

# **Transzfúzió és vaspótlás: az akut gasztrointesztinális vérzést követő anémia kimenetelének meghatározó terápiái**

## **Doktori Értekezés**

Gyógyszertudományok Doktori Iskola

Iskolavezető: Prof. dr. Pintér Erika

Transzlációs Medicina Alprogram

Programvezető: Prof. dr. Hegyi Péter



**dr. Teutsch Brigitta**

*Transzlációs Medicina Intézet, Orvostudományi Kar, Pécsi Tudományegyetem, Pécs*

*Transzlációs Medicine Központ, Semmelweis Egyetem, Budapest*

Témavezető:

**dr. Erőss Bálint Mihály, PhD**

*Transzlációs Medicina Intézet, Orvostudományi Kar, Pécsi Tudományegyetem, Pécs*

*Pankreász Betegségek Intézete, Semmelweis Egyetem, Budapest*

Pécs, 2025

## Tartalomjegyzék

1. Publikációk .....	4
1.1. Tudományos mutatók (2025.09.10 szerint) .....	4
1.2. Az értekezés alapjául szolgáló közlemények.....	4
2. Vízió.....	5
3. Misszió.....	5
4. Konkrét célok.....	5
5. Bevezetés .....	5
5.1. Gasztrointesztinális vérzések .....	5
5.2. Transzfúzió .....	6
5.3. Vaspótlás.....	6
5.4. Célkitűzések.....	7
6. A restriktív transzfúzió potenciális előnyei felső gasztrointesztinális vérzésben randomizált kontrollált vizsgálatok szisztematikus áttekintése és metaanalízise .....	8
6.1. Bevezetés .....	8
6.1.1. A metaanalízis célja .....	8
6.2. Anyag és módszertan .....	8
6.2.1. Információ forrás .....	8
6.2.2. Beválogatási kritériumok .....	8
6.2.3. Cikkszelekció és adatgyűjtés .....	9
6.2.4. Statisztikai elemzés .....	9
6.2.5. A tanulmányok minőségének értékelése.....	9
6.3. Eredmények .....	10
6.3.1. Keresés és szelekció.....	10
6.3.2. A beválogatott cikkek alapkarakterisztikái.....	10
6.3.3. A metaanalízis eredményei: kórházi és 30 napos mortalitás .....	10
6.3.4. A metaanalízis eredményei: kórházi és utánkövetési újravérzés.....	11
6.3.5. A metaanalízis eredményei: akut vesekárosodás és kórházi tartózkodás hossza .....	11
6.3.6. A szisztematikus áttekintés eredményei: trombembóliás és iszkémiás szövődmények és a traszfúziót követő beavatkozások .....	11
6.3.7. A tanulmányok minősége .....	12
6.4. Diskusszió .....	13
6.4.1. Gyakorlati alkalmazás.....	14

6.4.2.	A kutatásokra gyakorolt hatás.....	14
6.4.3.	Konklúzió.....	15
7.	A hemoglobin csökkenés jobban előrejelzi a nemkívánatos kimeneteleket, mint az anémia súlyossága – regiszterelemzés.....	15
7.1.	Bevezetés .....	15
7.1.1.	A regiszterelemzés célja .....	16
7.2.	Anyag és módszertan .....	16
7.2.1.	Adatforrás .....	16
7.2.2.	Beválogatási kritériumok .....	16
7.2.3.	Végpontok.....	16
7.2.4.	Változók.....	16
7.2.5.	Statisztikai elemzés.....	17
7.3.	Eredmények .....	18
7.3.1.	A beválogatott populáció .....	18
7.3.2.	A vizsgált populáció alapkarakterisztikái .....	18
7.3.3.	A regiszterelemzés eredményei: $\Delta\text{Hb}$ and $\Delta\text{Hb}\%$ prediktív értéke .....	20
7.3.4.	A regiszterelemzés eredményei: a nadirHb and $\Delta\text{Hb}\%$ közötti összefüggések vizsgálata 21	
7.4.	Diszkusszió .....	23
7.4.1.	A kutatásokra gyakorolt hatás.....	24
7.4.2.	Gyakorlati alkalmazás.....	24
7.4.3.	Konklúzió.....	24
8.	Intravénás vas-karboximaltóz versus orális vas-szulfát idős betegeknél akut nem varix eredetű gasztrointesztinális vérzést követően (FIERCE) : multicentrikus, nyílt, randomizált, kontrollált vizsgálat protokollja .....	24
8.1.	Bevezetés .....	24
8.1.1.	Az RCT célja.....	25
8.2.1.	A vizsgálati design.....	26
8.2.2.	A vizsgált populáció .....	26
8.2.3.	Beavatkozások .....	27
8.2.4.	Végpontok.....	27
8.2.5.	Kezdeti és utánkövetési mérések .....	27
8.2.6.	Randomizáció .....	28
8.2.7.	Vakosítás.....	28

8.2.8.	Adatgyűjtés .....	29
8.2.9.	Biztonságosság és mellékhatások .....	29
8.2.10.	Statisztikai elemzés .....	29
8.3.	Diszkusszió .....	29
9.	Az új eredmények összegzése.....	31
10.	Referenciák .....	33
11.	Kongresszusi előadások .....	38
11.1.	A disszertáció témájához kapcsolódó előadások .....	38
11.2.	Egyéb eladások .....	38

## 1. Publikációk

### 1.1. Tudományos mutatók (2025.09.10 szerint)

Az értekezés alapjául szolgáló közlemények:	3
Összesített impakt faktor:	10.700
Q1: 3 (D1: 2), Q2: 0, Q3: 0, Q4: 0	
További első szerzős közlemények:	2
Összesített impakt faktor:	10.100
Q1: 2 (D1: 1), Q2: 0, Q3: 0, Q4: 0	
Összes közlemény:	52
Összesített impakt faktor:	234.412
Q1: 49, Q2: 3, Q3: 0, Q4: 0	
<a href="#">Google Scholar</a> szerinti idézettség:	478
Hirsch Index:	12
<a href="#">MTMT</a> szerinti idézettség:	327
Hirsch Index:	10

### 1.2. Az értekezés alapjául szolgáló közlemények

N=3, összesített impakt faktor=10.700

1. **Teutsch, B.**, Veres, D. S., Pálinkás, D., Simon, O. A., Hegyi, P., Erőss, B. (2023). Potential benefits of restrictive transfusion in upper gastrointestinal bleeding : a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. SCIENTIFIC REPORTS, 13(1). <http://doi.org/10.1038/s41598-023-44271-8>. Published (D1, IF: 3.900).

2. **Teutsch, B.**, Abonyi Tóth, Z., Ferencz, O., ... Erőss, B. Hemoglobin decrease predicts untoward outcomes better than severity of anemia. SCIENTIFIC REPORTS. 14(1). <http://doi.org/10.1038/s41598-024-82237-6>. Published (D1, IF: 3.900).

3. **Teutsch, B.**, Vánca, S., Farkas, N., Szakács, Z., Vörhendi, N., Boros, E., ... Erőss, B. (2023). Intravenous ferric carboxymaltose versus oral ferrous sulfate replacement in elderly patients after acute non-variceal gastrointestinal bleeding (FIERCE) : protocol of a multicentre, open-label,

randomised controlled trial. BMJ OPEN, 13(3). <http://doi.org/10.1136/bmjopen-2022-063554>.  
Published (Q1, IF: 2.900).

## **2. Vízió**

Az akut gasztrointesztinális vérzésben (GIB) szenvedő betegek kezelésének javítása a bizonyítékokon alapuló transzfúziós és vaspótlási stratégiák kidolgozásával és népszerűsítésével.

## **3. Misszió**

Átfogó kutatásunk elsődleges célja olyan kulcsfontosságú kiváltó tényezők azonosítása, amelyek segíthetik a klinikusokat a vörösvértest-transzfúziós stratégiák optimalizálásában az akut GIB után, végső soron javítva a túlélési arányokat és csökkentve a nemkívánatos eseményeket. Ezt a célt egy szisztematikus irodalmi áttekintés és metaanalízis valamint prospektíven gyűjtött regiszteradatok részletes elemzése révén érjük el.

A másodlagos cél egy randomizált kontrollált vizsgálat (RCT) megtervezése és végrehajtása a vaspótlás hatékonyságának értékelésére anémiás, idős, potenciális társbetegségekkel rendelkező betegeknél akut nem-varix vérzős GIB (NVUGIB) epizód után. A vizsgálat célja a szövődmények megelőzése, az életminőség javítása és az egészségügyi ellátás hatékonyságának növelése.

## **4. Konkrét célok**

- Az optimális vörösvértest-transzfúziós stratégia meghatározása felső gasztrointesztinális vérzésben (UGIB) szenvedő betegek esetében.
- A restriktív transzfúzió rövid és hosszú távú hatásának értékelése a mortalitásra, az újravérzésre és a további szövődményekre.
- Evidencián alapuló ajánlások kidolgozása a hemoglobin (Hb) változásának alkalmazására GIB-ben, valamint ezeknek a transzfúziós és kezelési protokollokba való integrálása.
- Az intravénás (IV) és orális vaspótlás hatékonyságának és biztonságosságának értékelése idős betegeknél akut NVUGIB epizódot követően.

## **5. Bevezetés**

### **5.1. Gasztrointesztinális vérzések**

Az akut GIB olyan kritikus orvosi vészhelyzet, amely jelentős gazdasági kihívásokat jelent és azonnali ellátást igényel, kórházi halálozási arány körülbelül 10%.<sup>1-3</sup> Az elmúlt évtizedekben a megelőzés, a diagnosztikai technikák és a kezelési stratégiák fejlődése csökkentette a kórházi kezelések számát és jobb klinikai eredményeket eredményezett.<sup>4,5</sup> Ezen előrelépések ellenére a

masszív vérzéssel kapcsolatos mortalitás továbbra is kétszer olyan magas, mint a nem súlyos GIB-hez kapcsolódó halálozási arányok.<sup>6</sup>

## **5.2. Transzfúzió**

Az akut vérveszteség kezelése alapvető fontosságú, és életmentő lehet a közepes vagy súlyos vérszegénységben szenvedő egyének számára. A vörösvértest-transzfúzió az endoszkópiát megelőző ellátás gyakori eleme, amelynek célja a mikrocirkuláció fokozása és a szöveti oxigenizáció javítása.<sup>7,8</sup> Az utóbbi években számos kutatás foglalkozott a transzfúzió megkezdéséhez a legmegfelelőbb Hb küszöbérték meghatározásával.<sup>9-11</sup> A transzfúzió magasabb küszöbértéknél (Hb 90-100 g/L) történő megkezdése (liberális stratégia) súlyos szövődményekhez, például volumen túlterheléshez vezethet. Ennek következtében a restriktív transzfúziós megközelítés (Hb 70-80 g/L) lehetséges előnyei a klinikai kutatások egyik fő témájává váltak.<sup>12</sup>

Számos tanulmány bizonyította a restriktív vörösvértest-transzfúziós stratégiák biztonságosságát és hatékonyságát UGIB esetén. Az RCT-k azonban eltérő küszöbértékeket alkalmaztak a transzfúzió megkezdésének meghatározására, ami a kezelési elvek változatosságát eredményezi.<sup>9,13-15</sup> Továbbá, az elbocsátást követő szoros utánkövetés kritikus fontosságú, mivel a kezelést követő hónapokban is gyakoriak a kedvezőtlen kimenetek.<sup>16,17</sup>

Az abszolút Hb-szintek mellett a Hb relatív változása ( $\Delta\text{Hb}\%$ ) különösen fontos tényezőnek bizonyult a transzfúziós döntéshozatalban. Sebészeti populációkon végzett kiterjedt kohorszvizsgálatok azt mutatják, hogy az 50%-ot meghaladó  $\Delta\text{Hb}\%$  magasabb halálozási kockázattal jár, még akkor is, ha a legalacsonyabb hemoglobinszint (nadirHb) az általánosan használt 70 g/L-es transzfúziós küszöbérték felett marad.<sup>18,19</sup>

## **5.3. Vaspótlás**

A jelentős gasztrointesztinális vérveszteségben szenvedő betegeknél gyakran alakul ki vashiányos vérszegénység (IDA), még akkor is, ha transzfúziót kapnak. A transzfúzió utáni értékelés és a célzott vaspótlás elengedhetetlen a vasraktárak feltöltéséhez és a gyógyulás elősegítéséhez.<sup>20</sup>

Az IDA-ban szenvedő betegeket általában egy-hat IV vas infúzióval vagy három hónapos szájon át történő vaspótlással kezelik. A szájon át szedhető vas ajánlott napi adagja 100-200 mg elemi vas, ami egyszerű kezelési lehetőséget jelent.<sup>21</sup> Azonban a betegek körülbelül 70%-a számol be

gasztrointesztinális mellékhatásokról, ami gyakran rossz adherenciához vezet.<sup>20</sup> Az IV vaskezelés viszont képzett egészségügyi személyzetet és szoros felügyeletet igényel. Bár az IV vaspótlás költségesebb, kevesebb adagot igényel, és kevesebb gasztrointesztinális mellékhatást okoz, mint az orális vas.<sup>22,23</sup> Továbbá az IV vas gyorsabban, általában három-hat héten belül feltölti a vasraktárakat, gyorsabb életminőség-javulást eredményez, és különösen hatékony a rossz adherenciájú betegek esetében.<sup>22,24,25</sup>

A jelenlegi klinikai irányelvek a szájon át szedhető vasat ajánlják kezdeti kezelésként. Súlyos vérzés esetén, vagy ha a szájon át történő kezelés kihívást jelent, az IV vaskezelés javasolt. Ezen ajánlások ellenére nincs konkrét iránymutatás az idős (65 év feletti) betegek esetében, akiknek gyakran több társbetegségük is van.<sup>21</sup>

#### **5.4. Célkitűzések**

Ebben a dolgozatban három klinikai kutatási módszertan - egy metaanalízis **(1)**, egy regiszterelemzés **(2)** és egy randomizált, kontrollált vizsgálati protokoll **(3)** - kombinációját alkalmaztuk, hogy megvizsgáljuk a Hb szerepét a transzfúzió elkezdésében akut GIB-hez kapcsolódó vérszegénység esetén, valamint hogy felmérjük az IV vas hasznosságát a nemkívánatos kemény klinikai végpontok megelőzésében GIB epizódot követően idős betegeknél.

Az egyes projektek céljait a következőképpen határoztuk meg:

-A metaanalízissel **(1)** a restriktív transzfúzió rövid és hosszú távú hatékonyságát és biztonságosságát kívántuk felmérni a liberálisabb módszerrel összehasonlítva.

-A regiszterelemzés **(2)** célja a Hb-érték csökkenés prediktív értékének vizsgálata a transzfundált betegeknél és az általános populációban a kórházi halálozás és a sürgős beavatkozás szükségessége tekintetében.

-A harmadik vizsgálat **(3)** célja egy részletes vizsgálati protokoll tervezése az IV vas hatékonyságának és biztonságosságának vizsgálatáról a szájon át szedhető vassal összehasonlítva idős betegeknél akut NVUGIB epizód után.

## **6. A restriktív transzfúzió potenciális előnyei felső gasztrointesztinális vérzésben randomizált kontrollált vizsgálatok szisztematikus áttekintése és metaanalízise**

### **6.1. Bevezetés**

Számos tanulmány igazolta a 70-80 g/L Hb-szintnél megkezdett restriktív vörösvértest-transzfúziós stratégia hatékonyságát és biztonságosságát, szemben a 90-100 g/L-nél meghatározott liberális megközelítéssel UGIB esetén. Az RCT-k azonban eltérő küszöbértékeket alkalmaztak annak meghatározására, hogy mikor kell megkezdeni a beavatkozást.<sup>9,13-15</sup>

A European Society of Gastrointestinal Endoscopy Guideline a restriktív transzfúziós stratégiát támogatja NVUGIB esetén.<sup>14,26</sup> Ezek az ajánlások azonban elsősorban két RCT-n alapulnak, amelyek különböző Hb-küszöbértékeket alkalmaztak a restriktív és liberális transzfúziók során.<sup>9,10</sup> Egy nemrégiben készült Cochrane-áttekintés a különböző típusú vérzések adatait elemezte, és az akut vérvesztésű elszendvedett betegek körében a 30 napos halálozás csökkenéséről számolt be, amikor restriktív transzfúziós stratégiát alkalmaztak.<sup>27</sup>

Az vörösvértest-transzfúzió hatása a GIB-et követő rövid és hosszú távú kimenetelre még mindig nem tisztázott.

#### **6.1.1. A metaanalízis célja**

Metaanalízisünk célja a különböző transzfúziós stratégiák összehasonlítása, külön vizsgálva a vérzés forrását és az utánkövetés hosszát.

## **6.2. Anyag és módszertan**

Szisztematikus áttekintésünket és metaanalízisünket a Cochrane kézikönyv<sup>28</sup> és a PRISMA 2020 iránymutatásai szerint végeztük.<sup>29</sup> A vizsgálati protokollt a PROSPERO- ban is regisztráltuk (azonosító CRD42022302923).

#### **6.2.1. Információ forrás**

Az összes releváns cikk azonosításának biztosítása érdekében kiterjedt irodalomkutatót végeztünk négy orvosi adatbázisban: MEDLINE (a PubMed segítségével), The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Embase és Web of Science, 2022. január 15-én.

#### **6.2.2. Beválogatási kritériumok**

A szisztematikus áttekintésbe azok az RCT-k kerültek be, amelyek akut GIB-epizódot követő restriktív és liberális transzfúziós stratégiákat hasonlítottak össze. A két transzfúziós stratégia

meghatározása a következő volt: (1) egy előre meghatározott alacsonyabb küszöbérték alatt beadott vörösvértest-transzfúzió egy magasabb küszöbértékhez képest, és (2) kisebb mennyiségű vörösvértest-transzfúzió egy nagyobb mennyiséghez képest.

A cikkeknek a következő kimenetek legalább egyikéről kellett beszámolniuk: halálozás (elsődleges végpont), újravérzés, iszkémiás vagy tromboembóliás események, szövődmények, transzfúzióval kapcsolatos nemkívánatos események, beavatkozás szükségessége és a kórházi tartózkodás hossza.

### **6.2.3. Cikkszelekció és adatgyűjtés**

A tanulmányok kiválasztását két független szerző egy referencia kezelésére szolgáló szoftverben végezte (EndNote X9). A duplikációk eltávolítása után az összes referenciát szisztematikusan átvizsgáltuk - először a cím és az absztrakt, majd a teljes szöveg áttekintése alapján - szigorú protokollt követve. Miután azonosítottuk a megfelelő cikkeket, két bíráló egymástól függetlenül minden vonatkozó adatot Excel-táblázatokba gyűjtött ki belőlük.

### **6.2.4. Statisztikai elemzés**

Az adatelemzéshez az R programozási nyelvet (R Core Team 2021, v4.1.1) használtunk. Az egyes tanulmányok általános eredményeinek összegzésére erdődiagramokat készítettünk.

Relatív kockázatokat (RR) a bináris kimenetek esetében számoltunk, míg a folyamatos változók esetében összevont átlagos különbségeket (MD) használtunk, 95%-os konfidenciaintervallummal (CI). A DerSimonian-Laird-módszert alkalmaztuk egy véletlenszerű hatásmodellben a teljes hatásméret becslésére.<sup>30</sup> A statisztikai szignifikancia határ a 0.05-nél kisebb p-érték volt. A heterogenitás értékeléséhez az I<sup>2</sup>-statisztikát használtuk, a 95%-os CI-eket a Q-profil módszerrel számítottuk ki.

Ha lehetséges volt, a csoportokat az utánkövetés időtartama szerint alakítottuk ki, illetve a vérzés forrása alapján a populációt alcsoportokra osztottuk.

### **6.2.5. A tanulmányok minőségének értékelése**

Az RCT-k módszertani minőségét minden kimenetelnél két bíráló egymástól függetlenül értékelte a Cochrane munkacsoport által kifejlesztett RoB 2 eszközzel.<sup>31</sup> Az evidencia szintet minden kimenetelnél a GRADE munkacsoport által megadott iránymutatásoknak megfelelően értékeltük.<sup>32</sup>

## 6.3. Eredmények

### 6.3.1. Keresés és szelekció

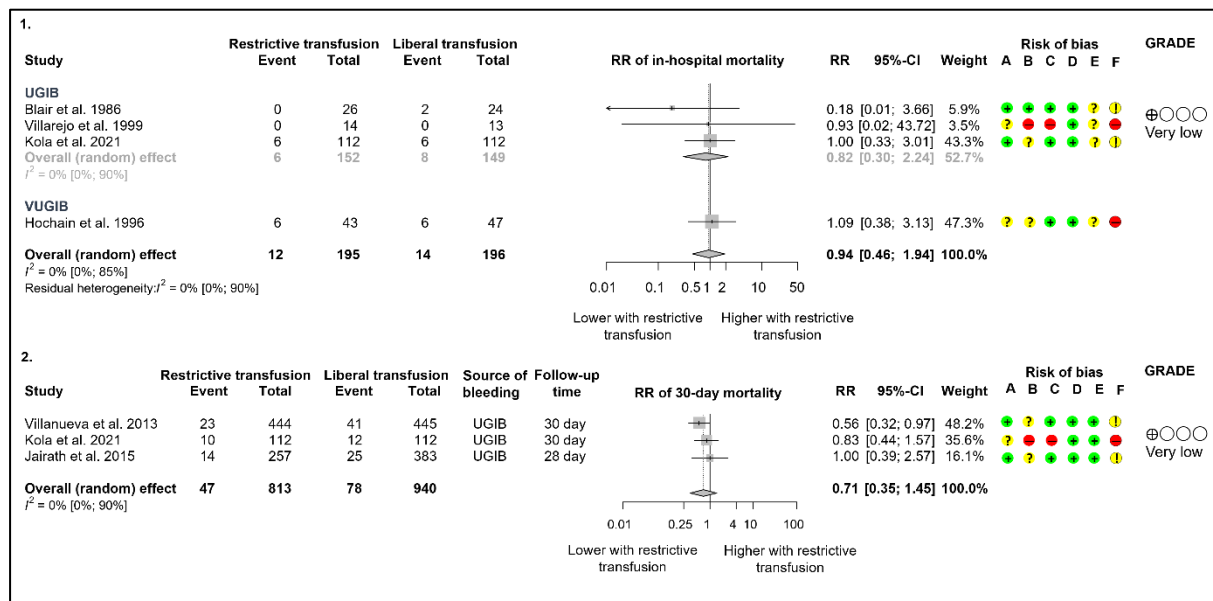
A szisztematikus keresés során összesen 3955 tanulmányt azonosítottunk. A cím- és absztraktszűrést követően 21 cikk felelt meg a beválogatási kritériumoknak, amelyeket a teljes szöveges áttekintést követően hét RCT-re szűkítettünk le.

### 6.3.2. A beválogatott cikkek alapjellegzői

A Jairath és munkatársai által végzett multicentrikus, klaszteres-randomizált megvalósíthatósági vizsgálatot kivéve<sup>9</sup>, az összes vizsgálat párhuzamos csoportos, egy centrumban történő RCT volt. A hét RCT cikk közül öt<sup>9-11,33,34</sup> az UGIB, egy<sup>35</sup> kifejezetten a varix eredetű UGIB (VUGIB), egy<sup>36</sup> pedig a NVUGIB-betegeket vizsgálta. A restriktív transfúziós küszöbértékek a 70-80 g/L közötti Hb-szintek és 21%-25±2%-os hematokrit szintek, míg a liberális küszöbértékek 80-100 g/L Hb és 28%-32±2%-os hematokrit között mozogtak. A beadott vörösvértestek mennyiségét csak egy RCT-ben határozták meg előre.<sup>10</sup>

### 6.3.3. A metaanalízis eredményei: kórházi és 30 napos mortalitás

A négy RCT<sup>11,33-35</sup> összevont elemzése szerint a restriktív transfúzió nem vezetett a mortalitás növekedéséhez sem az általános betegpopulációban, sem az UGIB alcsoporton belül (1.1. Ábra). Három tanulmány<sup>9-11</sup> eredményei a 30 napos mortalitás csökkenésére utaló tendenciát jeleztek, 29%-os kockázat csökkenését mutattak a restriktív transfúzióval (1.2. Ábra).



1. Ábra A vizsgálatokból származó erdődiagramok azt mutatják, hogy a restriktív transfúzió nem eredményezett

magasabb (1) kórházi halálozást vagy (2) 30 napos halálozást a liberális transzfúzióhoz képest. **Rövidítések:** **RR:** kockázati arány; **CI:** konfidenciaintervallum; **UGIB:** felső tápcsatornai vérzés; **VUGIB:** varix eredetű felső tápcsatornai vérzés. **Módszertani minőség:** (A) A randomizációs folyamatból eredő részrehajlás, (B) A tervezett beavatkozásoktól való eltérésekből eredő részrehajlás, (C) A hiányzó kimeneti adatokból eredő részrehajlás, (D) Az eredmény méréséből eredő részrehajlás, (E) A közölt eredmények kiválasztásából eredő részrehajlás, (F) Általános részrehajlás.

#### **6.3.4. A metaanalízis eredményei: kórházi és utánkötési újravérzés**

Öt tanulmány<sup>9-11,33,35</sup> volt bevonható a kórházi újravérzés vizsgáló elemzésbe. A restriktív transzfúziós megközelítés nem eredményezett nagyobb újravérzés kockázatot a liberális stratégiához képest (RR: 0.67, CI: 0.30-1.50). Hasonlóképpen, az UGIB alcsoporton belül sem volt szignifikáns különbség az intervenció és a kontrollcsoport között (RR: 0.60, CI: 0.16-2.32).

A beavatkozást követő 28-45 napon belüli újravérzést három RCT-ben vizsgálták<sup>9,11,36</sup>. Bár az eredmények a kockázat csökkenésére utaló tendenciát mutattak a restriktív transzfúziós csoportban, az eredmény statisztikailag nem volt szignifikáns (RR: 0.75, CI: 0.49- 1.16).

#### **6.3.5. A metaanalízis eredményei: akut vesekárosodás és kórházi tartózkodás hossza**

Három tanulmányban dokumentáltak akut vesekárosodást.<sup>9,10,34</sup> A metaanalízis kimutatta, hogy a restriktív transzfúzió nem volt rosszabb a liberális megközelítésnél (RR: 0.79, CI: 0.61, 1.03). Ezenkívül a nagyobb mintaelemszámú tanulmányok arra utaltak, hogy a restriktív transzfúzióban részesülő betegek esetében az akut vesekárosodás kockázata alacsonyabb volt.

A kórházi tartózkodás hosszára vonatkozó adatokat három tanulmányban közölték.<sup>10,11,34</sup> Az elemzésünk nem mutatott szignifikáns különbséget a kórházi tartózkodás napokban mért időtartamában az alacsonyabb küszöbérték mellett vörösvértest-transzfúziót kapó és a liberális megközelítéssel kezelt betegek között (MD: -0.49 nap, CI: -1.86, 0.89).

#### **6.3.6. A szisztematikus áttekintés eredményei: tromboembóliás és iszkémiás szövődmények és a transzfúziót követő beavatkozások**

Két tanulmányban számoltak be a kórházi kezelés és a követési időszak alatti tromboembóliás eseményekről.<sup>9,10</sup> Minden esetben az érintettek aránya kisebb volt a restriktív csoportban, mint a liberális csoportban.

Három RCT<sup>9,10,11</sup> értékelte a transzfúzió utáni beavatkozások szükségességét. A Jairath és munkatársai által végzett vizsgálatban<sup>9</sup> a restriktív transzfúzió a sebészeti vagy radiológiai

beavatkozások 1%-os növekedéséhez vezetett. Azonban minden más kimenetelt illetően az alacsonyabb Hb-küszöbértékkel történő vörösvértest-transzfúzió alkalmazása csökkentette a beavatkozások szükségességét, különösen az olyan eljárások esetében, mint a transzjuguláris intrahepatikus portoszisztémás sönt (TIPS) behelyezése és a ballontamponád alkalmazása.

### **6.3.7. A tanulmányok minősége**

A populációk alapkarakterisztikáinak eltérései, a randomizációval kapcsolatos hiányos adatok, a tervezett beavatkozásoktól való eltérések és az eredmények szelektív jelentése mérsékelt ("némi aggodalom") vagy magas részrehajlási kockázatot eredményeztek az összes bevont RCT esetében.

A metaanalízis GRADE-értékelési eredményeit az **1. Táblázat** tartalmazza.

#### **1. Táblázat** A metaanalízis eredményeinek evidencia szintje

Végpontok	A résztvevők száma (vizsgálatok)	Az evidencia minősége	Relatív kockázat (95% CI)	Várható abszolút hatás	
				Kockázat liberális transzfúzió esetén	Kockázati különbség restriktív transzfúzióval
Kórházi elhalálozás	391 (4 RCT)	⊕○○○ Nagyon alacsony	<b>RR 0.95</b> (0.46-1.94)	71/1000	<b>4-gyel kevesebb 1000 főre vetítve</b> (39-cel kevesebbtől 67-el többig)
Utánkövetési elhalálozás	1753 (3 RCT)	⊕○○○ Nagyon alacsony	<b>RR 0.71</b> (0.35-1.45)	83/1000	<b>24-gyel kevesebb 1000 főre vetítve</b> (54-gyel kevesebbtől 37-tel többig)
Kórházi újravérzés	1893 (5 RCT)	⊕○○○ Nagyon alacsony	<b>RR 0.67</b> (0.30-1.50)	135/1000	<b>44-gyel kevesebb 1000 főre vetítve</b> (94-gyel kevesebbtől 67-tel többig)

Végpontok	A résztvevők száma (vizsgálatok)	Az evidencia minősége	Relatív kockázat (95% CI)	Várható abszolút hatás	
				Kockázat liberális transzfúzió esetén	Kockázati különbség restriktív transzfúzióval
Utánkövetési újravérzés	927 (3 RCT)	⊕○○○ Nagyon alacsony	<b>RR 0.75</b> (0.49-1.16)	97/1000	<b>24-gyel kevesebb 1000 főre vetítve</b> (49-cel kevesebbtől 16-tal többig)
Akut vesekárosodás	1504 (3 RCT)	⊕○○○ Nagyon alacsony	<b>RR 0.79</b> (0.61-1.03)	137/1000	<b>29-cel kevesebb 1000 főre vetítve</b> (53-mal kevesebbtől 4-gyel többig)
A kórházi bentfekvés hossza	1140 (3 RCT)	⊕○○○ Nagyon alacsony	-	-	<b>MD 0.49 nappal kevesebb</b> (1.86-tal kevesebbtől 0.89-cel többig)

**Rövidítések:** CI: konfidenciaintervallum; MD: átlagos különbség; RR: relatív kockázat; RCT: randomizált kontrollált vizsgálat

#### **6.4. Diszkuszió**

Metaanalízisünk célja a restriktív és liberális transzfúzió hatékonyságának és biztonságosságának vizsgálata volt akut GIB-et követően. Bár a restriktív karoknál kevesebb kedvezőtlen kimenetelű eredmény volt megfigyelhető, beleértve a kórházi halálozást, a 30 napos halálozást, a kórházi újravérzést, a 28-42 napos újravérzést és az akut vesekárosodást, a csoportok közötti különbségek statisztikailag nem voltak szignifikánsak. Hasonlóképpen, a kórházi tartózkodás hosszában sem volt eltérés a két transzfúziós stratégia között. Az egyes tanulmányok eredményei azt is mutatták, hogy a restriktív transzfúzió az iszkémiás események, a tromboembóliás szövődmények és a nemkívánatos események alacsonyabb arányával járt együtt.

Metaanalízisünk erőssége, hogy alapos áttekintést nyújt a különböző transzfúziós stratégiákról, több mint 2000 beteg adatainak felhasználásával. Kimutattuk, hogy a restriktív transzfúzió nem vezetett a kedvezőtlen kimenetel megnövekedett kockázatához, akár a kórházi kezelés alatt, akár a hosszabb követési időszakok során, azonban jelentős limitáció a transzfúziós küszöbértékek változatossága a bevont tanulmányokban. Továbbá csak két tanulmány<sup>10,11</sup> végzett mintaelemszám-becslést, ami magyarázatot adhat a statisztikailag szignifikáns eredmények hiányára. Ezenkívül számos kimenetelnél közepes vagy magas részrehajlás volt megfigyelhető. A minőség csökkenésének leggyakoribb oka az volt, hogy a bevont vizsgálatokban nem volt vakosítás, ami potenciális teljesítmény és észlelési torzítást eredményezett. Az ilyen típusú RCT-kben a vakosítás eleve kihívást jelent, de a probléma megoldásának egyik lehetséges stratégiája lehet az eredményértékelők és az adatelemzők vakosítása a kezelési karokra.

#### **6.4.1. Gyakorlati alkalmazás**

A gyakorlatban a vörösvértest-pótlást ideális körülmények között kell végezni, biztosítva a beteg hemodinamikai állapotának és laboratóriumi mutatóinak szoros utánkövetését a transzfúzióval kapcsolatos szövődmények minimalizálása érdekében. A restriktív transzfúzió bevezetése a rutin gyakorlatban kulcsfontosságú, mivel ez nemcsak a hazabocsátás utáni halálozást, hanem a kórházi költségeket is csökkenti a liberális transzfúziós megközelítéshez képest. Az elmúlt években, különösen a COVID-19 világméretű idején, világszerte vörösvértest-hiány alakult ki.<sup>37,38</sup> Az ausztrál Nemzeti Vérlista adatai szerint 2022-ben egy vörösvértest-egység költsége körülbelül 357 ausztrál dollár volt. Eredményeink szerint a restriktív csoport résztvevői 1.35 egységgel kevesebbet kaptak, így ezzel a megközelítéssel a költségek potenciálisan 482 A\$/résztvevővel csökkentek. Továbbá a liberális transzfúziós stratégiák a szövődmények magasabb arányával járnak, ami további emberi és pénzügyi erőforrásokat igényel.

#### **6.4.2. A kutatásokra gyakorolt hatás**

A jövőbeni RCT-kben és kohorszvizsgálatokban elengedhetetlen az összes bevont páciens kiterjesztett nyomon követése a hazabocsátás után. Az eredmények általánosítását megnehezíti a bevont tanulmányokban a varix és a peptikus fekély vérzések számai közötti eltérések. Ezért a következő RCT-kben külön kell vizsgálni ezeket a populációkat, mivel a transzfúzió eltérő hatással lehet a vérzés kimenetelére. A korábbi iszkémiás és tromboembóliás eseményekben szenvedő betegeket nagyrészt kizárták az elemzett vizsgálatokból, így a restriktív transzfúzió előnyei nem ismertek ezen populáció esetében. A jövőbeni tanulmányoknak ezt a hiányosságot

kell pótolniuk, miközben a transzfúzió Hb-küszöbértékeit is vizsgálni kell mind a restriktív, mind a liberális protokollok esetében. Figyelemre méltó, hogy a bevont tanulmányokban a liberális karba bevont résztvevők általában több vért kaptak. Korábbi kutatások rámutattak a transzfundált vörösvértest-egységek száma és a káros kimenetek közötti kapcsolatra. A transzfúziós irányelvekkel összhangban, kontrollált vérzés és nem súlyos állapotok esetén egyetlen vörösvértest egységgel javasoljuk a kezelés megkezdését, majd a beteg választól függő későbbi módosításokat.<sup>39</sup>

### **6.4.3. Konklúzió**

Összefoglalva, a liberális megközelítéshez képest a restriktív transzfúzió nem eredményez növekedést a főbb klinikai végpontok előfordulásában. Azonban az eredményeket elővigyázatossággal kell kezelni az alacsony evidencia szint miatt.

## **7. A hemoglobin csökkenés jobban előrejelzi a nemkívánatos kimeneteleket, mint az anémia súlyossága – regiszterelemzés**

### **7.1. Bevezetés**

A GIB-re vonatkozó jelenlegi iránymutatások a legtöbb beteg esetében 70 g/L feletti Hb-szint fenntartását javasolják, a szív- és érrendszeri betegségben szenvedők esetében pedig 80 g/L feletti Hb-szintet.<sup>14,26</sup> Az egyének vérszegénységtűrő képessége azonban nagyon eltérő. A Hb-érték jelentős csökkenése a normál alapértékről a transzfúziós küszöbértékre, megfelelő fiziológiai adaptáció nélkül, növelheti a kedvezőtlen kimenetek előfordulásának valószínűségét.<sup>40-42</sup>

A sebészeti populációt vizsgáló obszervációs tanulmányok kimutatták, hogy a Hb- szintek relatív csökkenése ( $\Delta\text{Hb}\%$ ) a kiindulási értékhez képest fontosabb végpont előrejelző szereppel rendelkezik, mint a nadirHb. Az eredmények azt mutatták, hogy ha a  $\Delta\text{Hb}\%$  meghaladja az 50%-ot, a halálozás kockázata megnő, még akkor is, ha a nadirHb a 70 g/L-es transzfúziós küszöbérték felett marad.<sup>18,19</sup>

A Hb-változásnak a szerepe a transzfúziós döntések irányításában, valamint a vérzéssel kapcsolatos kórházi halálozás és a sürgős beavatkozás szükségességének előrejelzésében még nem volt vizsgálva. Mindazonáltal fontos figyelembe venni a nadirHb és a  $\Delta\text{Hb}\%$  individuális variációit, mivel ezek a paraméterek nagymértékben befolyásolhatják a betegek vérzést toleráló

képességét.

### **7.1.1. A regiszterelemzés célja**

Tanulmányunk elsődleges céljai a következők voltak: (1) meghatározni a jelentős Hb- változások abszolút és relatív küszöbértékeit, és (2) megvizsgálni a nadirHb-szintek és a kapcsolódó  $\Delta\text{Hb}\%$  hatását a GIB kimenetelére.

## **7.2. Anyag és módszertan**

Kohorszelemzésünk a STROBE-irányelvben megfogalmazott ajánlásokat követi.<sup>43</sup> Az adatgyűjtés a Helsinki Nyilatkozat elveinek megfelelően történt.

### **7.2.1. Adatforrás**

A vizsgálatban a Magyar Gasztrointesztinális Vérzések Regiszter adatait használtuk fel (etikai engedélyszám: 24433-5/2019/EÜIG).<sup>44</sup> Az adatokat prospektív és retrospektív módon gyűjtöttük két magyarországi terciér kórházból: Pécsi Tudományegyetem Általános Orvosi Kar, Gasztroenterológiai Osztály, Pécs és a Fejér Megyei Szent György Egyetemi Oktatókórházban, Székesfehérvár, 2019. november 1-től 2022. augusztus 31-ig tartó időszakban.

### **7.2.2. Beválogatási kritériumok**

Minden olyan felnőtt beteget, akinél a GIB egyértelmű jelei mutatkoztak - beleértve a melénát, a hematocheziát, a hematemésist, a nasogastricus szondában észlelt vért vagy az endoszkópia során azonosított aktív vérzést - alkalmasnak tekintettük a beválogatásra. A kórházi tartózkodás alatt naponta gyűjtöttünk információkat amelyeket elektronikus kérdőíveken rögzítettünk.<sup>44</sup>

### **7.2.3. Végpontok**

A GIB-hez kapcsolódó klinikai kutatások eredményeinek értékelésére vonatkozó legújabb ajánlásokat követve elsődleges végpontként egy összetett végpontot határoztunk meg. Ez a kompozit végpont magába foglalta a vérzéssel kapcsolatos kórházi halálozást és a sürgős beavatkozások szükségességét, mint például az ismételt endoszkópia a vérzés újbóli megjelenése miatt, a sebészeti beavatkozások vagy a transzarteriális embolizáció.<sup>17</sup> Továbbá a kórházi vérzéssel kapcsolatos halálozást és a sürgős beavatkozások szükségességét külön-külön is vizsgáltuk másodlagos kimenetként.

### **7.2.4. Változók**

**NadirHb:**

Kezdetben azokat a résztvevőket azonosítottuk, akiknek elérhető volt a legalacsonyabb Hb-szintjük a kórházi tartózkodásuk alatt. Az összetett végponthoz a sürgős beavatkozást megelőzően mért Hb-értéket vettük figyelembe, mivel ez jelezte a résztvevő által tapasztalt első végpontot.

### **Hb változás:**

A nadirHb-változásoknak a kimeneti végpontokra gyakorolt hatásának felmérése érdekében a  $\Delta\text{Hb}$  értékét vizsgáltuk. Csak olyan eseteket tekintettünk alkalmasnak az elemzésre, amelyeknél legalább két Hb-eredmény volt - egy a felvételnél és egy a kórházi kezelés alatt. A  $\Delta\text{Hb}$ -t a felvételi Hb-érték (első Hb) és a nadirHb közötti különbségként számoltuk ki. A relatív Hb-csökkenést ( $\Delta\text{Hb}\%$ ) a következő képlet segítségével határoztuk meg:  $\Delta\text{Hb}\% = [(\text{elsőHb} - \text{nadirHb}) / \text{elsőHb}] * 100$ . Továbbá a  $\Delta\text{Hb}$  és a  $\Delta\text{Hb}\%$  óránkénti csökkenési ütemét is megvizsgáltuk.

### **NadirHb és $\Delta\text{Hb}$ :**

A résztvevők eltérő toleranciát mutathatnak a vérvesztéssel szemben, még akkor is, ha a Hb-értékük a javasolt transzfúziós küszöbérték felett marad. Ennek feltárására elemzést végeztünk, amely az elért nadirHb-értékhez viszonyított Hb-csökkenésre összpontosított. A résztvevőket a nadirHb-szintjük alapján négy csoportba soroltuk ( $>50 \leq 60$ ,  $>60 \leq 70$ ,  $>70 \leq 80$ ,  $>80 \leq 90$  g/L), majd a  $\Delta\text{Hb}\%$ -os csökkenés alapján négy alcsoportra osztottuk őket az alábbiak szerint:  $0 \leq 10\%$ ,  $>10 \leq 20\%$ ,  $>20 \leq 30\%$  és  $>30 \leq 40\%$ . Azokat az egyéneket, akik vörösvértest-transzfúziót kaptak, külön is vizsgáltuk.

## **7.2.5. Statisztikai elemzés**

Az elemzéseket az R 4.3.1-es verziójával végeztük, a pROC 1.18.5 és emmeans 1.10.2 csomagok felhasználásával.

A  $\Delta\text{Hb}$  és  $\Delta\text{Hb}\%$  elemzése során a küszöbértéket, valamint azok szenzitivitását és specificitását vizsgáltuk. A görbe alatti területet (AUC) 95%-os CI-ekkel együtt a következőképpen értékeltük:  $\geq 0.9$  kiválóan, 0.8-0.9 jelentősnek, 0.7-0.8 közepesnek, 0.6-0.7 rossznak és 0.5-0.6 sikertelennek minősült.<sup>45</sup>

A második elemzéshez binomiális logisztikus regressziót használtunk az események valószínűségének becslésére. A magyarázó változók közé tartozott a nadirHb és a  $\Delta\text{Hb}\%$

melyeket folytonos változóként kezeltünk. A valószínűségeket a négy nadirHb- és  $\Delta\text{Hb}\%$ -csoport középpontjának megfelelő 16 konkrét ponton becsültük meg. Az alcsoportok összehasonlítását Tukey post-hoc teszt segítségével végeztük el, a statisztikai szignifikancia határ 0.05 alatti p-érték volt. Ezenkívül a csoportos összehasonlításokhoz esélyhányadosokat (OR) számítottunk 95%-os CI-kal, standard hibákkal és Z-arányokkal.

### **7.3. Eredmények**

#### **7.3.1. A beválogatott populáció**

Az adatgyűjtési időszak alatt 1021 esetet sikerült bevonni a regiszterbe. Ezek közül 652 esetben álltak rendelkezésre  $\Delta\text{Hb}$ -értékek a kompozit végpont elemzéséhez, míg a sürgős beavatkozás szükségességére vonatkozó adatok 619 esetben voltak elérhetőek.

#### **7.3.2. A vizsgált populáció alapkaraktisztikái**

A bevont populáció alapkaraktisztikái **a 2. Táblázatban** találhatóak.

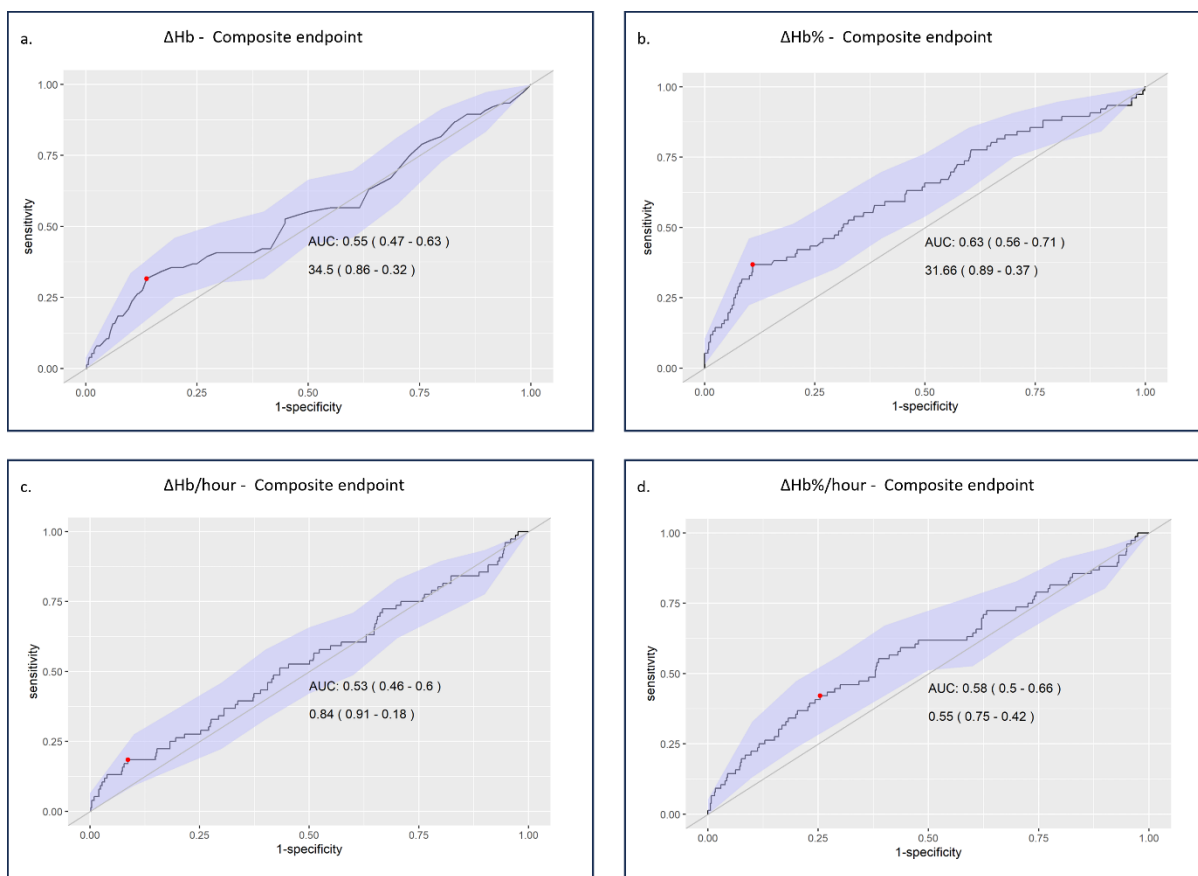
## 2. Táblázat A vizsgált betegpopuláció alapkarakterisztikái

	$\Delta$ Hb csökkenés	Összesen
<b>A résztvevők száma</b>	<b>619</b>	<b>1021</b>
Átlagos életkor (SD)	<b>68.50 (13.98)</b>	<b>69.46 (13.56)</b>
Férfi n (%)	<b>385 (62.20)</b>	<b>611 (59.84)</b>
<b>Komorbiditások</b>		
Érrendszeri betegség n (%)	<b>180 (29.08)</b>	<b>298 (29.19)</b>
Tromboembóliás betegség n (%)	<b>72 (11.63)</b>	<b>117 (11.46)</b>
Iszkémiás szívbetegség n (%)	<b>106 (17.12)</b>	<b>187 (18.32)</b>
<b>Rendszeresen szedett gyógyszerek</b>		
Trombocita aggregáció gátló szerek n (%)	<b>171 (27.63)</b>	<b>293 (28.70)</b>
Véralvadás gátló gyógyszerek n (%)	<b>189 (20.53)</b>	<b>321 (31.44)</b>
<b>Vérzés súlyosság</b>		
Endoszkópia előtti átlagos Rockall-pontszám (SD)	<b>3.87 (1.44)</b>	<b>4.12 (1.47)</b>
Átlagos Glasgow Blatchford-pontszám (SD)	<b>7.89 (4.55)</b>	<b>10.70 (4.01)</b>
<b>Transzfúzió a kórházi kezelés alatt</b>		
Friss fagyasztott plazma transzfúzió n (%)	<b>51 (8.24)</b>	<b>118 (11.56)</b>
Trombocita transzfúzió n (%)	<b>20 (3.27)</b>	<b>35 (3.43)</b>
Alvadási faktor koncentrátum pótlása n (%)	<b>72 (11.63)</b>	<b>127 (12.44)</b>
<b>Laboratóriumi paraméterek</b>		
Átlagos felvételi Hb g/L (SD)	<b>107.15 (26.03)</b>	<b>95.89 (30.95)</b>
Átlagos $\Delta$ Hb csökkenés g/L (SD)	<b>21.58 (14.18)</b>	<b>21.58 (14.18)</b>
Átlagos nadirHb g/L (SD)	<b>84.88 (23.20)</b>	<b>79.42 (24.49)</b>
<b>Kórházi végpontok</b>		
Műtéti beavatkozás szükségessége n (%)	<b>17 (2.75)</b>	<b>32 (3.13)</b>
Transzarteriális embolizáció szükségessége n (%)	<b>2 (0.32)</b>	<b>4 (0.39)</b>
Intenzív osztályos felvétel szükségessége n (%)	<b>44 (7.11)</b>	<b>90 (8.81)</b>
Ismételt endoszkópia szükségessége n (%)	<b>49 (7.92)</b>	<b>101 (9.89)</b>
Újra vérzés n (%)	<b>29 (4.68)</b>	<b>54 (5.29)</b>
Vérzéssel összefüggő halálozás n (%)	<b>16 (2.58)</b>	<b>33 (3.23)</b>
Összhalálozás n (%)	<b>55 (8.89)</b>	<b>108 (10.58)</b>
Kompozit végpont	<b>76 (12.28)</b>	<b>154 (15.08)</b>
A kórházi tartózkodás átlagos hossza (SD)	<b>7.77 (4.98)</b>	<b>7.83 (5.17)</b>

**Rövidítések:** SD: szórás; n: a résztvevők száma; Hb: hemoglobin.

### 7.3.3. A regiszterelemzés eredményei: $\Delta\text{Hb}$ and $\Delta\text{Hb}\%$ prediktív értéke

Megvizsgáltuk, hogy a  $\Delta\text{Hb}$  és a  $\Delta\text{Hb}\%$  képes-e előre jelezni a vizsgálatba bevont összes beteg esetében a kimeneteleket. Az elemzés azt mutatta, hogy a Hb abszolút és relatív csökkenése, valamint az óránkénti csökkenési arányuk nagy specifitással különböztette meg azokat a betegeket, akiknél nem következett be az összetett végpont. Azonban az eredményeknek az általános diagnosztikai pontossága alacsony vagy nem megfelelő volt a teljes kohorszt vizsgálva. (2. Ábra).



**2. Ábra.** Az összetett végpont előrejelzése a  $\Delta\text{Hb}$  (a),  $\Delta\text{Hb}\%$  (b),  $\Delta\text{Hb}/\text{óra}$  (c) és  $\Delta\text{Hb}\%/\text{óra}$  (d) alapján. Minden ábrán az első sorban a görbe alatti terület (AUC) 95%-os konfidenciaintervallummal, a második sorban pedig a hemoglobin határértékek, valamint a hozzájuk tartozó specifitás és szenzitivitás látható.

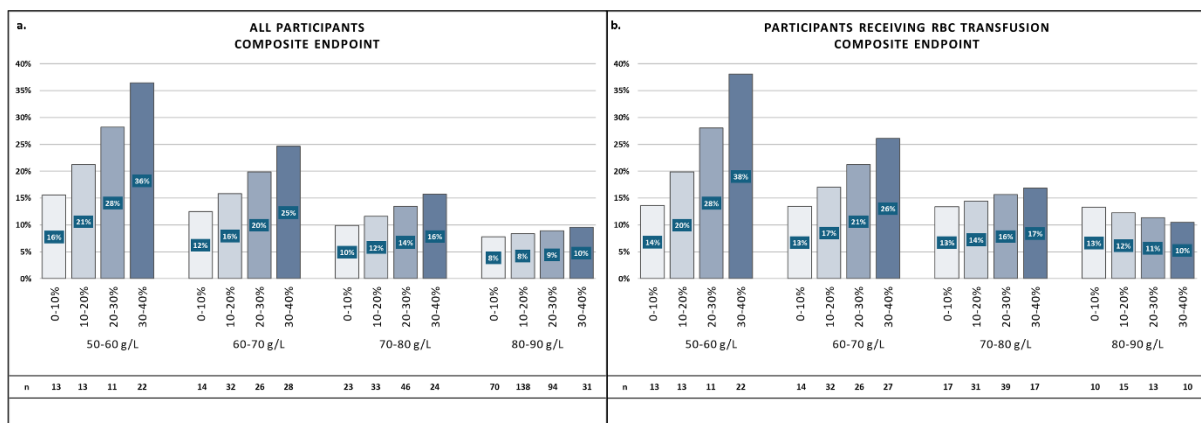
A vérzéssel összefüggő halálozás és a sürgős beavatkozás szükségessége tekintetében külön-külön értékelve a  $\Delta\text{Hb}$  és a  $\Delta\text{Hb}\%$  csökkenését is hasonló eredményeket kaptunk.

### 7.3.4. A regiszterelemzés eredményei: a nadirHb and ΔHb% közötti összefüggések vizsgálata

#### Kompozit végpont:

Amikor a résztvevőket a ΔHb% és a nadirHb-szintek alapján csoportosítottuk, azt találtuk, hogy a ΔHb% növekedése az összes résztvevőnél nagyobb valószínűséggel jár együtt az összetett végpont elérésével. Míg a kimenetel valószínűsége megduplázódott, a növekedés statisztikailag nem volt szignifikáns, amikor a 0-10%-os ΔHb% alcsoportokat hasonlítottuk össze a 80-90 g/L és 50-60 g/L nadirHb-tartományokban (8% vs. 16%; OR: 2.18, CI: 0.70-6.75; p=0.581). Ezzel szemben a 30-40%-os ΔHb% alcsoportba tartozó résztvevőknél ugyanezen nadirHb-kategóriákon belül közel 5.5-ször nagyobb volt az összetett végpont elérésének esélye (10% vs. 36%; OR: 5.40, CI: 1.52-19.15; p<0.001) (**3a. Ábra**).

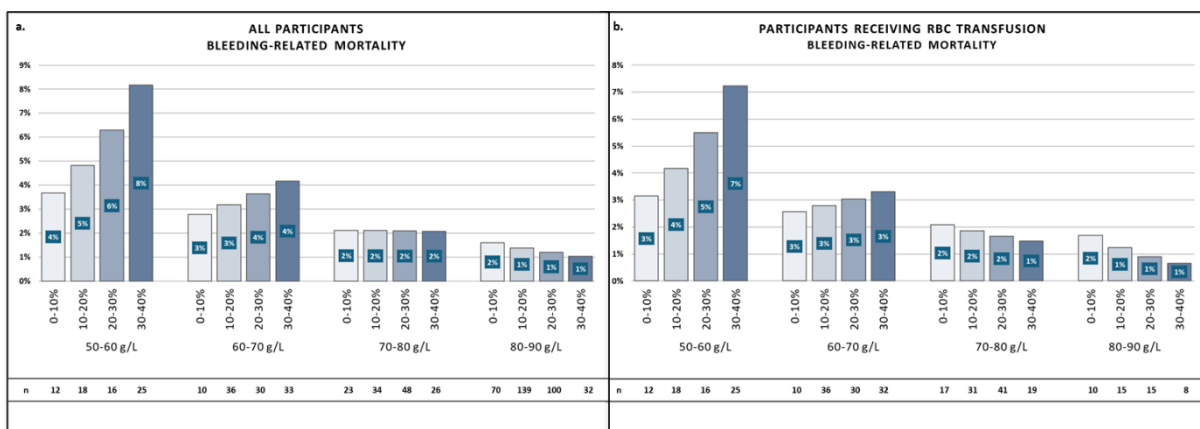
A 0-10%-os ΔHb% alcsoportba tartozó, vörösvértest-transzfúzióval kezelt populáció körében az összetett eredmény elérésének valószínűsége minden nadirHb-kategóriában konzisztens volt (13% vs. 13% vs. 13% vs. 13% vs. 14%). A 30-40%-os Hb-csökkenéssel rendelkező résztvevők esetében nagyobb különbségek voltak megfigyelhetők a nadirHb-csoportok között a 80-90 g/L-es nadirHb-értékkel rendelkezőkhöz képest, de ezek a különbségek statisztikailag nem voltak szignifikánsak (10% vs. 17%; OR: 1.74, CI: 0.97-3.13; p=0,090; 10% vs. 26%; OR: 3.03, CI: 0.94-9.77; p=0.090; 10% vs. 38%; OR: 5.26, CI: 0.91-30.56; p=0.090) (**3b. Ábra**).



**3. Ábra.** Az oszlopdiagram a sürgős beavatkozások arányát mutatja (százalékban kifejezve) négy nadirHb-csoportban (50-60, 60-70, 70-80 és 80-90 g/L) és négy ΔHb%-alcsoportban (0-10, 10-20, 20-30 és 30-40%) két populációban: az összes résztvevőt vizsgálva (a.) és a vörösvértest-transzfúzióban (RBC) részesülőkben (b.). Az egyes alcsoportok mintaméretei a megfelelő sávok alatt láthatók.

## Vérzéssel összefüggő mortalitás

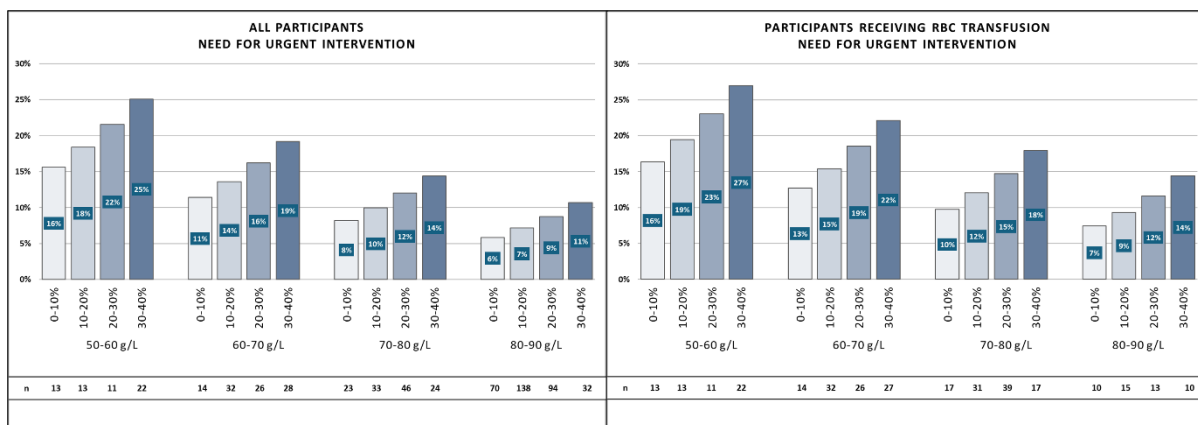
A vérzéssel kapcsolatos halálozási valószínűség 1% és 4% között volt minden alcsoportban, 60-90 g/L közötti nadirHb-szintekkel. A 60-70 g/L-es nadirHb-értékhez vezető 30-40%-os  $\Delta$ Hb%-csökkenés hasonló eredményhez vezetett, mint az 50-60 g/L-es nadirHb-értéket elérő 0-10%-os csökkenés (4% vs. 4%;  $p=1,00$ ). Ezenkívül az 50-60 g/L-es nadirHb-csoportban a 30-40%-os csökkenés kétszer nagyobb végpont előfordulási esélyhez vezetett, mint a 0-10%-os csökkenés csoportjában (8% vs. 4%; OR: 2.05, CI: 1.036-4.05;  $p=0.028$ ) (4a. Ábra). Hasonló tendenciák voltak megfigyelhetők az vörösvértest-transzfúzióban részesülő résztvevők körében (4b. Ábra).



4. Ábra. Az oszlopdiaagram a vérzéssel kapcsolatos halálozás arányát (százalékban kifejezve) mutatja négy nadirHb-csoport (50-60, 60-70, 70-80 és 80-90 g/L) és négy  $\Delta$ Hb%-alcsoport (0-10, 10-20, 20-30 és 30-40%) esetében két populációban: az összes résztvevőt vizsgálva (a.) és a vörösvértest-transzfúzióban (RBC) részesülőkben (b.). Az egyes alcsoportok mintaméretei a megfelelő sávok alatt láthatók.

## Sürgős beavatkozások

A 80-90 g/L-es nadirHb-értéket elérő, 30-40%-os Hb-csökkenéssel rendelkező résztvevők esetében a kimenetel előfordulása hasonló volt a 60-70 g/L-es nadirHb-értéket elérő, 0-10%-os Hb-csökkenéssel rendelkező résztvevőkéhez (5.a Ábra). A transzfundált személyek közül a 30-40%-os Hb-csökkenéssel a 80-90 g/L-es nadirHb-t elérő személyek 14%-ánál volt valószínűsíthető, hogy sürgős beavatkozásra volt szükség. Hasonló valószínűség volt megfigyelhető a 0-10%-os csökkenéssel a 50-60 g/L és 60-70 g/L nadirHb-szintet elérő betegeknél (14% vs. 16%;  $p=1,00$ ; 14% vs. 13%;  $p=1,00$ ) (5.b Ábra).



**5. Ábra.** Az oszlopdiagram a sürgős beavatkozások arányát (százalékban kifejezve) mutatja négy nadirHb-csoport (50-60, 60-70, 70-80 és 80-90 g/L) és négy  $\Delta$ Hb%-alcsoport (0-10, 10-20, 20-30 és 30-40%) esetében két populációban: az összes résztvevőt vizsgálva (a.) és a vörösvértest-transzfúzióban (RBC) részesülőkben (b.). Az egyes alcsoportok mintaméretei a megfelelő sávok alatt láthatók.

## 7.4. Diszkusszió

Számos sebészeti tanulmány vizsgálta a Hb-szint változása és a kemény klinikai kimenetel közötti kapcsolatot.<sup>18,19,46-48</sup> Legjobb tudomásunk szerint azonban ez az első olyan tanulmány, amely ezt az összefüggést akut GIB kapcsán vizsgálta. Eredményeink azt mutatták, hogy a  $\Delta$ Hb% magas specificitást mutatott; azonban sem a  $\Delta$ Hb, sem a  $\Delta$ Hb% nem tudta nagy pontossággal előre jelezni a vizsgált kimenetelt. Mindazonáltal második elemzésünk alátámasztotta azt a hipotézist, hogy a nagyobb vérvesztés növeli a vérzéssel összefüggő kórházi halálozás vagy a sürgős beavatkozás szükségességének valószínűségét, még akkor is, ha a nadirHb-szintek meghaladják a 70 g/L-t.

Ebben a tanulmányban a résztvevők egy nagy, minden vérzési forrást felölelő kohorszát elemeztük. Az utánkövetési adatok azonban nem szerepeltek a regiszterben, így nem tudtuk értékelni az NVUGIB esetében ajánlott 30 napos, illetve a VUGIB esetében ajánlott 42 napos utánkövetést.<sup>17</sup> A végpontokat elérő résztvevők korlátozott száma miatt nem tudtunk alcsoportokat létrehozni a  $\Delta$ Hb határértékek értékeléséhez. A jövőbeni vizsgálatoknak a főbb társbetegségek (pl. iszkémiás szívbetegség) és a különböző vérzésforrások (pl. varix vérzés) esetén specifikus határértékeket is figyelembe kell venniük. Ezenkívül a COVID-19 világjárvány idején nem volt lehetséges a prospektív adatgyűjtés, ezért nem állt rendelkezésre minden esetre vonatkozóan a transzfúzió megkezdésének ideje. Azonban a kimenetelt megelőzően mért nadirHb-értékek használatával minimalizáltuk a másodlagos vérvesztés (pl. újravérzés vagy

sebészeti beavatkozások) által potenciálisan befolyásolt Hb-szint alkalmazását.

#### **7.4.1. A kutatásokra gyakorolt hatás**

A  $\Delta\text{Hb}\%$  további paraméterként való beépítése a jövőbeni GIB-kockázatbecslési rendszerekbe javíthatja az erőforrások elosztásának hatékonyságát. Ha a  $\Delta\text{Hb}\%$ -adatok hozzáférhetőek, akkor hatékonyabbak lehetnek, mintha kizárólag a Hb-szintekre hagyatkoznánk. Mindazonáltal a jövőbeli kutatásoknak arra kell összpontosítaniuk, hogy alaposan megvizsgálják a klinikai eredmények, valamint a  $\Delta\text{Hb}\%$  és a nadirHb közötti ok-okozati összefüggést randomizált beállításokban. Ez pontosabb és szélesebb körben alkalmazható transzfúziós irányelvek kidolgozásához vezethet.

#### **7.4.2. Gyakorlati alkalmazás**

Regiszterelemzésünk hangsúlyozza a kockázatértékelés személyre szabottabb megközelítésének szükségességét. A jelentős vérvesztéssel rendelkező betegek számára előnyös lehet a korábbi beavatkozás; ezért a emelkedett  $\Delta\text{Hb}\%$ -szintű betegeket még akkor is figyelmesebben kell nyomon követni, ha a nadirHb-értékük 70 g/L felett marad.

#### **7.4.3. Konklúzió**

Összefoglalva, tanulmányunk kiemeli a  $\Delta\text{Hb}\%$ -ot, mint a kedvezőtlen kimenetel fontos előrejelzőjét. Eredményeink azt sugallják, hogy a  $\Delta\text{Hb}\%$  nagyobb prediktív értékkel bír, mint a nadirHb önmagában, és jobb alapot nyújt a vörösvértest-transzfúzió időzítésének és szükségességének meghatározásához. További kutatásokra van szükség ezen eredmények megerősítésére nagyobb kohorszokban, majd randomizált vizsgálatokra, hogy értékelni lehessen a  $\Delta\text{Hb}\%$ -ban rejlő lehetőségeket a GIB kezelésében alkalmazott transzfúziós stratégiák javításában.

### **8. Intravénás vas-karboximaltóz versus orális vas-szulfát idős betegeknél akut nem varix eredetű gasztrointesztinális vérzést követően (FIERCE) : multicentrikus, nyílt, randomizált, kontrollált vizsgálat protokollja**

#### **8.1. Bevezetés**

Az idősebb felnőttek vérszegénysége nagymértékben növeli a szövődmények valószínűségét. Egy nagy prospektív kohorszvizsgálat, közepesen súlyos vérszegénységben szenvedő, körülbelül 60 éves átlagéletkorú résztvevőket vizsgálva, háromszoros emelkedést talált a 30 napos kórházi

újrafelvételben a vérszegénységben nem szenvedőkhöz képest.<sup>49</sup>

Eddig csak két RCT-ben vizsgálták az IV vaspótlás hatékonyságát a szájon át történő vaspótlással összehasonlítva akut GIB után.<sup>24,50</sup> Az ezen RCT-ekből származó eredmények arra utalnak, hogy az IV vaspótlás hatékony a vasraktárak gyors helyreállításában. Mindkét vizsgálatból azonban kizárták a súlyos vérszegénységben vagy súlyos társbetegségben szenvedő betegeket. A Ferrer-Barcelo és munkatársai által végzett nyílt RCT-ben a résztvevőket hat hétig szájon át szedhető vas-szulfáttal (FS) kezelték. Figyelemre méltó, hogy a szájon át szedhető vasat tartalmazó csoportban a betegek 40%-a nem érte el a normális Hb- szintet a vizsgálat végére.

A Bager és munkatársai által végzett vizsgálatban a normál Hb-szintet még csökkentett szájon át szedett vasadagokkal (200 mg/nap három hónapon keresztül) és IV vaskezeléssel (1000 mg) is elérték. A Hb-érték javulásának lassabb üteme szájon át adott vas mellett azonban növeli a vérszegénységgel kapcsolatos szövődmények kockázatát az idős betegeknél. Egy multicentrikus retrospektív vizsgálat arról számolt be, hogy a 70-100 g/L közötti Hb-szintű betegek 22.6%-a került újra kórházba, és 4.6%-uk elhalálozott a hazabocsátást követő egy hónapon belül.<sup>16</sup> A súlyos vérszegénységben szenvedő idős betegeknél valószínűleg még nagyobb újrafelvétel és a halálozási kockázatra lehetne számítani, ha a vasraktárak nem kerülnek gyorsan feltöltésre.

A meglévő RCT-k nem foglalkoznak ezzel a jelentős klinikai kérdéssel. Vizsgálatunk alaphipotézise hogy az IV vaskezelés hatékonyabb és biztonságosabb, mint a szájon át szedhető vas, az ebben a vizsgálatban vizsgált összes kimenetel tekintetében.

### **8.1.1. Az RCT célja**

Vizsgálatunk (1) elsődleges célja, hogy megvizsgáljuk az IV vaspótlás hatását az orális vaspótlással összehasonlítva a mortalitásra, a vérszegénységgel kapcsolatos sürgősségi ellátásra és a kórházi újrafelvételre akut NVUGIB-ben szenvedő idős betegek esetében. A másodlagos cél (2) a vas-karboximaltóz (FCM) és az FS hatásának értékelésére összpontosít a betegek életminőségében és fizikai egészségében. Célunk továbbá (3) e két kezelés mellékhatásainak összehasonlítása, valamint (4) a vasszint helyreállításának és a Hb-koncentráció növelésének hatékonyságát értékelni.

### **8.2. Anyag és módszerek**

A vizsgálati protokollt az Irányítóbizottság (SC) és egy Nemzetközi Vizsgálati Tanácsadó Testület (ITAB) tagjai dolgozták ki a SPIRIT 2013 ajánlásai szerint.<sup>51</sup> A Nemzeti Népegészségügyi és

Gyógyszerészeti Központ hagyta jóvá a protokollt (jóváhagyási szám: 46395- 5/2021/EÜIG). A vizsgálat során a Helsinki Nyilatkozatban foglalt elveket fogjuk követni.

A vizsgálatot a Pécsi Tudományegyetem Transzlációs Medicina Intézete fogja finanszírozni. A szponzorok nem fognak hozzáférni a randomizációs kódhoz vagy a vizsgálat során keletkezett adatbázishoz.

### **8.2.1. A vizsgálati design**

A FIERCE-vizsgálat egy multicentrikus, párhuzamos csoportos, nyílt, felsőbbrendűségi elrendezésű RCT lesz.

A vizsgálatot kezdetben két egyetemi kórházban fogjuk indítani: Pécsi Tudományegyetem Általános Orvosi Kar, Gasztroenterológiai Osztály, Pécs, Magyarország és a Fejér Megyei Szent György Egyetemi Oktatókórházban, Székesfehérvár, Magyarország. A vizsgálatba további, endoszkópos képalkotási lehetőséggel felszerelt belgyógyászati osztályokkal rendelkező kórházak is csatlakozhatnak.

### **8.2.2. A vizsgált populáció**

#### **Beválogatási kritériumok:**

(1) Életkor  $\geq 65$  év. (2) Endoszkóposan igazolt akut NVUGIB forrás. (3) Legalább 48 óra telt el az endoszkópos diagnózis és/vagy kezelés óta. (4) Hemodinamikai stabilitás. (5) A beteg elbocsátása tervezett. (6) Hb-szint  $<100$  g/L a randomizálás napján. (7) Legalább 24 óra eltelt az utolsó transzfúzió óta, és nincs szükség további transzfúzióra. (8) Aláírt beleegyező nyilatkozat és betegtájékoztató.

#### **Kizárási kritériumok:**

(1) Ismert túlérzékenység a vastermékekkel szemben (enyhe mellékhatások kizárva). (2) Kórelőzményben előforduló vastúlterhelés. (3) Terhesség vagy szoptatás. (4) Kórelőzményben előforduló vasmalabszorpció. (5) Krónikus végstádiumú betegségek. (6) Aktív rosszindulatú betegség vagy kezelés alatt álló rosszindulatú daganatok, amelyek hatással vannak a vérszegénységre. (7) Májcirrózis nagy vérzésveszélyű varixokkal. (8) Magas vérzésveszéllyel járó gyomor-bélrendszeri rosszindulatú daganatok. (9) Nagy valószínűséggel rossz compliance vagy állandó lakóhely hiánya. (10) ECOG  $>2$  pontszám. (11) Myelo- vagy lymphoproliferatív betegségek. (12) Nem vashiány okozta vérszegénység. (13) Primer véralvadási zavarok. (14) A beteg tervezett átszállítása másik intézménybe a kórházi elbocsátás után.

### **8.2.3. Beavatkozások**

A beavatkozások a randomizálást követően azonnal megkezdődnek. Az A csoportba tartozó résztvevők a randomizálás napján egyszeri 1000 mg IV FCM adagot kapnak. A B csoportban a szájon át történő vaspótlás három hónapon keresztül napi egy 200 mg FS tablettából fog állni.

### **8.2.4. Végpontok**

#### **Elsődleges végpont**

Az elsődleges végpont egy kompozit végpont lesz, amely magában foglalja az összmortalitást, a vérszegénységgel kapcsolatos nem tervezett sürgősségi ellátást és a vérszegénységgel összefüggő nem tervezett kórházi felvételeket, amelyeket a résztvevők vizsgálatba való bevonását követően 3 hónapon belül lesznek értékelve.

#### **Másodlagos végpontok**


A beválogatás után 1 és 3 hónappal az alábbi végpontok külön-külön is rögzítve lesznek: (1) összhalálozás; (2) vérszegénységgel összefüggő nem tervezett sürgősségi ellátások; és (3) vérszegénységgel összefüggő nem tervezett kórházi újrafelvétel.

A kezelés után 1 és 3 hónappal ( $\pm 7$  nappal) a következő végpontok lesznek mérve: (4) az életminőség változása; (5) a járási sebesség változása a kiindulási értékhez képest; (6) a 6 perces gyaloglóteszt (6MWT) eredményének eltérése a kiindulási értéktől; (7) a kézszorítás erejének változása a kiindulási értékhez képest; (8) a Hb-szint normalizálódása ( $> 120$  g/L nőknél és  $\geq 130$  g/L férfiaknál); (9) a hematológiai és biokémiai paraméterek abszolút változásai, beleértve a hematokrit, a szérumvas, a szérum transferrin, a transferrin telítettség, az oldható transferrinreceptor (sTfR) koncentrációját, a ferritin, a retikulociták száma, a vörösvértestek száma, a teljes vasmegkötő kapacitás (TIBC), az eritropoetin, a C-reaktív protein (CRP), a foszfát és a hepcidin szintjét; (10) a kezelés mellékhatások miatti megszakítása; (11) a szájon át történő kezeléshez való adherencia; (12) a kezelés költséghatékonysága.

### **8.2.5. Kezdeti és utánkövetési mérések**

Az alap- és utánkövetési méréseket minden vizsgálati helyszínen el fogjuk végezni a felvételkor, majd a felvétel után 1 és 3 hónappal ( $\pm 7$  nappal) (lásd a **6. Ábrát**). A résztvevők kórtörténete, az akut NVUGIB epizód kezelésének részletei és a transfúziós igények is rögzítve lesznek. Ezen túlmenően fizikai vizsgálatokat, a résztvevők egészségi állapotának értékelését, életminőségi értékeléseket, funkcionális teszteket és laboratóriumi elemzéseket fogunk végezni

beválogatáskor és az egyes utánkövetési látogatások során.

TIMEPOINT**	STUDY PERIOD				Close-out 3rd month
	Enrollment	Allocation	Post-allocation		
	<i>hospitalization period</i>	<i>day of planned discharge</i>	<i>day of planned discharge</i>	1st month	
ENROLLMENT:					
Eligibility screen	X				
Physical examination	X		X	X	X
Endoscopy	X				
Laboratory tests	X		X	X	X
BP, HR measurement	X		X	X	X
Informed consent	X				
Allocation		X			
INTERVENTIONS:					
<i>IV ferric carboxymaltose</i>			X		
<i>Oral iron sulphate</i>					
ASSESSMENTS:					
<i>Questionnaire A</i>			X		
<i>Questionnaire B</i>				X	X
<i>Questionnaire C</i>			X	X	X

6. Ábra. Idővonal. Rövidítések: BP: vérnyomás; HR: pulzus; IV: intravénás.

### 8.2.6. Randomizáció

A résztvevők randomizálása a kórházi elbocsátásuk tervezett napján történik. A résztvevőket 1:1 arányú elosztás alapján az A csoportba (IV FCM) vagy a B csoportba (orális FS) randomizáljuk, a randomizációs szekvencia egy 2 és 6 közötti változó blokkméretű véletlenszerű szekvenciával lett megtervezve. A randomizálás a részt vevő vizsgálati központok és a vizsgálatba való felvétel előtti, az azonos kórházi kezelés során szükséges transfúzió alapján lesz rétegezve. Az allokációs sorrend lezárt borítékokba lesz helyezve.

### 8.2.7. Vakosítás

A FIERCE vizsgálat egy nyílt RCT. A kezelést végző orvosok vakosítása limitálná a vizsgálat

megvalósíthatóságát, mivel ez további személyzetet igényelne a betegek megfigyeléséhez az IV beadást követően. Ezenkívül a szájon át szedett vas okozta székletelszíneződés miatt nem megoldható a kontrollcsoport résztvevőinek vakosítása. Az elsődleges és másodlagos végpontok értékeléséért felelős adatelemzők vakosítva maradnak az intervenciós csoportokra.

#### **8.2.8. Adatgyűjtés**

A résztvevőknek egyedi azonosító számokat fognak kapni, amelyek sorrendben követik egymást. Az adatgyűjtés folyamatosan fog történni, űrlapok segítségével (A, B, C kérdőív). A résztvevők személyes adataihoz és azonosítószámaihoz csak a vizsgálatban közvetlenül részt vevő kutatócsoport férhet hozzá, és azokat a többi adattól elkülönítve, biztonságosan fognak tárolásra kerülni. Az adatokat a gyűjtést követően elektronikus kérdőívekbe lesznek feltöltve. Az eCRF-adatokat négylépcsős folyamat során fogjuk validálni.

#### **8.2.9. Biztonságosság és mellékhatások**

Azok a betegek, akiknél a Hb-szint 10 g/L-nél kevesebbet emelkedik az egy hónapos utánkövetéskor, 1000 mg FCM vas infúziót kapnak, függetlenül a vizsgálati csoporttól.

Az IV vas infúzióban részesülő résztvevők az intervenció alatt és utána 30 percig lesznek megfigyelve az esetleges allergiás reakciók kezelése érdekében.<sup>14</sup> Ha túlérzékenység, intolerancia vagy véna melletti szivárgás jelentkezik, az infúzió azonnal leállításra fog kerülni.<sup>14</sup> A foszfátszintek a követési időszak alatt végig monitorozva lesznek. Azok a betegeknek, akiknél a foszfátszint 1.5 mg/dl alatt van, és fokozott fáradtságot tapasztalnak, IV foszfát infúzióiban fognak részesülni. A gasztrointesztinális mellékhatások leggyakrabban a szájon át történő vasadagoláshoz társulnak.<sup>52</sup>

#### **8.2.10. Statisztikai elemzés**

A statisztikai elemzést az R programozási nyelv (R Core Team, 2019, Bécs, Ausztria) segítségével fogjuk végezni.

A folytonos változók elemzéséhez a t- próbát vagy a Mann-Whitney-tesztet, míg a dichotóm kimenetek értékeléséhez a Chi- négyzet-tesztet vagy a Fisher-féle egzakt tesztet fogjuk használni. Kaplan-Meier-túlélési elemzést és Cox-regressziót is tervezünk. A statisztikai szignifikancia határ a 0.05-nél kisebb p-érték lesz.

### **8.3. Diszkuszió**

A FIERCE-vizsgálat képes lehet betölteni egy kulcsfontosságú evidencia hiányt, ami egy

sérülékeny betegpopuláció jobb klinikai kimeneteléhez vezethet. A vizsgálat célja, hogy az akut NVUGIB-et követően az időskorú, potenciálisan multimorbid betegek vérszegénységének kezelésében fennálló kritikus adathiányt pótolja. A jelenlegi szakirodalom kiemeli az orális vaspótlás korlátait, amelyek a gasztrointesztinális mellékhatások, a késleltetett Hb normalizálódás és az alacsony adherencia miatt állnak fenn. Bár az IV vaspótlás ígéretesnek bizonyul a vasraktárak gyors pótlásában, egyetlen korábbi RCT sem hasonlította össze hatékonyságát és biztonságosságát az orális vaspótlással idősebb felnőtteknél.

Ha a hipotézis beigazolódnak, az eredményeink bekerülhetnek a GIB-irányelvekbe, biztosítva a hosszabb túlélést, az egészségügyi ellátás igénybevételének csökkenését és az életminőség javulását.

## 9. Az új eredmények összegzése

### **A restriktív transzfúzió potenciális előnyei felső gasztrointesztinális vérzésben randomizált kontrollált vizsgálatok szisztematikus áttekintése és metaanalízise**

- Metaanalízisünk eredményei azt mutatták, hogy a restriktív transzfúzió nem növelte a kórházi kezelés vagy a hosszabb utánkövetési időszak alatt a kedvezőtlen kimenetek kockázatát.
- A restriktív transzfúzió potenciális költségmegtakarítást is eredményezhet a felhasznált vörösvértest-egységek számának csökkentésével, illetve a kevesebb kapcsolódó szövődménnyel.
- A jövőbeni kutatásoknak a hosszabb utánkövetésre, a populáció-specifikus hatások (pl. varix vs. peptikus fekélyes vérzés) vizsgálatára, valamint a vörösvértest-transzfúziók dózisfüggő kapcsolatának feltárására lenne szükséges összpontosítaniuk.

### **A hemoglobin csökkenés jobban előrejelzi a nemkívánatos kimeneteleket, mint az anémia súlyossága – regiszterelemzés**

- Regiszterelemzésünk eredményei azt mutatták, hogy a magasabb  $\Delta\text{Hb}\%$  nagyobb valószínűséggel jár együtt a vérzéssel kapcsolatos halálózással és a sürgős beavatkozásokkal, még akkor is, ha a nadirHb-szint 70 g/L felett marad.
- A jelenlegi GIB-kockázatbecslő rendszerek, mint például a Glasgow-Blatchford és a Rockall, nem veszik megfelelően figyelembe a  $\Delta\text{Hb}\%$ -ot. A  $\Delta\text{Hb}\%$  beépítése a jövőbeli pontozási rendszerekbe javíthatja a predikció pontosságát és az erőforrás-elosztást.
- A jövőbeni kohorszvizsgálatoknak és RCT-knek tovább kell vizsgálniuk a  $\Delta\text{Hb}\%$  szerepét, mivel a transzfúzió időzítésének irányításához és a transzfúziós protokollok javításához informatívabb mérőszám lehet, mint a nadirHb.

### **Intravénás vas-karboximaltóz versus orális vas-szulfát pótlás idős betegeknél akut nem varix eredetű gasztrointesztinális vérzést követően (FIERCE) : multicentrikus, nyílt, randomizált, kontrollált vizsgálat protokollja**

- A FIERCE vizsgálat egy kritikus hiányosságot kíván pótolni azáltal, hogy az IV vaspótlás hatékonyságát és biztonságosságát értékeli az orális vaspótlással összehasonlítva idősebb felnőtteknél.
- Az olyan kulcsfontosságú klinikai végpontok mellett, mint a halálózás, a vérszegénységgel kapcsolatos sürgősségi ellátások és a kórházi újrafelvételek, a vizsgálat az életminőségre

gyakorolt hatást és a vasraktárak helyreállításának hatékonyságát is fogja vizsgálni.

- A vizsgálat az első olyan bizonyítékot fogja nyújtani, amely kifejezetten az akut NVUGIB-epizódot követő vérszegénységben szenvedő idős betegekre vonatkozik, és amely a jövőben potenciálisan csökkentheti az egészségügyi kiadásokat.

## 10. Referenciák

- 1 Farrar FC. Management of Acute Gastrointestinal Bleed. *Crit Care Nurs Clin North Am.* 2018; **30**(1): 55-66.
- 2 Fallah MA, Prakash C, Edmundowicz S. Acute gastrointestinal bleeding. *Med Clin North Am.* 2000; **84**(5): 1183-208.
- 3 Hearnshaw SA, Logan RF, Lowe D, Travis SP, Murphy MF, Palmer KR. Acute upper gastrointestinal bleeding in the UK: patient characteristics, diagnoses and outcomes in the 2007 UK audit. *Gut.* 2011; **60**(10): 1327-35.
- 4 Chiu PW, Sung JJ. Acute nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Curr Opin Gastroenterol.* 2010; **26**(5): 425-8.
- 5 Chaudhary S, Mackay D, Pell JP, Morris J, Church NI, Fraser A, et al. Upper gastrointestinal bleeding in Scotland 2000-2015: trends in demographics, aetiology and outcomes. *Aliment Pharmacol Ther.* 2021; **53**(3): 383-9.
- 6 Horibe M, Ogura Y, Matsuzaki J, Kaneko T, Yokota T, Okawa O, et al. Absence of high-risk stigmata predicts good prognosis even in severely anemic patients with suspected acute upper gastrointestinal bleeding. *United European Gastroenterol J.* 2018; **6**(5): 684-90.
- 7 Gralnek IM, Barkun AN, Bardou M. Management of acute bleeding from a peptic ulcer. *N Engl J Med.* 2008; **359**(9): 928-37.
- 8 Nielsen ND, Martin-Loeches I, Wentowski C. The Effects of red Blood Cell Transfusion on Tissue Oxygenation and the Microcirculation in the Intensive Care Unit: A Systematic Review. *Transfus Med Rev.* 2017; **31**(4): 205-22.
- 9 Jairath V, Kahan BC, Gray A, Dore CJ, Mora A, James MW, et al. Restrictive versus liberal blood transfusion for acute upper gastrointestinal bleeding (TRIGGER): a pragmatic, open-label, cluster randomised feasibility trial. *LANCET.* 2015; **386**(9989): 137-44.
- 10 Villanueva C, Colomo A, Bosch A, Concepción M, Hernandez-Gea V, Aracil C, et al. Transfusion strategies for acute upper gastrointestinal bleeding. *New England journal of medicine.* 2013; **368**(1): 11-21.
- 11 Kola G, Sureshkumar S, Mohsina S, Sreenath GS, Kate V. Restrictive versus liberal transfusion strategy in upper gastrointestinal bleeding: A randomized controlled trial. *SAUDI JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY.* 2021; **27**(1): 13-9.
- 12 Gosmann F, Norgaard A, Rasmussen MB, Rahbek C, Seeberg J, Moller T. Transfusion-associated circulatory overload in adult, medical emergency patients with perspectives on early warning practice: a single-centre, clinical study. *Blood Transfus.* 2018; **16**(2): 137-44.

- 13 Odutayo A, Desborough MJ, Trivella M, Stanley AJ, Doree C, Collins GS, et al. Restrictive versus liberal blood transfusion for gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2017; **2**(5): 354-60.
- 14 Gralnek IM, Stanley AJ, Morris AJ, Camus M, Lau J, Lanas A, et al. Endoscopic diagnosis and management of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage (NVUGIH): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline - Update 2021. *Endoscopy.* 2021; **53**(3): 300-32.
- 15 Villanueva C, Colomo A, Bosch A, Concepcion M, Hernandez-Gea V, Aracil C, et al. Transfusion strategies for acute upper gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med.* 2013; **368**(1): 11-21.
- 16 Roubinian NH, Murphy EL, Mark DG, Triulzi DJ, Carson JL, Lee C, et al. Long-Term Outcomes Among Patients Discharged From the Hospital With Moderate Anemia: A Retrospective Cohort Study. *Ann Intern Med.* 2019; **170**(2): 81-9.
- 17 Jensen DM, Barkun A, Cave D, Gralnek IM, Jutabha R, Laine L, et al. Acute gastrointestinal bleeding: proposed study outcomes for new randomised controlled trials. *Aliment Pharmacol Ther.* 2021; **54**(5): 616-26.
- 18 Spolverato G, Kim Y, Ejaz A, Frank SM, Pawlik TM. Effect of Relative Decrease in Blood Hemoglobin Concentrations on Postoperative Morbidity in Patients Who Undergo Major Gastrointestinal Surgery. *JAMA Surg.* 2015; **150**(10): 949-56.
- 19 Hogervorst E, Rosseel P, van der Bom J, Bentala M, Brand A, van der Meer N, et al. Tolerance of intraoperative hemoglobin decrease during cardiac surgery. *Transfusion.* 2014; **54**(10 Pt 2): 2696-704.
- 20 Munoz M, Gomez-Ramirez S, Besser M, Pavia J, Gomollon F, Liunbruno GM, et al. Current misconceptions in diagnosis and management of iron deficiency. *Blood Transfus.* 2017; **15**(5): 422-37.
- 21 Snook J, Bhala N, Beales ILP, Cannings D, Kightley C, Logan RP, et al. British Society of Gastroenterology guidelines for the management of iron deficiency anaemia in adults. *Gut.* 2021; **70**(11): 2030-51.
- 22 Cotter J, Baldaia C, Ferreira M, Macedo G, Pedroto I. Diagnosis and treatment of iron-deficiency anemia in gastrointestinal bleeding: A systematic review. *World J Gastroenterol.* 2020; **26**(45): 7242-57.

- 23 Ford DC, Dahl NV, Strauss WE, Barish CF, Hetzel DJ, Bernard K, et al. Ferumoxytol versus placebo in iron deficiency anemia: efficacy, safety, and quality of life in patients with gastrointestinal disorders. *Clin Exp Gastroenterol*. 2016; **9**: 151-62.
- 24 Ferrer-Barcelo L, Sanchis Artero L, Sempere Garcia-Arguelles J, Canelles Gamir P, J PG, Ferrer-Arranz LM, et al. Randomised clinical trial: intravenous vs oral iron for the treatment of anaemia after acute gastrointestinal bleeding. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019; **50**(3): 258-68.
- 25 Cancado RD, Munoz M. Intravenous iron therapy: how far have we come? *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2011; **33**(6): 461-9.
- 26 Laine L, Barkun AN, Saltzman JR, Martel M, Leontiadis GI. ACG Clinical Guideline: Upper Gastrointestinal and Ulcer Bleeding. *Am J Gastroenterol*. 2021; **116**(5): 899-917.
- 27 Carson JL, Stanworth SJ, Dennis JA, Trivella M, Roubinian N, Fergusson DA, et al. Transfusion thresholds for guiding red blood cell transfusion. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2021; **12**(12): Cd002042.
- 28 Higgins JPT TJ, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.3 (updated February 2022). 2022.
- 29 Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021; **372**: n71.
- 30 DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials*. 1986; **7**(3): 177-88.
- 31 Sterne JAC, Savovic J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019; **366**: l4898.
- 32 Schünemann HB, Jan; Guyatt, Gordon; Oxman, Andrew. GRADE Handbook. 2013. <https://gdt.gradepro.org/app/handbook/handbook.html> (accessed 08.05.2022).
- 33 Blair SD, Janvrin SB, McCollum CN, Greenhalgh RM. Effect of early blood transfusion on gastrointestinal haemorrhage. *The British journal of surgery*. 1986; **73**(10): 783-5.
- 34 Villarejo F, Rizzolo M, López E, Domeniconi G, Arto G, Apezteguia C. [Acute anemia in high digestive hemorrhage. Margins of security for their handling without transfusion of red globules]. *Acta gastroenterologica Latinoamericana*. 1999; **29**(4): 261-70.
- 35 Hochain P, Merle V, Tuil S, Michel P, Ducrotte P, Lerebours E, et al. Transfusion for variceal bleeding in cirrhotic patients. *Gut*. 1996; **38**(1): 154.

- 36 Lee JM, Chun HJ, Lee JS, Kim SH, Nam SJ, Choi HS, et al. Target level for hemoglobin correction in patients with acute non-variceal upper gastrointestinal bleeding. *Gastroenterology*. 2014; **146**(5): S-321.
- 37 Doughty H, Green L, Callum J, Murphy MF, National Blood Transfusion C. Triage tool for the rationing of blood for massively bleeding patients during a severe national blood shortage: guidance from the National Blood Transfusion Committee. *Br J Haematol*. 2020; **191**(3): 340-6.
- 38 Veseli B, Sandner S, Studte S, Clement M. The impact of COVID-19 on blood donations. *PLoS One*. 2022; **17**(3): e0265171.
- 39 Montoro M, Cucala M, Lanas A, Villanueva C, Hervas AJ, Alcedo J, et al. Indications and hemoglobin thresholds for red blood cell transfusion and iron replacement in adults with gastrointestinal bleeding: An algorithm proposed by gastroenterologists and patient blood management experts. *Front Med (Lausanne)*. 2022; **9**: 903739.
- 40 Kalra PR, Greenlaw N, Ferrari R, Ford I, Tardif JC, Tendera M, et al. Hemoglobin and Change in Hemoglobin Status Predict Mortality, Cardiovascular Events, and Bleeding in Stable Coronary Artery Disease. *Am J Med*. 2017; **130**(6): 720-30.
- 41 Napolitano LM, Kurek S, Luchette FA, Corwin HL, Barie PS, Tisherman SA, et al. Clinical practice guideline: red blood cell transfusion in adult trauma and critical care. *Crit Care Med*. 2009; **37**(12): 3124-57.
- 42 Carson JL, Stanworth SJ, Guyatt G, Valentine S, Dennis J, Bakhtary S, et al. Red Blood Cell Transfusion: 2023 AABB International Guidelines. *JAMA*. 2023; **330**(19): 1892-902.
- 43 von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gotsche PC, Vandenbroucke JP, et al. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *J Clin Epidemiol*. 2008; **61**(4): 344-9.
- 44 Hungarian Gastrointestinal Bleeding Registry. 2019. <https://tm-centre.org/en/research/registries/gib-registry> (accessed 12.12.2024).
- 45 Corbacioglu SK, Aksel G. Receiver operating characteristic curve analysis in diagnostic accuracy studies: A guide to interpreting the area under the curve value. *Turk J Emerg Med*. 2023; **23**(4): 195-8.
- 46 Karkouti K, Wijeyesundera DN, Yau TM, McCluskey SA, van Rensburg A, Beattie WS. The influence of baseline hemoglobin concentration on tolerance of anemia in cardiac surgery. *Transfusion*. 2008; **48**(4): 666-72.

- 47 Spolverato G, Bagante F, Weiss M, He J, Wolfgang CL, Johnston F, et al. Impact of Delta Hemoglobin on Provider Transfusion Practices and Post-operative Morbidity Among Patients Undergoing Liver and Pancreatic Surgery. *J Gastrointest Surg*. 2016; **20**(12): 2010-20.
- 48 MacIsaac S, Ramanakumar AV, Saw C, Naessens V, Saberi N, Cantarovich M, et al. Relative decrease in hemoglobin and outcomes in patients undergoing kidney transplantation surgery: A retrospective cohort study. *Am J Surg*. 2021; **222**(4): 825-31.
- 49 Koch CG, Li L, Sun Z, Hixson ED, Tang A, Chagin K, et al. Magnitude of Anemia at Discharge Increases 30-Day Hospital Readmissions. *J Patient Saf*. 2017; **13**(4): 202-6.
- 50 Bager P, Dahlerup JF. Randomised clinical trial: oral vs. intravenous iron after upper gastrointestinal haemorrhage--a placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014; **39**(2): 176-87.
- 51 Chan AW, Tetzlaff JM, Altman DG, Laupacis A, Gotzsche PC, Krleza-Jeric K, et al. SPIRIT 2013 statement: defining standard protocol items for clinical trials. *Ann Intern Med*. 2013; **158**(3): 200-7.
- 52 Tolkien Z, Stecher L, Mander AP, Pereira DI, Powell JJ. Ferrous sulfate supplementation causes significant gastrointestinal side-effects in adults: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015; **10**(2): e0117383.

## **11. Kongresszusi előadások**

### **11.1. A disszertáció témájához kapcsolódó előadások**

1. ESGE Days 2023, Dublin - Restrictive transfusion decreases mortality in acute upper gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials – ePoster
2. MGT 65. Nagygyűlés 2023, Siófok - Az anaemia és dinamikájának hatása a GIV kimeneteleire – oral presentation
3. MGT 65. Nagygyűlés 2023, Siófok - Restrictive transfusion is non-inferior to liberal transfusion in upper gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials – poster presentation
4. UEG Week 2023, Copenhagen - RESTRICTIVE TRANSFUSION IS NON-INFERIOR TO LIBERAL TRANSFUSION IN UPPER GASTROINTESTINAL BLEEDING: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS OF RANDOMISED CONTROLLED TRIALS – poster presentation
5. UEG Week 2023, Copenhagen - OPTIMAL THRESHOLD FOR RESTRICTIVE TRANSFUSION AFTER ACUTE GASTROINTESTINAL BLEEDING: INSIGHTS FROM THE HUNGARIAN GASTROINTESTINAL BLEEDING REGISTRY – poster presentation
6. ESGE Days 2024, Berlin - A HAEMOGLOBIN LEVEL OF 61-70 g/L SEEMS AN OPTIMAL THRESHOLD FOR RED BLOOD CELL TRANSFUSION AFTER ACUTE GASTROINTESTINAL BLEEDING: a cohort analysis from the Hungarian Gastrointestinal Bleeding Registry – poster presentation

### **11.2. Egyéb eladások**

1. 55th EPC meeting 2023, Alpbach - Psychological interventions improve mental health in inflammatory digestive system diseases: a systematic review and meta-analysis – poster
2. 56th EPC meeting 2024, Santiago de Compostela - Utilizing deep learning models to forecast acute pancreatitis severity – poster presentation
3. ECR 2025, Vienna - Incidence and management of splanchnic vein thrombosis in pancreatic cancer – ePoster