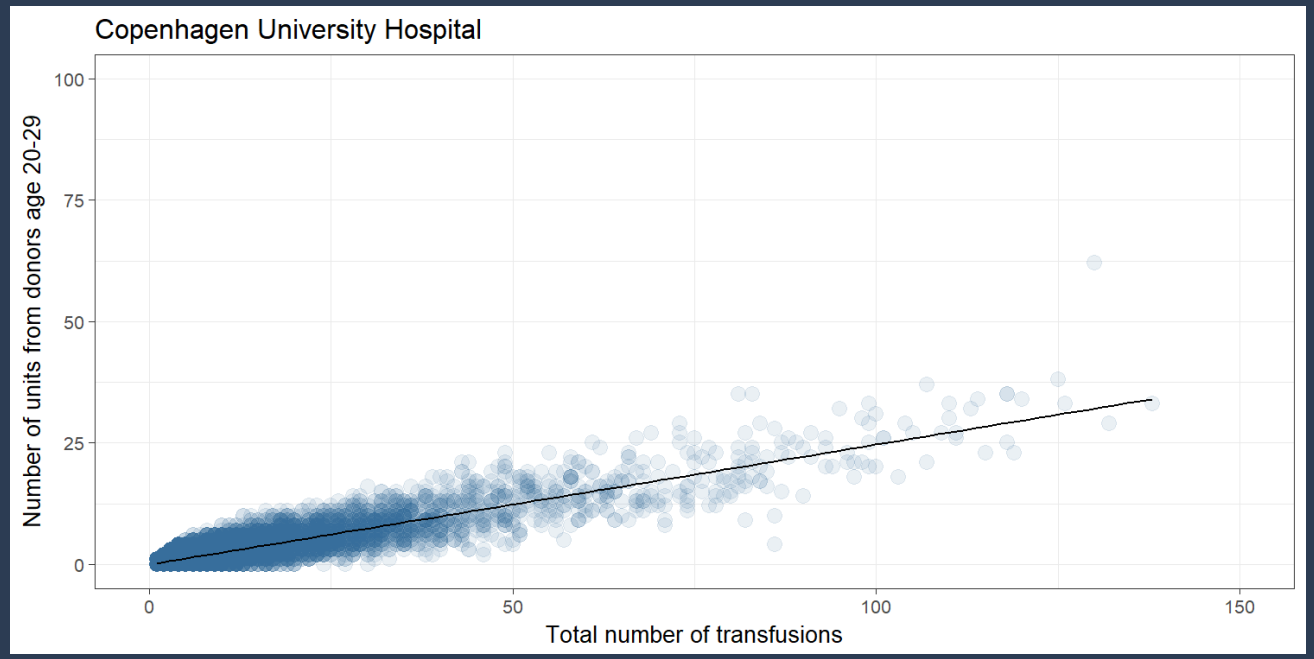
Invited Commentary

Supplemental content at jamainternalmedicine.com

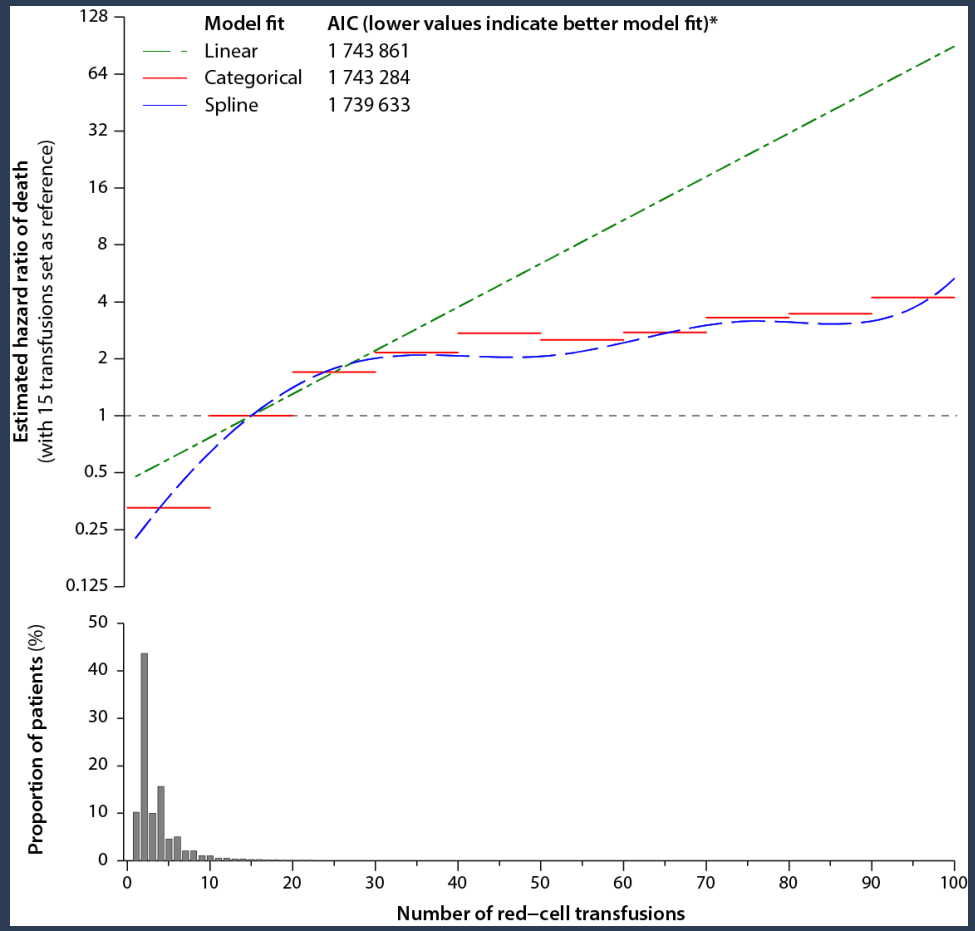


>25% skillnad i Mortalitet (sic!)

Linjärt samband



Icke-linjärt samband



Edgren G, et al. JAMA int med 2017.

Så, vad hittar vi?

Donor age	Number of blood units N (%)	"Chassés" model	Korrekt modell
		Hazard ratio (95% confidence interval)	
<20 years	67 896 (1.9)	1.12 (1.10-1.14)	1.00 (0.98-1.03)
20-29 years	592 890 (16.5)	1.00 (0.99-1.00)	1.00 (0.99-1.01)
30-39 years	788 079 (21.9)	1.03 (1.02-1.03)	1.00 (0.99-1.01)
40-49 years	1 004 800 (27.9)	1.00 (ref)	1.00 (ref)
50-59 years	848 007 (23.5)	1.08 (1.08-1.09)	1.00 (0.99-1.01)
60-69 years	299 377 (8.3)	1.10 (1.09-1.11)	0.99 (0.98-1.00)
≥70 years	1 674 (0.0)	1.25 (1.08-1.44)	1.03 (0.89-1.20)

Så, är det nu jag kanske borde berätta att allt jag hittills presenterat har varit i princip helt fel?

Eller åtminstone helt felaktigt analyserat.

Inklusive mina egna studier.

Zhao J et al, JAMA Int Med 2022

Varför då?

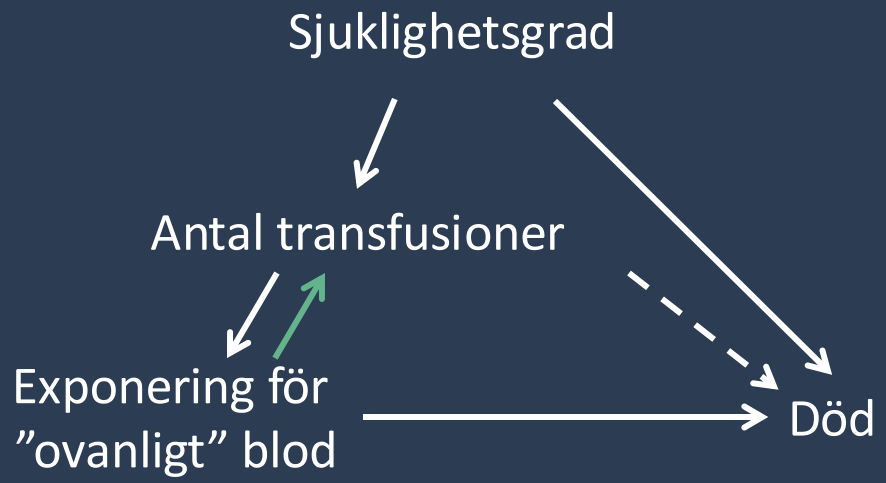
Men, hur kan det bli fel med slumpmässig exponering?

Table 2. Pre-transfusion patient characteristics during follow-up.

Patient Characteristic	Transfusions from male donors (N=1 135 322)	Transfusions from female donors		
		All (N=801 435)	Non-parous (N=240 155)	Parous (N=561 261)
Age — yr	66.5±16.4	66.4±16.4	66.1±16.4	66.6±16.4
Female sex — no. (%)	548 301 (48)	385 998 (48)	114 151 (48)	271 837 (48)
Born outside of Sweden — no. (%)	163 210 (14)	118 357 (15)	37 500 (16)	80 856 (14)
Year of transfusion — yr (IQR)	2013 (2011-2015)	2013 (2012-2015)	2013 (2012-2015)	2014 (2012-2016)
Any Malignant Cancer	540 108 (48)	381 575 (48)	115 369 (48)	266 200 (47)
Elixhauser Comorbidity Index, median (IQR)	3 (1-4)	3 (1-4)	3 (2-4)	3 (1-4)
Blood chemistry[b]				
Hemoglobin (g/L)	8.8±1.6	8.8±1.6	8.8±1.7	8.8±1.6
Leukocytes (per mm3)	10 290±14 500	10 230±14 290	10 150±13 440	10 280±14 760
Platelets (per mm3)	221 070±153 000	220 060±152 360	220 690±152 270	219 690±152 410
Serum creatinine (mg/dl)	1.2±1.0	1.2±1.0	1.2±1.0	1.2±1.0
C-Reactive Protein (mg/L)	80±94	80±94	81±94	80±94

Plus-minus values are means ± SD. All red-cell transfusions for the cohort in Table 1 are included.
[a]Data on comorbidities were available until December 31, 2017. Missing values were generated for transfusions between January 1 and June 30, 2018 (n=30 431, 2%).
[b]Blood chemistry was available in Stockholm, Sweden only (n=339 704, 18%)

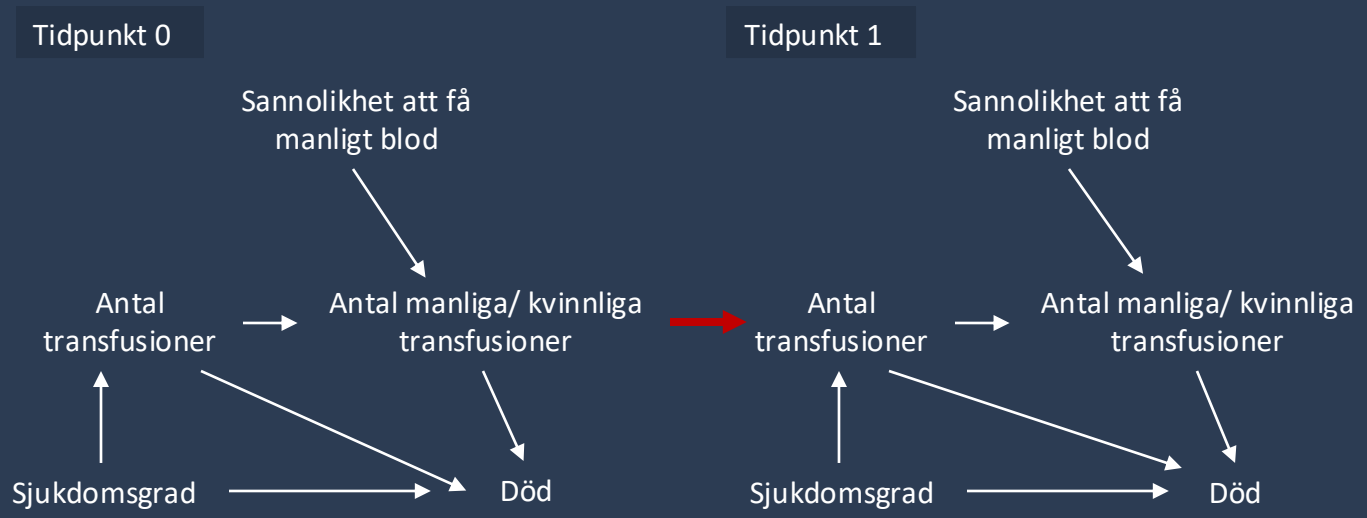
Kom ihåg figuren jag visade i början – finn ett fel!



Zhao J et al, JAMA Int Med 2022

Systematiska fel kan uppstå ändå på grund av att tidigare behandling påverkar framtida behandling

Kvinnliga blodgivare har lägre HB, vilket leder till en större risk att behöva fler blodenheter



Konventionella analysmetoder faller platt för att antal transfusioner är både en confounder och en mediator.

Vi måste justera för confounders!

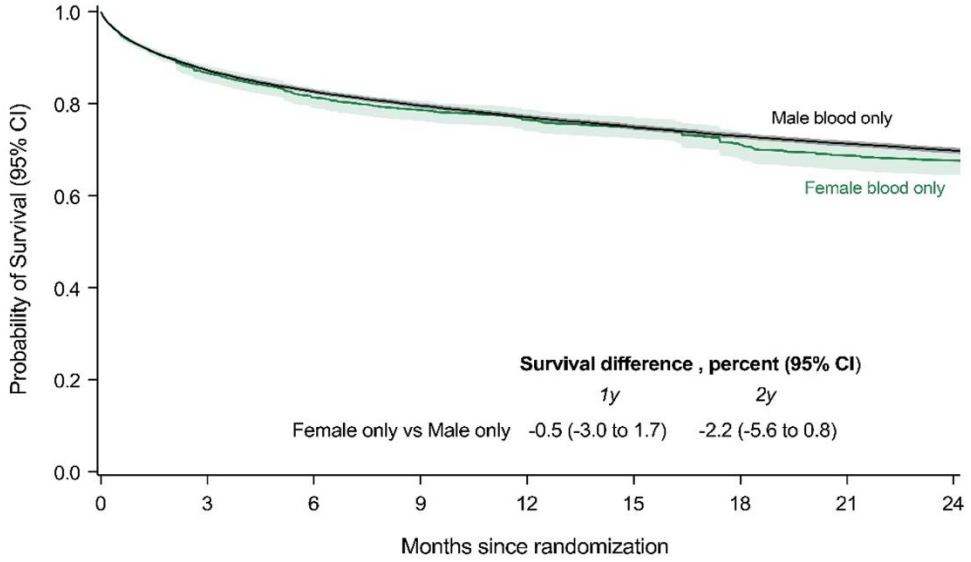
Men då blockerar vi effekten av tidigare behandling OCH dessutom introducerar ny bias genom att öppna upp en association genom andra möjliga confounders, såsom sjukdomsgrad.

Characteristic of first two red-cell units within 6h	Relative risk for an additional red-cell transfusion within 48h
Female vs male donor only	1.13 (1.10-1.16)
Donor hemoglobin: 10th vs 90th percentile	1.20 (1.15-1.24)
Female vs male donor only, adjusted for donor hemoglobin	1.03 (1.00-1.07)

Zhao J et al, JAMA Int Med 2022

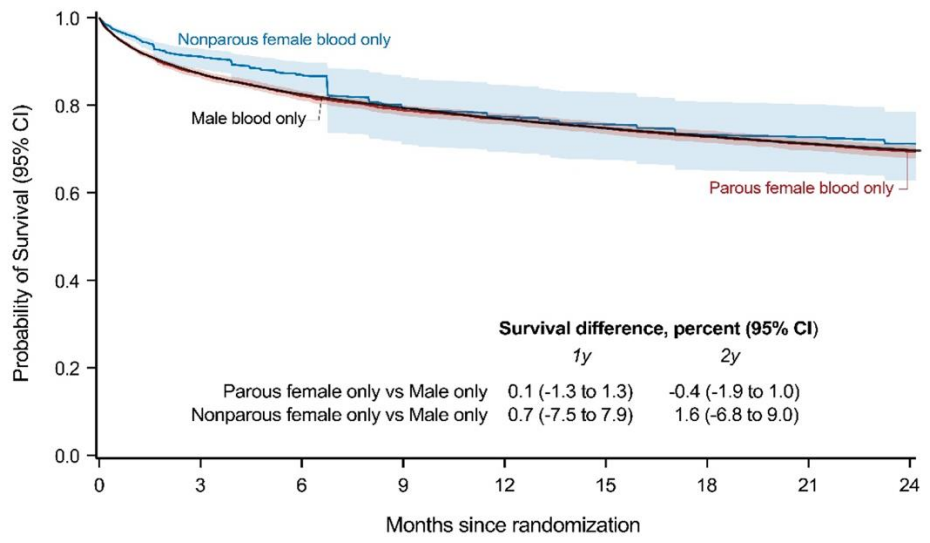
Fortfarande ingen effekt!

A Blood donor sex



No. At Risk (weighted)									
Male blood only	189,375	165,831	156,479	147,076	138,456	130,381	123,322	116,685	110,467
Female blood only	125,358	114,108	108,198	102,305	97,686	93,363	85,445	80,452	76,439

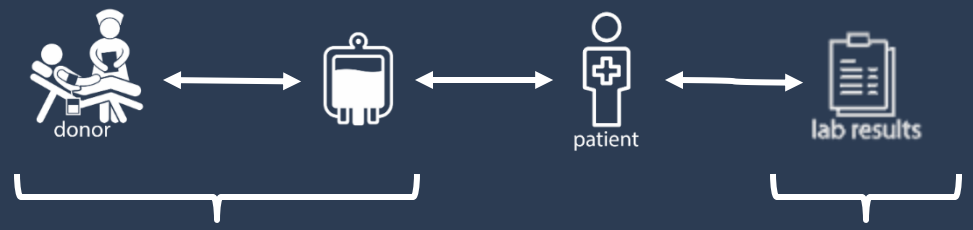
B Blood donor parity



No. At Risk (weighted)									
Male blood only	189,375	164,042	154,739	144,756	136,118	128,401	121,281	114,539	108,396
Parous female blood only	84,970	77,792	73,561	69,039	65,567	62,177	58,579	55,408	51,778
Nonparous female blood only	32,698	30,107	28,445	25,566	22,960	21,802	20,435	19,226	18,123

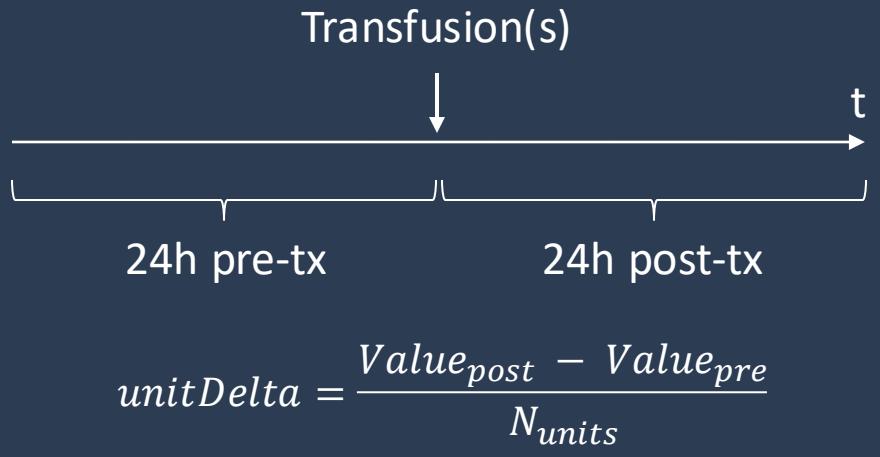
3. Transfusion efficacy: Are all blood units equal, or are some more equal than others?

- In Stockholm, we have complete laboratory data for >100k transfused patients:



How do donor and component factors….

… affect changes in laboratory markers?

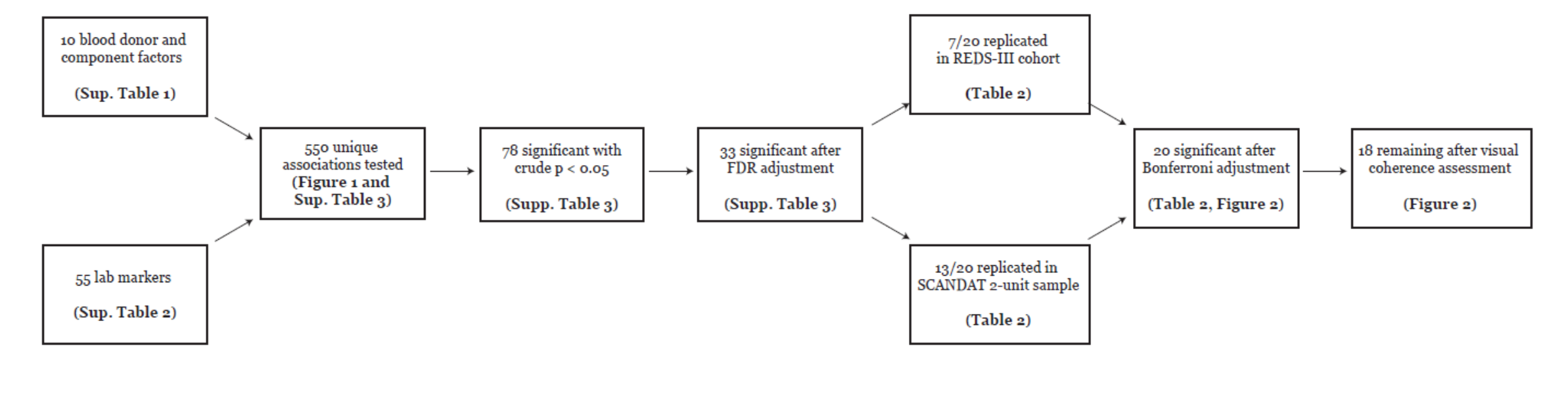


- Agnostic analysis testing for associations between 10 donor/component factors and 55 laboratory tests

- Simple linear regression with adjustment for timing in 550 models
- FDR adjustment
- Internal and external replication

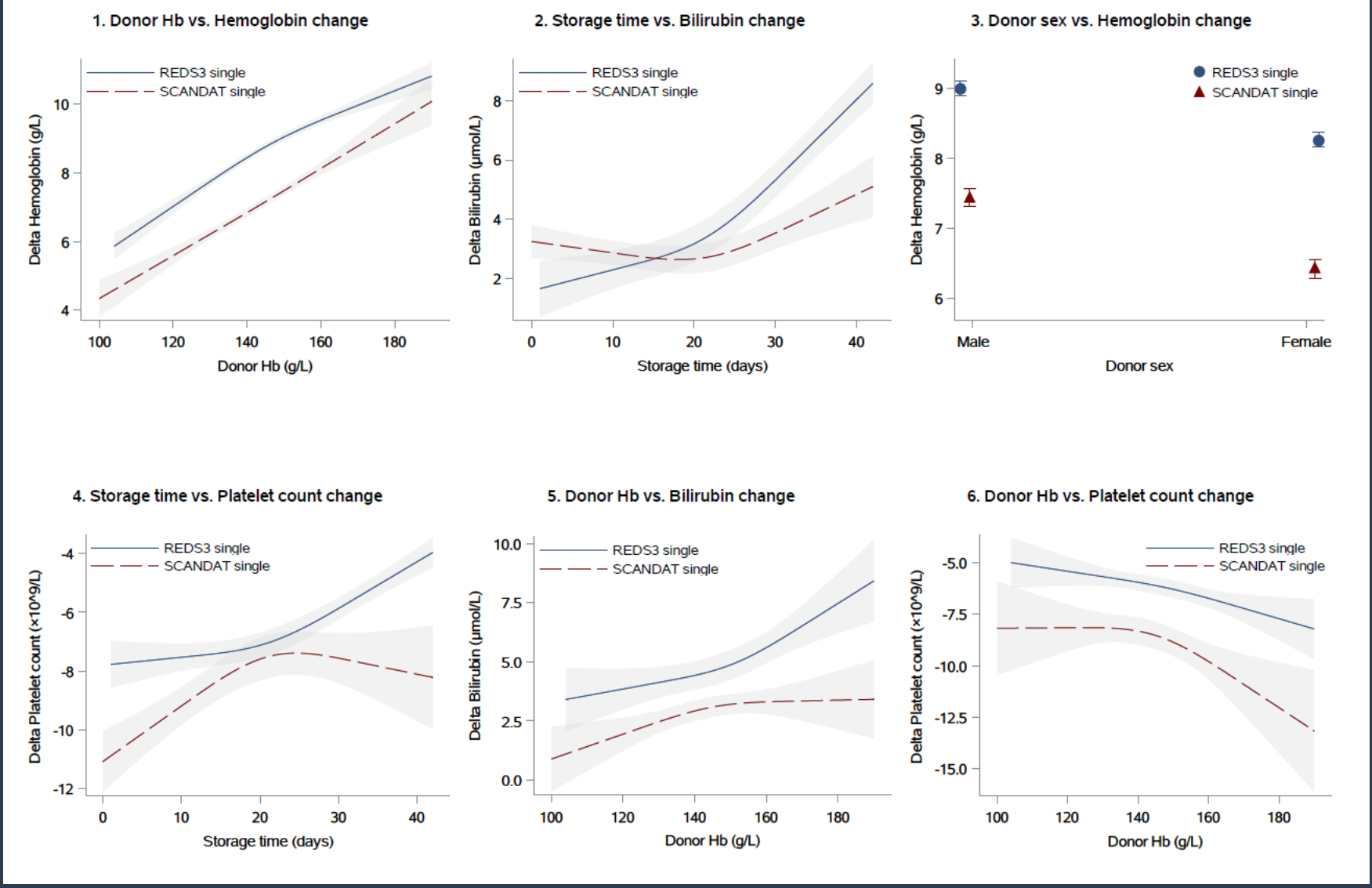
Lucas Ekström et al, Transfusion 2025

Analytical algorithm

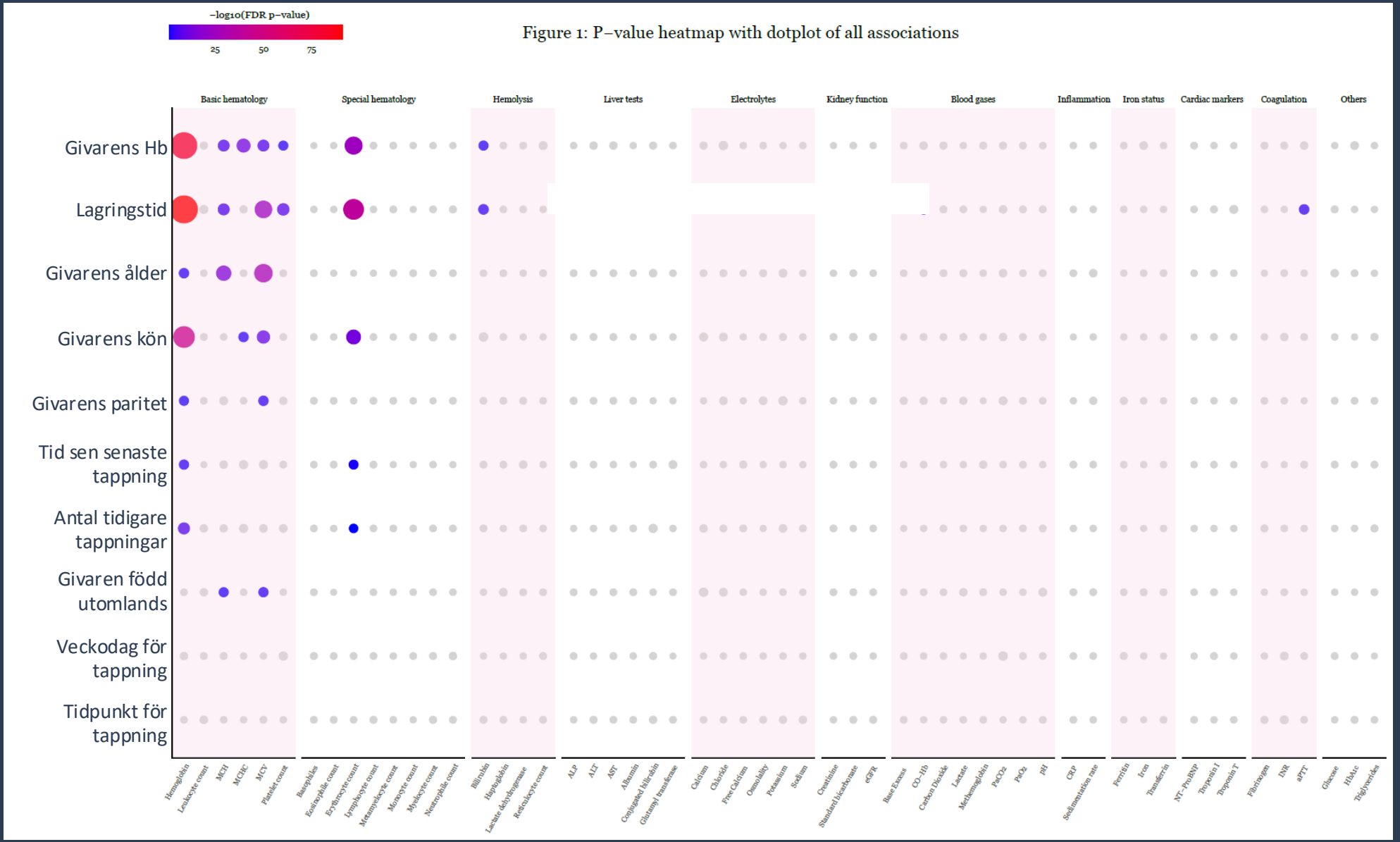


Lucas Ekström et al, Transfusion 2025

Example findings?



Lucas Ekström et al, Transfusion 2025



4. Men, förändring av labbprover är kanske inte allt?

- Att vi ser samband mellan givar-/komponentfaktorer och förändring av enstaka labbprover är inte särskilt förvånande
  - Dessa samband var dessutom i huvudsak rimliga och lätta att förklara
- Vår tolkning är huvudsakligen positiv, dvs det finns inte massa konstiga effekter av transfusioner på patienternas utfall
- Men, man kan ju tänka sig negativa effekter (relaterade till givarens kön, ålder, paritet, etc) som vi inte fångar upp som förändringar i utvalda labbprover

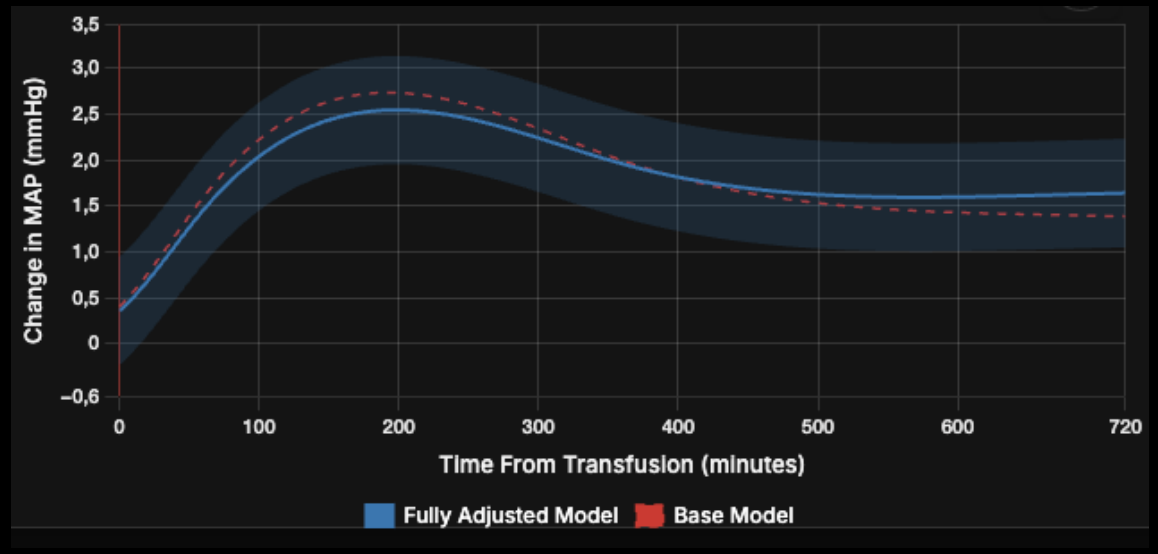
Lucas Ekström et al, work in progress

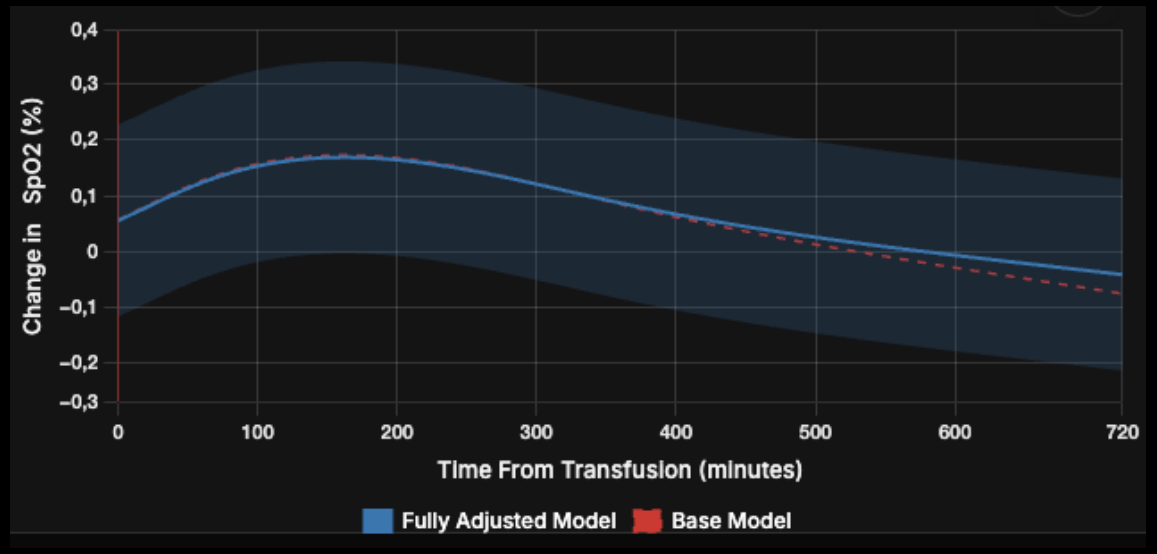
IVA-transfusion

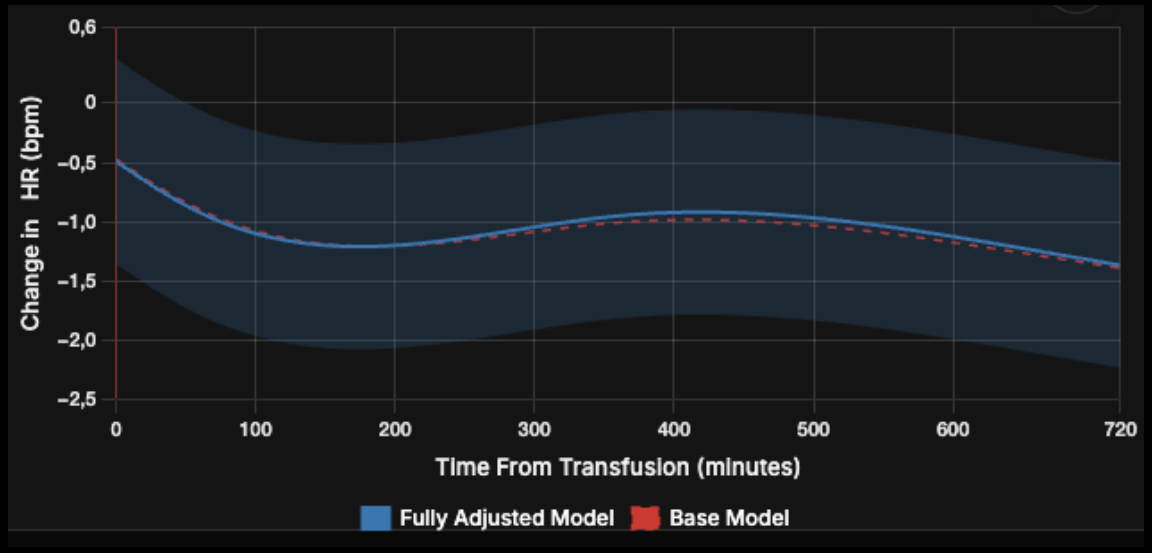
- En patientgrupp som i väldigt stor utsträckning transfunderas är IVA-patienter
- Dessa patienter följs väldigt tätt med (nära inpå) kontinuerlig monitorering av vitalparametrar, vilket gör det möjligt att studera ytterligare detaljer av givar-/komponentfaktorers effekt
- Vi samkörde därför SCANDAT med data från PDMS-systemet i Stockholm, med totalt ca 10 miljarder vitalparametermätningar för 6700 transfunderade IVA-patienter
- Med snarlik metod studerade vi därför samband mellan givar-/komponentfaktorer och förändring av puls, blodtryck, syremättnad, andningsfrekvens, syrgasbehov och minutvolym

Lucas Ekström et al, work in progress

Vad händer när man transfunderar en IVA-patient?

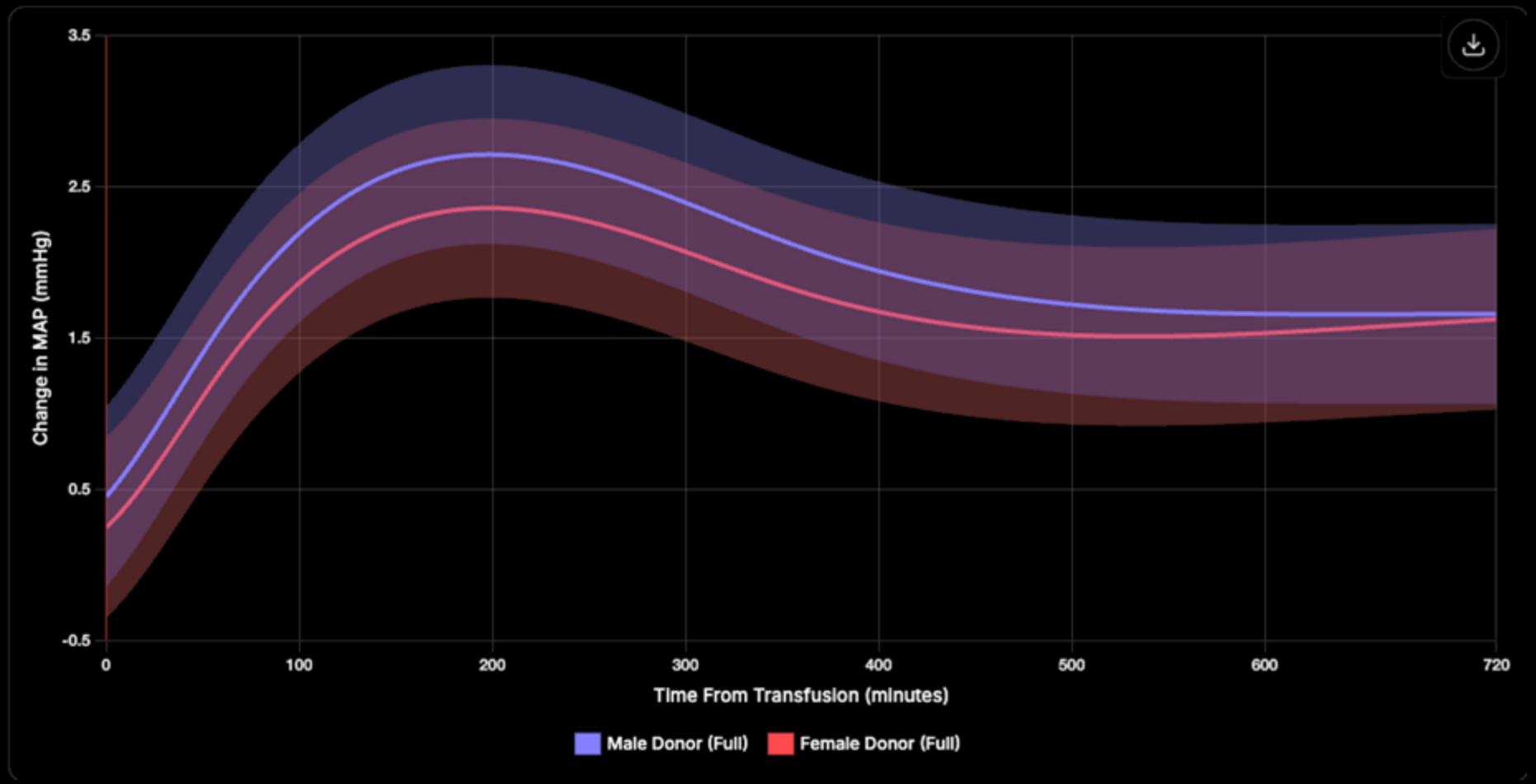






Lucas Ekström et al, work in progress

Men, tillbaka till grundfrågan!



Explorera själv! https://scandat.github.io/Transfusion-Dashboard/

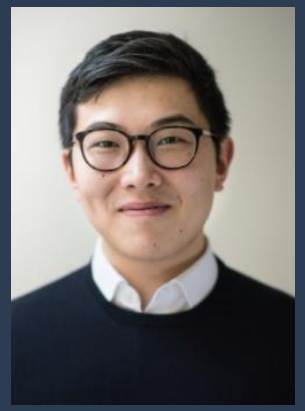
Framtidsplaner och pågående arbete

- Utifrån min första bild finns tre pågående forskningslinjer
  1. Blodsmitta:
  - Vi håller på med en uppdaterad version av vår ursprungliga agnostiska analys av blodsmitta: kan man med sofistikerad maskininlärningsmetod hitta okända, smittsamma sjukdomssyndrom?
  - Kan vi med ultrakänsliga SIMOA-tester hitta mekanismer bakom vår tidigare observation av misstänkt smittsam hjärnblödning (CAA)*
  2. Hur går det egentligen för givarna?
  - Massvis av studier har visat att blodgivare är friskare än befolkningen i stort, men huruvida blodtappningar påverkar givarnas hälsa är nästan helt outforskat: vi håller därför på med en serie studier av både kort- och långtidseffekter av att ge blod
  - För att driva denna forskning vidare, för att lära oss mer om givarnas motivation och beteenden, pågår arbete med att dra igång en svensk, prospektiv blodgivarkohort
  3. Används rätt blod till rätt patient?
  - Trots enormt goda förutsättningar saknas kontemporära data om hur blod verkligen används i Sverige. Med den kommande versionen kommer vi kunna ge en ny ’snapshot’ av blodanvändningen, men är det inte dags för ett nationellt (kontinuerligt uppdaterat!) kvalitetsregister?

** See Zhao J, et al. JAMA, 2023.*

Acknowledgements

Gustaf Edgren MD PhD
gustaf.edgren@ki.se

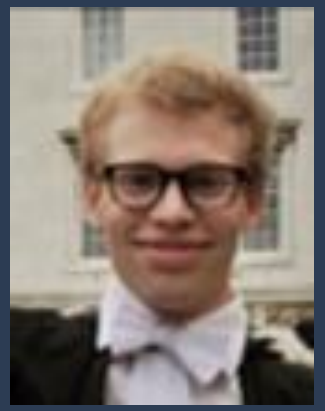


Jingcheng Zhao MD PhD
jingcheng.zhao@ki.se

Anne Brynolf MD
anne.brynolf@ki.se

Torsten Dahlén MD PhD
torsten.dahlen@ki.se

Lucas Ekström MD
lukas.ekstrom@ki.se



Torkel Mattesson MD
torkel.mattesson@ki.se

For more information about our transfusion epidemiology research please visit *www.scandat.se*