외상성 응고장애와 대량수혈

이대상

가톨릭대학교 의과대학 의정부성모병원 외상외과

A Simple Comment of Trauma-Induced Coagulopathy and Massive Transfusion

Dae-Sang Lee, M.D.

Department of Trauma Surgery, Uijeongbu St. Mary's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Uijeongbu, Korea

A massive blood transfusion is a challenging situation that can be encountered in the treatment of trauma patients. Under these circumstances, clinicians should conduct appropriate blood transfusions using the massive transfusion protocol, and make efforts to prepare and apply these protocols to the systems of each hospital in advance. In addition, the effect of massive bleeding on the body highlights the need to understand why fresh frozen plasma and platelets, as well as packed red blood cells (pRBC), are needed during massive transfusion. In hemorrhagic patients, blood pressure maintenance through transfusion is an important part, but above all, efforts to control sustained bleeding by controlling and treating the bleeding itself are more important. This is because patients need to recover their organs after early resuscitation by minimizing the side effects of transfusion. No research has been done to compare the restrictive transfusion and liberal transfusion strategies in patients requiring massive transfusion. On the other hand, various studies suggest that it is more advantageous to apply a liberal blood transfusion strategy in patients with severe or older age. Nevertheless, there has been insufficient research to apply it generally. Therefore, for patients whose resuscitation has been performed by applying a massive transfusion protocol, a reasonable treatment approach would be to shift to a strategy to supplement poor coagulation factors through a goal-directed transfusion. (*Korean J Blood Transfus* 2020;31:101-108)

Key words: Massive transfusion, Coagulopathy, Protocol, Trauma, Massive bleeding

서론

대량수혈에 대한 정의는 다양하지만, 일반적으로 24시간 이내에 10개 이상의 농축적혈구 수혈

을 받았거나, 1시간 이내에 3개 이상의 농축적혈구를 수혈 받았을 때처럼, 대량의 수혈이 요구되거나 단기간에 많은 양의 수혈이 요구되는 상황을 의미한다(Table 1) [1]. 이러한 대량수혈에 따

Received on November 2, 2019. Revised on February 22, 2020. Accepted on May 8, 2020

Correspondence to: Dae-Sang Lee, M.D.

Department of Trauma Surgery, Uijeongbu St. Mary's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea, 271 Cheonbo-ro, Uijeongbu 11765, Korea

Tel: 82-31-820-5376, Fax: 82-31-820-5378, E-mail: copymed@naver.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6448-0125>

© This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.
Copyright ©2020 The Korean Society of Blood Transfusion

른 사망률은 이전에는 55~60%에 달하였지만, 대량수혈 프로토콜과 손상통제소생술(damage control resuscitation, DCR)의 적용 등의 효과로 2000년대 중반 이후부터 사망률이 20~50%로 감소하였다 [2-6]. 특히 신선동결혈장(fresh frozen plasma)이나 혈소판(platelet)의 비율을 높게 투여하였을 때 생존율이나 지혈성공률이 더 높다는 사실이 밝혀지면서 대량수혈에 있어서 응고인자의 보충에 대한 중요성이 더욱 중요하게 대두되었고[6-8], CRASH-2 연구를 통하여 혈액응고과정에서 tranexamic acid의 중요성이 강조되었다[9]. 저자는 혈액응고장애의 이유와 대량수혈의 필요성, 방법에 대해 간략히 제시함으로써, 실제 외상영역에서 근무하는 의료진이 외상성 출혈을 접함에 있어 도움이 되었으면 한다.

본 론

1. Traumatic coagulopathy

산증(acidosis), 저체온(hypothermia), 혈액응고장애(coagulopathy)는 외상환자에서 치명적인 합병증으로 이 자체로 사망의 중요한 원인이다. 특히, 혈액응고장애는 외상환자의 약 25%에서 동반되는 것으로 알려져 있으며, 대량수혈을 받은 환자에서는 출혈성 사망의 약 절반의 원인을 차지한다

Table 1. Generally accepted criteria for massive transfusion [1]

≥10 RBC units/24 h
≥10 RBC units/6 h
≥1 RBC unit within 2 h AND ≥5 RBC units or death from hemorrhage within 4 h
Any number of units infused within 30 min of arrival
≥3 RBC units in any 1 h within 24 h of arrival

다[10,11]. 외상으로 인한 사망환자의 약 30%는 대량 출혈이 원인이며, 이 중 약 10% 정도는 적절한 치료로 예방 가능한 것으로 알려져 있다[12]. 중증외상환자의 대부분은 수상 후 약 2시간 이내에 혈액응고장애 상태에 이르게 되며, 이러한 외상성응고장애(trauma-induced coagulopathy)의 조기진단과 대량수혈프로토콜의 적용이 중요하다.

Trauma-induced coagulopathy는 급성외상성응고장애(acute traumatic coagulopathy)와 소생후응고장애(resuscitation-associated coagulopathy)의 결과이다. Acute traumatic coagulopathy는 외상 및 쇼크로 인한 트롬보모듈린-프로틴씨(thrombomodulin-protein C) 시스템의 조절장애에 기인한다. 출혈하고 있는 환자에서 응고시스템의 활성화로 인한

Fig. 1. Trauma-induced coagulopathy following injury [11].

혈액응고인자의 소모도 문제지만, 과도한 섬유소 분해는 더 큰 부분을 차지한다. 섬유소분해의 경우에 tPA와 precursor plasminogen이 섬유질에 결합하여 플라스미노겐을 플라스민으로 변환시킨다. 이 변환된 플라스민은 섬유질을 분해하여 혈병(clot)을 감소시킨다[13]. 섬유소과다용해(Hyperfibrinolysis)는 외상환자에서 흔히 발견되며, 섬유소용해의 정도는 사망률과 관계 있는 것으로 알려져 있다[14,15]. Resuscitation-associated coagulopathy

(소생후응고장애)는 의미 그대로 외상성 손상이 아닌 소생술과정에서 이차적으로 발생하는 응고장애를 의미하며, 출혈로 인한 빈혈, 저체온, 대사성산증, 과도한 수액에 의한 dilution-associated coagulopathy가 그 원인이다[16]. Trauma-induced coagulopathy는 외상성 손상뿐만 아니라 치료과정에서 발생하는 이차적 손상의 복합적 결과이므로 출혈성 환자를 치료함에 있어 상당한 주의를 기울여야 한다.

Fig. 2. Massive transfusion protocol (MTP).

Trauma-induced coagulopathy는 세 가지 단계로 설명 될 수 있다(Fig. 1) [11,17]. 첫 번째 단계는 조직손상과 저관류에 의한 섬유소용해 과정을 포함한 다양한 hemostatic pathway의 즉각적 활성화 단계이다. 두 번째는 소생과정에서 일어나는 저체온, 산증, 수액에 의한 희석 등의 치료와 관련된 과정이다. 마지막은 소생술 후 단계로, 정맥혈전이 잘 형성되는 혈전전상태(prothrombotic state)로 이어지는 acute-phase response로 접어들게 된다. 이러한 이론적 근거를 바탕으로 'The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma'에서는 출혈이 조절된 후 24시간 이내에 혈전예방을 위해서 간헐적 공기압박(intermittent pneumatic compression)이나 색전예방스타킹(anti-embolic stocking)과 같은 물리적 방법의 혈전예방방법이나 약물을 이용한 혈전예방방법을 권고하고 있다[18].

2. Massive transfusion

대량 수혈은 일반적으로 24시간 이내에 전체 혈액량이 수혈되거나, 3시간 안에 전체 혈액량의 50%가 수혈될 때로 정의된다[19]. 오늘날 대부분의 센터에서는 대량 출혈환자를 치료함에 있어 대량수혈프로토콜(massive transfusion protocol)을 적용하고 있다(Fig. 2). 이러한 대량수혈프로토콜은 trauma-induced coagulopathy를 예견하고 예방하며 치료하는 데 그 목적이 있다. 대량수혈프로토콜을 적용함에 있어서 주기적인 혈액응고검사를 시행하여 혈액응고정도를 정량적으로 평가하면서, 혈액제제의 적절한 조절과 트라넥삼산(tranexamic acid)의 적절한 사용이 이루어져야 한다. 왜냐하면 혈액응고정도를 평가하지 않은 일률적인 대량수혈프로토콜의 적용은 환자에게 불필요한 혈액제제가 공급됨으로써 경제적으로도 불리하며, 환자의 예후에도 나쁜 영향을 끼칠 수 있기 때문이다.

대량수혈프로토콜 적용 시 필요한 검사는 혈색소, 혈소판수, 프로트롬빈시간(prothrombin time, PT), 활성화부분트롬보플라스틴시간(activated partial prothrombin time, aPTT), 섬유소원(fibrinogen) 등이 있겠다. 혈소판수가 100,000/uL 이하로 떨어지거나 지속적으로 감소할 것으로 예상되면 혈소판 제제의 수혈이 필요하다. 대량수혈이 선언이 된다면 우선적으로 농축적혈구, 신선동결혈장 그리고 혈소판 제제를 1:1:1로 준비하고 투여하게 된다. 대량수혈이 요구되는 환자에서 농축적혈구 뿐만 아니라 충분한 혈액응고제제의 공급이 중요하며, 이러한 농축적혈구, 신선동결혈장, 그리고 혈소판의 최적비율은 PROPPR trial에 의해서 1:1:1로 최종적으로 정립되었다[8]. 이러한 내용을 바탕으로 각 병원의 실정에 맞게 대량수혈 프로토콜을 개발하여 사용하는 것이 중요하겠다(Fig. 2). 실제로 국내 한 대학병원 연구진의 보고에 [20] 따르면 대량수혈환자에서 비대량수혈환자에 비하여 신선동결혈장의 사용량이 2배 많은 것으로 보고하고 있지만, 적혈구:신선동결혈장:혈소판 혈액제제의 비율이 1:0.76:0.72로 PROPPR trial에서 권고하는 1:1:1에는 미치지 못하고 있다. 이는 Lim 등[20]의 연구에서 밝혔듯이 적혈구의 남용을 막기 위한 의료진에 대한 교육뿐만 아니라 신선동결혈장의 가용여부가 중요하며, 이를 위하여 대량수혈 프로토콜의 마련이 필요하다.

Fig. 2[1,2,4,5,18]는 저자가 문헌고찰을 통하여 제안하는 대량수혈프로토콜로, 첫 시작은 대량출혈상황임을 인지하고 대량수혈이 필요한 상황인지를 Table 1의 상황에 적용하여 판단하는 것이다. 다음으로 대량수혈상황임을 선언함으로써 팀원 모두와 현재 상황을 공유하여야 한다. 대량수혈을 위한 혈액제형은 각 센터마다 다를 수 있으나, 일반적으로 농축적혈구, 신선동결혈장, 혈소판제형의 비율을 1:1:1로 맞추어 시작하며, 의사

와 간호사의 역할에 관해서도 프로토콜에 명시한다면 더욱 도움이 될 것이다. 대량수혈의 첫 번째 세트가 투여된 다음에는 현재환자의 상태를 확인하고 부족한 혈액응고인자 및 혈장성분을 확인하고 보충하기 위하여 일반혈액검사, 전해질검사, 혈액응고검사 등을 시행할 필요가 있겠다. 그리고 출혈이 지속되는 상황이라면 적혈구:신선동결혈장:혈소판의 비율을 1:1:1로 하여 추가적인 대량수혈 세트를 준비하여야 한다. 각각의 혈액응고인자에 대한 검사결과는 문헌에 따라 조금씩 차이가 있지만, 일반적으로 출혈이 진행중인 상황에서는 혈소판은 5만~10만/mm³ 이상, INR (international normalized ratio)은 1.5~2 미만으로 교정이 필요하다[18,19]. 트롬보엘라스트그램(thromboelastogram, TEG) 등을 사용하여 부족한 응고인자를 보충하는 것이 문헌에는 도움이 된다고[21] 하나 실제로 사용하는데 있어서는 각 병원마다 사용여건이 제한이 된다고 생각되어 Fig. 2에는 트롬보엘라스트그램의 사용을 제외하였다. 하지만, 만약 트롬보엘라스트그램의 사용이 자유롭고 검사결과를 즉시 사용할 수 있는 환경이라면 각 병원의 실정에 맞게 추가하는 것이 환자의 예후를 향상시키는 데 도움이 될 것이다. Fig. 2는 저자가 제안하는 대량수혈프로토콜 모델이며, 각 병원의 실정에 맞게 프로토콜을 개발하여 사용하는 것이 바람직할 것으로 생각된다.

대량수혈을 결정하고 시행하는 것 못지않게 대량수혈을 중단하는 시점을 결정하는 것은 불필요한 혈액재제의 낭용과 의료진들의 노력을 줄이기 위해 중요한 부분이다. Hess와 Zimrin [22]의 연구에 따르면 대량수혈은 외상센터에서 이루어지는 수혈의 70% 정도를 차지한다고 하며, 대량수혈의 중단시점을 잘 선택함으로써 자원의 낭비를 최소화 할 수 있다고 보고하였다. 대량수혈의 중단은 소생술에 참여한 모든 의료진들 간의 긴

밀한 의사소통을 통해서 결정되어야 하며, 혈액은행에도 그 결과를 신속히 알려주어 불필요한 혈액을 준비하는 수고를 덜어주어야 한다[23]. 대량수혈의 중단시점은 소생술이 더 이상 의미가 없는, 즉 소생가능성이 없다고 판단될 때, 그리고 환자가 임상적으로 충분히 회복되고 혈액응고인자가 적절한 수준에 도달하였을 때이다. 출혈부위에 대한 수술 또는 혈관조영술을 통한 출혈부위가 조절되었거나, 조직관류압을 유지할 정도로 충분한 혈압이 확보되었을 때 소생술의 성공을 확신할 수 있을 것이다. 이렇게 출혈부위가 조절되고 생리적으로 안정되었다면, 대량수혈의 중단을 고려해 볼 수 있으며, 이후에는 목표지향적 수혈방법(goal-directed transfusion)을 통하여 부족한 혈액성분을 보충하는 전략으로 전환할 필요가 있겠다[23].

대량 출혈환자에서는 수혈을 통한 적절한 혈압유지와 혈액응고인자의 보충뿐만 아니라 출혈에 대한 치료가 무엇보다 중요하다. 출혈하고 있는 상황에서 출혈에 대한 직접적인 치료 없이 대량수혈을 통해서 혈압만을 유지하는 행위는 소모적인 행위에 불과하다. 더구나 수혈로 인한 부작용[24,25], 예를 들면 수혈관련순환량과다(transfusion associated circulatory overload, TACO), 수혈관련 급성폐손상(transfusion related acute lung injury, TRALI), 수혈매개감염(transfusion related infection), 면역반응 등으로 소생술 후 환자의 회복에 나쁜 영향을 미칠 수 있기 때문에 출혈상황을 치료하면서 최소한의 수혈을 하는 것이 중요하다. 많은 연구에서 수혈을 함에 있어 제한적 수혈이 자유로운 수혈에 비해 임상경과가 유리하다고 보고하였다[26-28]. 그러나 심혈관계에 문제가 있거나 심혈관 수술을 시행 받은 환자에서는 제한적 수혈의 효용성이 뚜렷하지 않고 오히려 혈액소수치를 10 g/dL 정도를 유지할 것을 권고하고 있다[29].

Herbert 등이 시행한 TRICC (transfusion requirement in critical care) 연구에 따르면 제한적 수혈방법 (혈색소 7 g/dL 이하)이 자유로운 수혈방법에 비해서 생존이 더 유리하였다는 결과를 보고하였지만, 심혈관문제가 있거나 중증도가 높은 환자, 고령의 환자에서는 자유로운 수혈 방법에서 생존율이 더 유리하였다는 결과를 보고하였다[30]. Simon 등[31]이 고령의 환자들을 대상으로 한 연구에서 수혈을 자유롭게 시행한 군에서 제한적으로 시행한 군에 비해서 30일 생존율(RR 1.36, 95% CI 1.05~1.74; $P=0.017$)과 90일 생존율(RR 1.45, 95% CI 1.05~1.98; $P=0.022$)이 더 유리하였다고 보고하였다. 이는 아마도 고령에서는 수혈로 인한 부작용이 인체에 미치는 영향보다 부족한 혈장량으로 인해 몸이 받는 충격, 즉 저혈량성 쇼크로 인해 세포가 받는 손상이 더 크게 영향을 미쳤기 때문으로 생각된다.

결론

출혈환자에서 가장 중요한 것은 출혈의 원인을 찾고 교정하는 것이다. 출혈부위의 빠른 교정을 위해서 손상통제술(damage control resuscitation)을 적용하고 대량수혈프로토콜을 적용함으로써 혈액응고인자의 적절한 보충을 통하여 혈액응고장애를 예방하여야 하겠다. 또한 소생술이 완료된 후에는 조기에 혈전예방에 대한 노력을 기울여야 하겠다. 대량출혈 환자에서 혈액응고이상 동반됨을 알고 있어야 하며, 대량수혈프로토콜의 조기 적용과 적절한 시점에서의 중단을 통하여 출혈과 수혈에 따른 합병증을 줄이려는 노력을 기울여야 하겠다.

요약

대량수혈은 외상환자를 치료함에 있어 한 번씩 접하게 되는 도전적인 상황이다. 이러한 상황에서 임상외사는 대량수혈 프로토콜에 따라서 적절한 수혈을 시행하여야 하며, 이러한 프로토콜을 미리 준비하고 각 병원의 시스템에 적용하려는 노력을 기울여야 한다. 외상성응고장애는 외상으로 인한 조직손상으로 유발되는 혈액응고장애와 외상 후 수반되는 저체온, 산증, 회색에 의한 외상후 소생술과정에서 유발되는 혈액응고장애와 연관이 있다. 출혈환자에서는 무엇보다 출혈 그 자체를 조절하고 치료함으로써 지속되는 출혈을 조절하려는 노력이 선행되어야 하며, 혈액응고장애를 조기에 인지하려는 노력과 적혈구, 신선동결혈장, 혈소판 제제의 1:1:1 비율로의 균형있는 투여가 필요하다. 소생과정에서의 필요한 혈액응고 검사와 교정을 위한 혈액응고제를 대량수혈프로토콜을 통해 미리 마련해 두어야 한다. 대량출혈환자에서 소생술이 완료될 때까지는 대량수혈 프로토콜을 적용하여 공격적인 수혈방침을 유지하고, 소생술이 완료된 시점부터는 부족한 혈액성분을 보충하는 목표지향적 수혈방법(goal-directed transfusion)으로 전환하는 것이 혈액제제의 관리 및 혈액제제에 의한 부작용을 줄일 수 있는 합리적인 치료방법이라고 제안해본다.

References

1. Malone DL, Hess JR, Fingerhut A. Massive transfusion practices around the globe and a suggestion for a common massive transfusion protocol. J Trauma 2006;60(6S):s91-6
2. Dente CJ, Shaz BH, Nicholas JM, Harris RS,

- Wyrzykowski AD, Patel S, et al. Improvements in early mortality and coagulopathy are sustained better in patients with blunt trauma after institution of a massive transfusion protocol in a civilian level I trauma center. *J Trauma* 2009; 66:1616-24
3. Khan S, Davenport R, Raza I, Glasgow S, De'Ath HD, Johansson PI, et al. Damage control resuscitation using blood component therapy in standard doses has a limited effect on coagulopathy during trauma hemorrhage. *Intensive Care Med* 2015;41:239-47
4. Riskin DJ, Tsai TC, Riskin L, Hernandez-Boussard T, Purtill M, Maggio PM, et al. Massive transfusion protocols: the role of aggressive resuscitation versus product ratio in mortality reduction. *J Am Coll Surg* 2009;209:198-205
5. O'Keeffe T, Refaai M, Tchorz K, Forestner JE, Sarode R. A massive transfusion protocol to decrease blood component use and costs. *Arch Surg* 2008;143:686-90; discussion 690-1
6. Sihler KC, Napolitano LM. Massive transfusion: new insights. *Chest* 2009;136:1654-67
7. Holcomb JB, del Junco DJ, Fox EE, Wade CE, Cohen MJ, Schreiber MA, et al. The prospective, observational, multicenter, major trauma transfusion (PROMMTT) study: comparative effectiveness of a time-varying treatment with competing risks. *JAMA Surg* 2013;148:127-36
8. Holcomb JB, Tilley BC, Baraniuk S, Fox EE, Wade CE, Podbielski JM, et al. Transfusion of plasma, platelets, and red blood cells in a 1:1:1 vs a 1:1:2 ratio and mortality in patients with severe trauma: the PROPPR randomized clinical trial. *JAMA* 2015;313:471-82
9. CRASH-2 collaborators, Roberts I, Shakur H, Afolabi A, Brohi K, Coats T, et al. The importance of early treatment with tranexamic acid in bleeding trauma patients: an exploratory analysis of the CRASH-2 randomised controlled trial. *Lancet* 2011;377:1096-101, 1101.e1-2
10. Davenport RA, Guerreiro M, Frith D, Rourke C, Platton S, Cohen M, et al. Activated protein C drives the hyperfibrinolysis of acute traumatic coagulopathy. *Anesthesiology* 2017;126:115-27
11. Kushimoto S, Kudo D, Kawazoe Y. Acute traumatic coagulopathy and trauma-induced coagulopathy: an overview. *J Intensive Care* 2017; 5:6
12. Vernon T, Morgan M, Morrison C. Bad blood: a coagulopathy associated with trauma and massive transfusion review. *Acute Med Surg* 2019;6:215-22
13. White NJ. Mechanisms of trauma-induced coagulopathy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2013;2013:660-3
14. Kashuk JL, Moore EE, Sawyer M, Wohlaer M, Pezold M, Barnett C, et al. Primary fibrinolysis is integral in the pathogenesis of the acute coagulopathy of trauma. *Ann Surg* 2010; 252:434-42; discussion 443-4
15. Schöchl H, Frietsch T, Pavelka M, Jámboer C. Hyperfibrinolysis after major trauma: differential diagnosis of lysis patterns and prognostic value of thrombelastometry. *J Trauma* 2009;67:125-31
16. Howard BM, Daley AT, Cohen MJ. Prohemostatic interventions in trauma: resuscitation-associated coagulopathy, acute traumatic coagulopathy, hemostatic resuscitation, and other hemostatic interventions. *Semin Thromb Hemost* 2012;38:250-8
17. Cap A, Hunt B. Acute traumatic coagulopathy. *Curr Opin Crit Care* 2014;20:638-45
18. Rossaint R, Bouillon B, Cerny V, Coats TJ, Duranteau J, Fernández-Mondéjar E, et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fourth edition. *Crit Care* 2016;20:100
19. Lee JG. Massive transfusion in critically ill

- surgical patients. *J Surg Crit Care* 2012;2:14-7
20. Lim YA, Jung K, Lee John CJ. Analysis of massive transfusion blood product use in a tertiary care hospital. *Korean J Blood Transfus* 2018;29:253-61
21. Unruh M, Reyes J, Helmer SD, Haan JM. An evaluation of blood product utilization rates with massive transfusion protocol: before and after thromboelastography (TEG) use in trauma. *Am J Surg* 2019;218:1175-80
22. Hess JR, Zimrin AB. Massive blood transfusion for trauma. *Curr Opin Hematol* 2005;12:488-92
23. Cantle PM, Cotton BA. Prediction of massive transfusion in trauma. *Crit Care Clin* 2017;33:71-84
24. Frazier SK, Higgins J, Bugajski A, Jones AR, Brown MR. Adverse reactions to transfusion of blood products and best practices for prevention. *Crit Care Nurs Clin North Am* 2017;29:271-90
25. Kyoung KH. Massive transfusion resuscitation. *J Surg Crit Care* 2013;3:49-52
26. Villanueva C, Colomo A, Bosch A, Concepción M, Hernandez-Gea V, Aracil C, et al. Transfusion strategies for acute upper gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med* 2013;368:11-21
27. Wang J, Bao YX, Bai M, Zhang YG, Xu WD, Qi XS. Restrictive vs liberal transfusion for upper gastrointestinal bleeding: a meta-analysis of randomized controlled trials. *World J Gastroenterol* 2013;19:6919-27
28. Odutayo A, Desborough MJ, Trivella M, Stanley AJ, Dorée 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;2:354-60
29. Mazer CD, Whitlock RP, Fergusson DA, Belley-Cote E, Connolly K, Khanykin B, et al. Six-month outcomes after restrictive or liberal transfusion for cardiac surgery. *N Engl J Med* 2018;379:1224-33
30. Hébert PC, Wells G, Blajchman MA, Marshall J, Martin C, Pagliarello G, et al. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med* 1999;340:409-17
31. Simon GI, Craswell A, Thom O, Fung YL. Outcomes of restrictive versus liberal transfusion strategies in older adults from nine randomised controlled trials: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Haematol* 2017;4:e465-74