



Melek Tulunay

Septik Şokta Yeni Transfüzyon Eşiği 9 g/dL yerine 7 g/dL mi olacak?

Will Hemoglobin Threshold for Transfusion be 7 g/dL Instead of 9 g/dL in Septic Shock?

Geliş Tarihi/Received : 15.04.2015
Kabul Tarihi/Accepted : 22.04.2015

Türk Yoğun Bakım Derneği Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.
Journal of the Turkish Society of Intensive Care, published by Galenos Publishing.
ISSN: 2146-6416

Melek Tulunay,
Emekli Öğretim Üyesi, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Melek Tulunay (✉),
Emekli Öğretim Üyesi, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

E-posta: mtulunay@gmail.com
Tel.: +90 537 817 72 74

ÖZET Septik şokta eritrosit transfüzyonu hala tartışmalıdır, fakat septik şokta transfüzyon önerilir ve bu hastaların çoğu yoğun bakım ünitesinde (YBU) eritrosit alırlar. Bununla beraber bu hastalarda eritrosit transfüzyonunun fayda ve zararları henüz tam olarak saptanmamıştır. Bu kısa iletişim yazısının amacı septik şoku olan hastalarda transfüzyon eşiği konusunda yapılan yeni yayınlara dikkati çekmektir. Holst ve ark. çalışması restriktif transfüzyon eşiği (9 g/dL) yerine daha düşük hemoglobin eşiği (7 g/dL) kullanımının sadece kan kullanımını azaltmadığını fakat tehlike de oluşturmadığını kanıtını açıkça sağlamaktadır. Holst ve ark. tarafından daha önce yapılan TRISS çalışmasının sonuçlarına çok benzer şekilde bu yeni çalışmada da restriktif gruba liberal gruptan %50 daha az kan uygulanmıştır ve 90 günlük mortalite farkıdır. Yakında yayınlanan çok merkezli iki randomize iki çalışmada da [The Protocolized Care for Early Septic Shock (ProCESS) and the Australasian Resuscitation in Sepsis Evaluation (ARISE) trial] septik şoku olan hastalarda erken hedefe yönelik tedavinin (EHYT) sonuçları ile olağan-bakım ve protokol-temelli standart tedavinin sonuçları incelendi. BU çalışmalarda EHYT gruplarında santral venöz oksijen saturasyonu %70'in altında ise %30'dan düşük hematokrit transfüzyon eşiği olarak kabul edildi. EHYT grubundaki bu eşiğin aksine diğer iki grupta hemoglobin değeri 7,5 g/dL'nin altına düştüğünde eritrosit transfüzyonu yapılması önerildi. Doksan günlük, 1 yıllık mortalite de ya da organ desteği gereksinimi bakımında EHYT grubu ile diğer iki grup arasında önemli bir farka rastlanmadı. Özet olarak, en azından yukarıda sayılan bu dört çalışma septik şokta restriktif ve liberal transfüzyon eşikleri kullanılanların sonuçları arasında fark olmadığını doğrular ve hemoglobin düzeyinin dolaylı olarak septik şokta bir sağkalım ayırım faktörü olmadığına işaret eder.

Anahtar Kelimeler: Protokol temelli tedaviler, septik şok, transfüzyon eşiği, erken hedefe yönelik tedavi

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

SUMMARY Transfusions of red blood cells (RBCs) remain controversial in patients with septic shock but, recommended in septic shock and the majority of these patients receive RBCs transfusion in the intensive care unit (ICU). However, benefit and harm of RBCs have not been clearly established in this group of patients yet. The purpose of this short communication is to draw attention to new clinical studies performed in patients with septic shock. Holst and colleagues now provide definitive evidence that a restrictive approach to blood transfusion not only reduced blood use by half but also did not cause harm. In this multicenter, parallel-group trial, they randomly assigned patients in the intensive care unit (ICU) who had septic shock and a hemoglobin concentration of 9 g/dL per deciliter or less to receive 1 unit of leuko-reduced red cells when the hemoglobin level was 7 g/dL or less (lower threshold) or when the level was 9 g/dL or less (higher threshold) during the ICU stay. The primary outcome measure was death by 90 days after randomization. Holst et al. conclude that there are no significant differences in terms of mortality and rates of ischemic events and use of life support when considering different hemoglobin thresholds in patients with septic shock. Much like the results of the Transfusion Requirements in Septic Shock (TRISS) trial by Holst et al., approximately 50% less blood was administered in the restrictive strategy group than in the liberal-strategy group. In two recently published multicenter RCTs, "Protocolized Care for Early Septic Shock (ProCESS)" and the "Australasian Resuscitation in Sepsis Evaluation (ARISE)" trials also evaluated the results of early goal-directed therapy (EGDT) versus protocol-based standard therapy or usual care in patients with septic shock. These trials included a transfusion threshold of a hematocrit of 30% when central venous oxygen saturations remained below 70% in the EGDT group. In contrast to the triggers, in the EGDT group, protocol-based standard therapy group and usual-care group, hemoglobin level was less than 7.5 g per deciliter recommended packed red-cell transfusion. The clinical protocols of the two trials included a transfusion threshold of a hematocrit of 30% when central venous oxygen saturations remained below 70% in EGDT group. There were no significant differences in 90-day mortality, 1-year mortality, or the need for organ support between groups despite the fact that twice the number of patients in the goal-directed groups as in the usual-care groups were administered blood. At least, these four trials confirm that there is no difference in outcomes between restrictive vs. liberal transfusion targets. It implies that hemoglobin is not a discriminating factor for survival in septic shock.

Key Words: Protocolled therapy, septic shock, transfusion threshold, early goal directed therapy

Conflicts of Interest: The authors reported no conflict of interest related to this article.

Lower versus Higher Hemoglobin Threshold for Transfusion in Septic Shock

Lars B. Holst, M.D., Nicolai Haase, M.D., Ph.D., Jørn Wetterslev, M.D., Ph.D., Jan Wernerman, M.D., Ph.D., Anne B. Guttormsen, M.D., Ph.D., Sari Karlsson, M.D., Ph.D., Pär I. Johansson, M.D., Ph.D., Anders Åneman, M.D., Ph.D., Marianne L. Vang, M.D., Robert Winding, M.D., Lars Nebrich, M.D., Helle L. Nibro, M.D., Ph.D., Bodil S. Rasmussen, M.D., Ph.D., Johnny R.M. Lauridsen, M.D., Jane S. Nielsen, M.D., Anders Oldner, M.D., Ph.D., Ville Pettilä, M.D., Ph.D., Maria B. Cronhjort, M.D., Lasse H. Andersen, M.D., Ulf G. Pedersen, M.D., Nanna Reiter, M.D., Jørgen Wiis, M.D., Jonathan O. White, M.D., Lene Russell, M.D., Klaus J. Thornberg, M.D., Peter B. Hjortrup, M.D., Rasmus G. Müller, M.D., Morten H. Møller, M.D., Ph.D., Morten Steensen, M.D., Inga Tjäder, M.D., Ph.D., Kristina Kilsand, R.N., Suzanne Odeberg-Wernerman, M.D., Ph.D., Brit Sjøbø, R.N., Helle Bundgaard, M.D., Ph.D., Maria A. Thyø, M.D., David Lodahl, M.D., Rikke Mærkedahl, M.D., Carsten Albeck, M.D., Dorte Illum, M.D., Mary Kruse, M.D., Per Winkel, M.D., D.M.Sci., and Anders Perner, M.D., Ph.D. for the TRISS Trial Group and the Scandinavian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med* 2014;371:1381-91. DOI: 10.1056/NEJMoa1406617."

Giriş

Holst ve ark.'nın "New England Journal of Medicine'de" kısa süre önce yayınlanan "Lower versus Higher Hemoglobin Threshold for Transfusion in Septic Shock" başlıklı randomize, çok merkezli paralel grup çalışması restriktif kan transfüzyonunun sepsis şoku olan 998 kritik hastada sadece transfüze edilen kan miktarını yarı yarıya azaltmadığı; aynı zamanda da tehlike yaratmadığı konusunda açık kanıt sağlamaktadır (1,2). Bu çalışmada, sepsis şoku olan 998 kritik hasta yüksek ve düşük transfüzyon eşik değerli iki gruba ayrılmış ve yoğun bakım (YB) sürecinde yüksek eşik değer grubunda hemoglobin (Hb) düzeyi 9 g/dL'nin altına düştüğünde ve düşük eşik grubunda ise Hb düzeyi 7 g/dL'nin altına düştüğünde hastalara eşik değere ulaşıncaya kadar belli bir protokol dahilinde lökositten arındırılmış eritrosit verilmiştir (1). Düşük eşik değer grubunda olan hastalara ortalama 4 ünite, yüksek eşik değer grubunda olanlar ise ortalama 1 ünite eritrosit verilmiştir. Çalışmanın birincil amacı randomizasyondan 90 gün sonraki ölüm oranıdır. Randomizasyondan 90 gün sonra düşük eşik grubunda ölüm oranı %43 iken, yüksek eşik grubunda %45 bulunmuştur (1). Düşük eşik grubunda bulunan hastaların %36'sı, yüksek eşik grubundakilerin ise %1'i YB ünitesinde hiç kan almamıştır (1). Bu çalışmada da Holst ve ark. tarafından daha önce yapılan ve "Transfusion Requirements in Septic Shock (TRISS)"

çalışmasına da (3) çok benzer şekilde restriktif transfüzyon stratejisi grubundaki hastalar liberal gruptan %50 oranda daha az kan almıştır. TRISS çalışmasının sonuçları geniş kategorilerde erişkin yoğun bakım hastalarında yüksek ve daha düşük transfüzyon eşiklerini karşılaştıran "TRIC" çalışmasının sonuçlarına çok benzemektedir (2,4).

Holst ve ark.'nın çalışmasında düşük ve yüksek transfüzyon eşik gruplarında iskemik olaylar geçiren hasta sayısı ve yaşam desteği gerektiren, ciddi yan etkileri olan hasta sayısı benzer bulunmuştur (1). Kronik kardiyovasküler hastalığı, ileri yaşı olan veya hastalık şiddeti yüksek olan altgrup hastalarda da benzer sonuçlar alınmıştır. Bu son çalışmanın aksine, önceki genel eğilim ve kan transfüzyonu konusundaki genel bilgilerimizi sağlayan önceki gözlemsel çalışmaların tüm ikincil analizleri, liberal transfüzyon stratejisinin artmış mortalite, akciğer ödemi ve organ yetersizliği ile sonuçlandığını göstermektedir (4-7). Bu son çalışmada ise önceki gözlemsel çalışmaların aksine ortalama 3 ünite kanın tehlike yaratmadığı saptanmıştır. Bu durum tüm hastalarda lökositten arındırılmış kan kullanılmasından kaynaklanabilir (7). Allojenik kan transfüzyonunun zararlı etkilerinde immünosüpresif etkileri ve saklama koşulları ile ilişkili sorunların rol oynaması olasıdır. İmmünosüpresif etki lökositler aracılığı ile gelişebileceğinden pek çok ülkede transfüzyondan önce lökosit arındırılması (leucoreduction) kullanılmaya başlamıştır (7-8). Ancak lökosit arındırılmasının transfüzyona bağlı yan etkiler ve özellikle sonuç üzerine etkileri daha önceki büyük gözlemsel çalışmalarda (ABC ve CRIT çalışması) lökositten arındırılmış eritrosit kullanılmadığından tam olarak bilinmemektedir (4,5).

Yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) eritrosit transfüzyonları sık uygulanan işlemlerden biridir (5,6). Anemi kritik hastalarda sık görülen patolojilerden biri olup özellikle iskemik kalp hastalığı olanlarda kötü sonuç ile ilişkilidir (5,7). Bir kohort, gözlemel ve çok merkezli Birleşik Devletler çalışması olan CRIT çalışmasında (Anemia and blood transfusion in the critically ill, CRIT study) - YBÜ'ye yatan hastaların %5'inde Hb düzeyi 9 g/dL bulunmuştur (6). Kanada Kritik Bakım Çalışma grubu tarafından yapılan bu randomize, kontrollü çalışmada Ağustos 2000 ve Nisan 2001 yılları arasındaki Birleşik Devletlerinde 213 hastanenin 284 YBÜ'de tedavi gören 4892 hastada eritrosit transfüzyonu ve sonuçları prospektif olarak toplanmış ve analiz edilmiştir (6). YBÜ'ye yatan hastaların bazılarında daha başvuru sırasında anemi mevcutken bazılarında da YB süreci sırasında anemi gelişmektedir. CRIT çalışmasında hastaların transfüzyondan önceki ortalama hemoglobin düzeyleri 8,6±1,7 g/dL olarak bulunmuştur. YBÜ hastalarında Hb düzeylerinin özellikle erken dönemde düştüğü ve bu düşmelerin, sepsis hastalarda sepsis olmayanlardan daha fazla olduğu saptanmıştır. CRIT çalışmasına benzer bir çalışma ise Avrupa'da yapılan ABC (Anemia and Blood transfusion in the

Critically ill) çalışmasıdır. ABC çalışması Kasım 1999 yılında yapılmıştır ve bu çalışmada da hastaların transfüzyondan önceki Hb düzeyi CRIT çalışmasındakine benzer şekilde ortalama $8,4 \pm 1,3$ g/dL bulunmuştur (5). Bu çalışmada YBÜ'deki hastaların %29'unun başvurudaki Hb düzeylerinin 10 g/dL'nin altında olduğu saptanmıştır. Bu iki gözlemsel çalışmada (CRIT ve ABC çalışması) allojenik eritrosit transfüzyonları daha uzun yoğun bakım ve hastanede kalma süresi ve daha yüksek mortalite ile bağımsız olarak ilişkili bulunmuştur (5-7).

Eritrosit transfüzyonları ve mortalite arasındaki bu ilişki özellikle 2 üniteden fazla eritrosit transfüzyonu yapılması halinde daha belirgin olmuştur (5,6). Bu çalışmalarda allojenik kan transfüzyonunun bağımsız olarak daha yüksek mortaliteye eşlik ettiğini gösteren çok iyi istatistiksel model kullanılmış olmasına karşın bu kötü sonuçların allojenik kanın zararlı etkilerine bağlı olmaktan çok transfüzyon yapılan hastaların daha kötü durumda olan hastalar olmalarına bağlı olma olasılığı da vardır (7). Gerçekten de ABC çalışmasında transfüzyon yapılan hastalar daha yaşlı, başlangıç Hb düzeyleri daha düşük ve APACHE II ve SOFA skorları daha yüksek, genellikle şokla başvuran hastalardan oluşmaktadır (2,5-7). Potansiyel olarak sonuçları etkileyebilecek olan bu bulgulardan ancak prospektif, randomize çalışmalar ile kaçınılabılır (7).

Yoğun bakım hastalarında gelişen anemi, kronik hastalık anemisine benzer ve pek çok nedeni vardır. Kritik hastalıkta eritrosit kitlesinin azalmasının yanında eritrositlerde yapısal ve işlevsel değişiklikler de gelişir (7,8). Başlıca anemi nedenlerinin azalmış hematokritle bağlantılı olarak eritropoetin (EPO) yapımında azalma, demir metabolizmasında bozukluk ve kemik iliğinde eritroid öncül hücrelerin proliferasyon ve differansiyasyonunda bozukluk gelişmesidir (10). Ayrıca tipik bir yoğun bakım hastasından rutin laboratuvar tetkikleri için günde yaklaşık olarak 41 mL kan alınır. Bu da kan kayıplarının nedenlerinden biridir (7). Demir metabolizmasında bozukluk ve yetersiz eritropoez gelişmesinde inflamatuvar mediyatörler önemli rol oynarlar. Üstelik, proinflamatuvar bir ortam da eritrositlerde yapısal ve işlevsel değişikliğe yol açar, onların şekil değiştirme yetilerini bozar ve endotele yapışmalarını artırır. Bu durum ise özellikle septik hastalarda mikrovasküler perfüzyonun ve doku oksijen sunumunun bozulmasına ve doku hipoksisine yol açabilir (8,10). Eritrosit fizyolojisindeki bu değişiklikler topluca, kritik hastalıkta çoklu organ yetersizliği gelişmesine katkıda bulunabilir (7). Çeşitli çalışmalar ve sistematik analizlerde eritrosit transfüzyonlarının çeşitli hasta popülasyonlarında kötü sonuç ile ilişkili olduğu saptanmıştır (6). Yoğun bakım hastalarında ise gözlemsel çalışmalar [(CRIT (5) çalışması ve ABC çalışması (6)] tutarlı olarak eritrosit transfüzyonu ile mortalite ilişkisini göstermiştir. CRIT çalışmasında allojenik eritrosit transfüzyonlarının YBÜ'de ve hastanede daha uzun süre kalma ve daha yüksek mortalite ile bağımsız olarak ilişkili olduğu saptanmıştır. ABC çalışması

da benzer sonuçlar vermiştir ve transfüzyon yapılanlarda mortalite ve morbidite transfüzyon yapılmayanlardan yüksek bulunmuştur. Bu iki çalışmada da mortalite-transfüzyon ilişkisinin, 2 ünite eritrositten fazla eritrosit alanlarda daha belirgin olduğu saptanmıştır.

ABC çalışmasında transfüzyon yapılan hastalar yapılmayanlardan daha yaşlı APACHE II ve SOFA skorları daha yüksek ve genellikle de şoku olan hastalardan oluşmuştur (2,5-7). Bütün bu durumlar hastaların sonuçlarını etkileyebileceğinden bu konuda kesin bir sonuca varmak için yeni prospektif, randomize çalışmalara gereksinim vardır.

Geleneksel olarak transfüzyon kararı genellikle klinik ve fizyolojik bulgulara göre değil de keyfi olarak hemoglobinin düzeyine göre belirlenirdi. Günümüzdeki transfüzyon stratejisi konusundaki öneriler ise, başlıca TRIC (Transfusion Requirements in Critical Care) çalışmasına dayanmaktadır (4). Hebert ve ark. ve Kanada Kritik Bakım çalışma Grubu tarafından (4) yapılan bu çok büyük kapsamlı çalışmada, hastalar ya kısıtlayıcı (restriktif) bir transfüzyon stratejisi (hemoglobin düzeyi <7 g/dL olduğunda transfüzyon yapılan ve hemoglobin düzeyi 7-9 g/dL civarında tutulan grup) ya da serbest (liberal) bir transfüzyon stratejisi (hemoglobin düzeyi <10 g/dL altına düştüğünde transfüzyon yapılan ve hemoglobin düzeyi 10-12 g/dL civarında tutulan grup) ile transfüzyon yapılanlar olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Restriktif transfüzyon stratejisi grubunda 30 günlük mortalite hızları liberal gruptan farksız bulunmuştur. Bununla beraber, APACHE II <20 olan ve daha az akut başlangıçlı hastalar ile 55 yaşından küçük olan subgrup hastalarda restriktif strateji ile mortalite daha düşük bulunmuştur (4-8).

Kalça kırığı nedeni ile cerrahi girişim geçiren yaşlı hastalarda Hb 10 g/dL veya 8 g/dL olacak şekilde yapılan restriktif ve liberal transfüzyon stratejisi uygulamalarını araştıran FOCUS çalışmasında (9) hastaların %40'ında iskemik kalp hastalığı olmasına karşın mortalite ve kardiyovasküler komplikasyonlar bakımından iki grup arasında herhangi bir fark bulunmamıştır. Benzer şekilde elektif kardiyak cerrahi geçiren hastalarda benzer liberal ve restriktif transfüzyon stratejisini kıyaslayan TRACs çalışmasında da 30 günlük mortalite ve ciddi morbidite bakımından farka rastlanmamıştır (10).

2012 yılında yayınlanan 19 randomize klinik çalışmanın ve 6264 hastanın incelendiği Cochrane meta-analizinde (11) restriktif transfüzyon stratejisinin liberal stratejiye göre istenmeyen olayları arttırmadığı (yani, mortalite, kardiyak olaylar, miyokart iskemisi, inme, pnömoni, tromboembolizm gibi) saptanmıştır. Ancak akut MI olan hastalar için bir öneride bulunulamamıştır. FOCUS çalışmasında da TRISS çalışmasında olduğu gibi akut miyokart enfarktüsü olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

Meta analizden sonra bu konuda 4 çalışma daha yayınlanmıştır (TRISS çalışması, PROCESS; ARISE ve yukarda

sunulan çalışma) (1,3,12,13). Yukarıda sunulan çalışma ve TRISS çalışmasında tüm hastalarda depolanmadan önce lökositten arındırılmış eritrosit transfüzyonu kullanılmıştır. Bu çalışmalarda septik şoku olan hastalarda 90 günlük mortalite, iskemik olayların sıklığı ve yaşam desteği gerektiren yan etki sıklığı yüksek ve düşük hemoglobin eşiği grubunda olan hastalarda benzer bulunmuştur. PROCESS ve ARISE çalışmalarında protokol grubunda olan hastalara ScVO₂ <%70 olduğunda hematokrit <%30 ise transfüzyon yapılmış ancak protokol grubunda olmayan olağan-tedavi grubunda olan hastalarda transfüzyon yapılmamıştır. Bu iki çalışmada daha düşük hemoglobin tetiği olan olağan tedavi grubu

ile hedefe yönelik tedavi yapılan protokol grubu arasında 90 günlük mortalite bakımından gruplar arasında bir farka rastlanmamıştır (12,13).

Sonuç olarak bu dört çalışmaya dayanarak septik şoku olan hastalarda hemoglobin tetiğinin 9 g/dL'den 7 g/dL'ye düşürülmesi makul olacak gibi görünmektedir ve muhtemelen Sepsiste Sağ kalım Kampanyası'nın 2016 yılında çıkacak yeni kılavuzu da bu çalışmaları dikkate alarak bu konudaki önerilerini değiştireceklerdir. Bununla birlikte akut koroner sendromu olan hastalar için kanıtlar henüz yetersizdir ve bu hastalar için öneride bulunmak için yeni çalışmalara gereksinim vardır.

Kaynaklar

- Holst LB, Haase N, Wetterslev J, Wernerman J, Guttormsen AB, Karlsson S, et al. The Lower versus Higher Hemoglobin Threshold for Transfusion in Septic Shock Lower versus Higher Hemoglobin Threshold for Transfusion in Septic shock. TRISS Trial Group and Scandinavian Critical Care Trial Group. *N Engl J Med* 2014;371:1381-91.
- Hébert PC, Carson, JL. Transfusion Threshold of 7 g per Deciliter-The New Normal. *N Engl J Med* 2014;371:1459-61.
- Holst LB, Haase N, Wetterslev J, Wernerman J, Aneman A, Guttormsen AB, et al. Transfusion requirements in septic shock (TRISS) trial - comparing the effects and safety of liberal versus restrictive red blood cell transfusion in septic shock patients in the ICU: protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2013;14:150.
- Hébert PC, Wells G, Blajchman MA, Marshall J, Martin C, Pagliarello G, et al. The Transfusion Requirements in Critical Care Investigators for the Canadian Critical Care Trials Group: A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. *N Engl J Med* 1999;340:409-17.
- Vincent JL, Baron JF, Reinhart K, Gattinoni L, Thijs L, Webb A, et al. ABC (Anemia and Blood Transfusion in Critical Care) Investigators. Anemia and blood transfusion in critically ill patients. *JAMA* 2002;288:1499-507.
- Corwin HL, Gettinger A, Pearl RG, Fink MP, Levy MM, Abraham E, et al. The CRIT Study: anemia and blood transfusion in the critically ill-current clinical practice in the United States. *Crit Care Med* 2004;32:39-52.
- Spahn DR, Marcucci CD. Blood management in intensive care medicine: CRIT and ABC-what can we learn. *Critical Care* 2004;8:89-90.
- Lelubre C, Vincent JL. Red blood cell transfusion in the critically ill patient. *Ann Intensive Care* 2011;1:43.
- Carson, JL, Terrin, ML, Noveck, H, Sanders DW, Chaitman BR, Rhoads GG, et al. Liberal or restrictive transfusion in high-risk patients after hip surgery. *The New England Journal of Medicine* 2011;365:2453-62.
- Hajjar LA, Vincent JL, Galas FR, Nakamura RE, Silva CM, Santos MH, et al. Transfusion requirements after cardiac surgery: the TRACS randomized controlled trial. *JAMA* 2010;304:1559-67.
- Carson JL, Carless PA, Hebert PC. Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;4:CD002042.
- ProCESS Investigators, Yealy DM, Kellum JA, Huang DT, Barnato AE, Weissfeld LA, et al. A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. *N Engl J Med* 2014;370:1683-93.
- ARISE Investigators; ANZICS Clinical Trials Group, Peake SL, Delaney A, Bailey M, Bellomo R, Cameron PA, Cooper DJ, et al. Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock. *N Engl J Med* 2014;371:1496-506.