

4

基調講演

大量出血症例に対する輸血療法としての新規血液製剤の動向

〔座長〕 東京都赤十字血液センター

牧野 茂 義
宮田 茂 樹

〔演者〕 日本赤十字社 中央血液研究所

(座長：牧野先生)

皆さんもご存じのように、大量出血の際にはMTP(Massive transfusion protocol)があります。ガイドラインでは、大量出血時に赤血球製剤と、それから凝固因子が入っている血漿製剤、そして必要な場合は血小板製剤を、最初から1:1:1で入れると救命率が上がるという記載があります。

その理由は分かりますが、日本において最初から血漿製剤を入れると言っても、融解が必要で、溶かした後は24時間しか有効期間がありません。血小板製剤に至っては、すぐに発注しても届かないということで、なかなか現実味がないようなところがあります。

本日お話しいただく内容は、「大量出血症例に対する輸血療法としての新規血液製剤の動向」ということで、新しい製剤の話が聞けるかと思えます。演者は、日本赤十字社血液事業本部、中央血液研究所の宮田茂樹先生です。よろしくお願いします。

【スライド1】

※ 本講演は演者都合により総説に代えさせていただきます。

COIの開示：

講演者は、日本赤十字社の職員として勤務しているが、本講演の内容は、あくまでも、個人的な見解、特に、前職である国立循環器病研究センター時代に参画した国立研究開発法人日本医療研究開発機構(AMED)医薬品等規制調和・評価研究事業「大量出血症例に対する血液製剤の適正な使用のガイドライン作成に関する研究」H27-H29(研究開発代表者：国立循環器病研究センター 臨床検査部 部長 宮田茂樹)に関連した見解として、報告する。

第21回 東京都輸血療法研究会
基調講演 Nov 28, 2022, 新宿

大量出血症例に対する輸血療法としての
新規血液製剤の動向

日本赤十字社血液事業本部 中央血液研究所
宮田茂樹

1. はじめに

近年、大量出血症例に対する輸血療法のパラダイムシフトが起こり、それに伴い提起されている輸血アルゴリズムに対し、より適応したいくつかの血液製剤の開発が進んでいる。また、すでに海外で臨床応用されている製剤も少なくなく、今後の大量出血症例に対する新たな輸血療法の構築につながる可能性がある。本講演では、海外におけるそれら製剤(解凍血漿、凍結乾燥血漿、冷蔵血小板、血小板機能を保持した全血製剤)の開発状況について、俯瞰した。

2. 大量出血症例患者への適切な輸血療法の重要性

外傷による急性期死亡の20-40%は、出血が原因との報告もあるように、大量出血症例は予後が悪い¹⁾。また、出血を伴う外傷患者の約1/3では、入院時すでに何らかの凝固障害が存在し、凝固障害を伴う患者では、そうでない患者と比較して、多臓器不全、死亡の割合が有意に増加する²⁾。大量出血を伴う患者では、血管破綻部位において形成された組織因子/第VII因子複合体を契機とした消費性凝固障害や、血管内皮障害、虚血再灌流障害、炎症などによる凝固異常、線溶亢進が起こり、止血困難となりやすい²⁾。産科領域では突発的に大量出血を発症することがあり、常位胎盤早期剥離、羊水塞栓症などでは、出血量の少ない早期より播種性血管内凝固症候群、凝固障害を伴うことが特徴である³⁾。また、二次的な弛緩出血を併発して急速に重篤化することも少なくない。心臓血管外科手術においては、人工心肺[血液の希釈(充填液、人工心肺中の赤血球や輸液投与)、異物、膜表面との接触、組織因子による外因系凝固カスケードの活性化、炎症反応、shear stress の上昇]、手術による組織損傷、低体温、術前の抗凝固、抗血小板療法、大動脈瘤や大動脈解離に起因するDIC、術中の抗凝固療法(ヘパリン、プロタミンの使用)、不慮の大量出血(救命や循環動態改善を優先し、まず、濃厚赤血球輸血や晶質液、人工膠質液の大量投与が行われるために、ますます希釈性、消費性凝固障害を増悪させる)などの要因により、希釈性、消費性凝固障害、血小板減少ならびに機能異常、線溶亢進が起こり、大量出血が起こりやすい⁴⁾。

よって、出血に伴う凝固止血障害を早期から適切に補正しうる治療介入により患者予後改善が認められる可能性がある。また、血液製剤使用総数に対して、大量出血症例に輸血される血液製剤使用割合は高く、早期止血を導く治療法が確立されれば、血液製剤使用量の削減も可能となる。したがって、最新の科学的エビデンスに基づいた大量出血症例に対する輸血アルゴリズムの構築は、患者予後改善、血液製剤の適正使用、使用量削減に貢献できる可能性がある。

3. 大量出血症例への輸血戦略のパラダイムシフト

本邦における大量出血症例の輸血療法として、厚生労働省から出されていた“旧”「血液製剤の使用指針」(平成28年6月一部改訂)に基づいた対応(以前の推奨)では、以下のように記載されていた。“出血に対して、循環血液量に対する出血量の割合と臨床所見に応じて、対処す

ることとし、循環血液量以上の大量出血(24時間以内に100%以上)時又は100mL/分以上の急速輸血をするような事態には、凝固因子や血小板数の低下による出血傾向(希釈性の凝固障害と血小板減少)が起こる可能性があるため、凝固系や血小板数の検査値及び臨床的な出血傾向を参考にして、新鮮凍結血漿や血小板濃厚液の投与も考慮する。”よって、出血症例において、かなり出血が進行してから、凝固因子、血小板の輸血が考慮されることとなり、循環動態改善のため、まず、赤血球輸血や晶質液、膠質液の投与が優先される。この場合、希釈性凝固障害を引き起こし、凝固障害を悪化させる可能性が高く、加えて、出血性ショックやそれに伴う低体温、アシドーシスも、消費性、希釈性凝固止血障害を増悪させ、悪循環に陥り、患者予後を損なう⁵⁾。

近年のエビデンスでは、危機的出血を伴う、もしくはそのリスクが高い重症例では、非常に早い段階から希釈性凝固障害のみによらない凝固止血障害を伴うため、これらの病態を考えた輸血療法として、早期からの十分な凝固止血因子の補充の重要性とその転帰改善効果を示唆している⁶⁻⁹⁾。最新の知見、臨床試験の結果を考慮し、海外では、主に外傷症例に対して、大量輸血プロトコール(massive transfusion protocol: MTP)を運用し、早期からの先制的な新鮮凍結血漿、血小板製剤の投与が有効であるとの報告が増加している^{7, 8, 10-12)}。実際、2019年3月に改訂された厚生労働省策定「血液製剤の使用指針」では、「大量出血時の輸血では、赤血球液を投与するとともに、可能性であれば、速やかに新鮮凍結血漿及び血小板濃厚液を投与することを推奨する[1C]。輸血に当たっては、各輸血用血液製剤の投与単位の比が、新鮮凍結血漿:血小板濃厚液:赤血球液=1:1:1となることが望ましい。」との記載が追加された。また、心臓血管外科領域を中心として、フィブリノゲン製剤(フィブリノゲン濃縮製剤もしくはクリオプレシピテート)¹³⁻¹⁵⁾、プロトロンビン複合体製剤(PCC)¹⁶⁾、遺伝子組み換え活性型凝固第VII因子(rFVIIa)¹⁷⁾など、従来の血液製剤に加えて、様々な血液製剤の有効性も検討されている。また、ベッドサイドモニタリング等で凝固止血異常を迅速に把握し、結果に基づくアルゴリズムで、各血液製剤の投与を決定する方法の有効性を示す報告も増加している^{9, 18, 19)}。

これらを背景として、AMED研究班として、本邦での、初めてとなる大量出血症例に対するエビデンスに基づいた輸血ガイドランの策定を試み、最新のエビデンスを集積し、介入研究と観察研究に分けて、バイアスリスクを含めた詳細なsystematic reviewを実施した。得られたエビデンス総体をもとに、推奨文ならびに推奨の強さを決定し、推奨文の具体的解説を付記した。さらに、本邦の実臨床に合わせていかに活用するかについても、Practice pointsとして言及した。(日本輸血細胞治療学会誌. 2019;65(1):21-92(3)ならびに日本輸血・細胞治療学会 web site: <http://yuketsu.jstmc.or.jp/medical/guidelines/>)

4. 新たな血液製剤

本邦において、従来、止血治療に用いられる輸血製剤は、血小板製剤と新鮮凍結血漿のみであり、大量出血症例において、凝固障害の病態を検査、モニタリングしても、最終的に血小板

製剤、新鮮凍結血漿で治療せざるを得ないため、凝固止血障害を評価し、最適な製剤を投与するという、重要な「文化」が育ちにくかった。

一方、海外では、血小板製剤、新鮮凍結血漿に加え、クリオプレシピテート、フィブリノゲン濃縮製剤、プロトロンビン複合体製剤などを用い、臨床現場即時検査(POCT)等で患者の凝固止血異常をモニタリングしながら、最も必要と考えられる濃縮凝固止血因子製剤を投与することにより、患者予後改善につなげるという「文化」が定着しつつある。この試みは、少なくとも輸血量の減少につながるというエビデンスを生み¹⁹⁾、日常診療に取り入れる施設も増加している。本邦においても、2020年の診療報酬改定において、「同種クリオプレシピテート作成術」ならびに、POCTとして「血液粘弾性検査」が保険収載された。また、フィブリノゲン濃縮製剤についても、日本産科婦人科学会、日本心臓血管外科学会、日本輸血・細胞治療学会の要望を受け、厚生労働省「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」(2020年2月開催)において、後天性低フィブリノゲン血症に対して「医療上の必要性が高い」と答申され、薬事承認に向けた開発が促進され、2021年には、産科危機的出血に伴う後天性低フィブリノゲン血症に対して薬事承認された。

本講演においては、今後期待される以下の新たな血液製剤の概要を示した。

① 解凍血漿

解凍血漿(thawed plasma)は、新鮮凍結血漿溶解後、1-6°Cで5日間保存できるため、MTP発動時に、すでに溶解したFFPとして、直ちに(数分以内に)赤血球製剤と同時に投与できるという利点がある。また、ドクターカーや、ドクターヘリに搭載し、外傷(出血)現場で直ちに投与できるため、患者予後改善に貢献できるとしたRCTが報告されている²⁰⁾。基本的には、AB型 thawed plasmaを有効期限5日間として使用し、赤血球とともにTrauma packとしてコンテナに準備しておいて、すぐに払い出す。施設によっては、抗B抗体価の低いA型FFPをthawed plasmaとして使用している施設もある²¹⁾。(注:本邦においては、FFP解凍後、24時間の冷蔵保存が可能とされている。)

外傷による出血症ショック患者をランダムに割り付け、病院搬送前治療として、解凍血漿2U(本邦の4U)投与を、晶質液投与を行った群と比較した2つのランダム化比較試験のpost hoc解析結果が報告された。Cox regression 解析では、病院搬送までに20分以上の時間がかかった場合には、晶質液投与群において有意に死亡率が増加していたとされ、特に、受傷後長時間搬送を行う場合に、thawed plasmaの投与が有効である可能性が指摘されている²²⁾。

② 凍結乾燥血漿

凍結乾燥血漿は、迅速(数分以内)に溶解して使用可能であり、携帯性の高さ、室温もしくは4°Cで保存可能であるため、1990年代から、French Military (FLyP), German Red Cross Blood Service West (LyoPlas N-w)などで、主に外傷領域で、すでに臨床応用されている。German Red Cross Blood Service West では、2007年から2011年までの間に、237,850本

の LyoPlas N-w が、病院、クリニック、ドイツ軍に出庫された。(同時期に、343,821 本の FFP が出庫されている。) LyoPlas N-w は、重症外傷患者に使われる傾向にあったが、有効性が損なわれたとの報告はなく、輸血副作用（蕁麻疹、発熱、アナフィラキシーショック、TRALI など）の発症は、FFP と比較して有意差はなかったと報告されている²³⁾。

フランスで実施された多施設共同オープンラベルランダム化比較試験（第 III 相試験）である PREHO-PLYO study は、病院搬送前治療を必要とする出血性ショックならびにそれに伴う凝固障害のリスクが高い 18 歳以上の外傷救急患者が対象で、収縮期血圧が 70 mm Hg 未満もしくは shock index > 1.1（試験開始 12 か月後に > 1.3 から > 1.1 に患者登録数確保のために、基準が緩和された。）の患者が登録された²⁴⁾。対象患者はランダムに割り付けられ、4 単位までの凍結乾燥血漿（amotosalen による不活化血漿製剤由来: 1 単位 200ml）、もしくは 2 本までの 0.9% 生食（1 本 500ml）のいずれかが、救急ドクターの判断で投与された。Primary endpoint である入院時（入院後輸血する前）の PT-INR（prothrombin time-international normalized ratio）については両群間に差がなかった。また、Secondary endpoint である入院 24 間以内の大量輸血（10 単位以上の赤血球製剤）症例、30 日間死亡割合についても両群間で有意差はないと報告された。ただし、血漿投与群において、血漿投与 / 晶質液の比が高いほど、有意に PT-INR が低下していた。また、患者重症度で層別化された解析では、有意差はないものの重篤な患者ほど、PT-INR が凍結乾燥血漿投与群で改善される傾向にあった。本臨床試験では、救急隊到着後中央値 26 分 (IQR 16-37 分) で血漿投与が開始されており、十分に plasma が投与できなかった可能性が指摘され、実際、血漿だけの投与、生食より先に血漿が投与された症例はなかったと報告されている。血栓症を含む、有害事象（敗血症、多臓器不全、ICU 滞在日数など）には両群間で有意差はなかった。今後さらなる検討が待ち望まれる。

③ 冷蔵血小板 (Cold-stored platelet)

冷蔵血小板 (1°C-6 °C 保存) は血小板の生存能力や輸血後の血小板数増加の低下につながる一方で、in vitro で、より凝集し易く、良好な代謝能を持つ²⁵⁾。緊急蘇生の場合には、血小板数の長期間の増加よりも、むしろ、急速な止血効果がより臨床的に重要となる。したがって、冷蔵血小板は緊急輸血療法に対して、臨床的に有効である可能性が高いことが示唆されている²⁶⁾。また、冷蔵保存は、混入した細菌の増殖抑制にもつながり、さらに、長期間保存が可能である。実際、米国 Food and Drug Administration (FDA) は、出血症例で、通常の血小板が手に入りにくい状況において冷蔵血小板の 14 日間保存を許容している。

(Available from:

<https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/regulation-blood-supply/exceptions-and-alternative-procedures-approved-under-21-cfr-640120>

冷蔵血小板の臨床試験として、ランダム化比較試験を含む臨床試験がノルウェーで実施された。人工心肺を用いた成人における複雑心臓大血管外科手術を対象に実施され、血小板

保存液 (platelet additive solution: PAS) に置換された冷蔵血小板製剤は 14 日間保存可能であり、室温保存血小板と比較して、止血能において差がないことが示され、有害事象についても有意差はなかったと報告されている²⁷⁾。また、自身で Blood Bank を持つ大規模病院である米国 Mayo clinic で、COVID-19 pandemic による血小板製剤の供給不足を懸念して、不活化血小板製剤を室温保存 5 日後に、冷蔵保存してさらに 9 日間 (合計 14 日間) 使用できるレギュレーションに変更した結果が報告されている。冷蔵保存血小板は、出血予防患者ではなく、急性出血症例に対する止血を目的として主に手術室で使用された。(すべて保存 9 日以内に使用され、廃棄にならなかった)。61 の冷蔵血小板が、小児 2 例を含む 40 の出血症例に投与され、すべての症例で良好な止血が得られ、関連する有害事象はなかったと報告された²⁸⁾。

冷蔵血小板は、有効期限が長く、各医療機関で在庫可能となるため、大量輸血プロトコール (MTP) として、赤血球、血漿と同時に 1:1:1 で迅速投与可能である。また、有効期限が短い血小板の有効期限が延長でき、廃棄が減少する可能性がある。また、冷蔵保存で、細菌の増殖を抑えられるため、万が一、細菌混入したとしても重篤な敗血症を減少させることが可能である。現在、さらにいくつかの臨床試験が行われており、それらの結果が待たれる。

④ 血小板機能を保持した冷蔵全血製剤

血小板を残存できる白血球除去フィルターを用い作製された冷蔵全血製剤は、究極の赤血球:血漿:血小板=1:1:1 製剤となり得る可能性がある²⁹⁾。米国において 1 単位 (本邦の 2 単位相当) の白血球除去 (PLT-sparing filter を用いた) 冷蔵全血 (Low titer group 0 whole blood: LTOBW) には、約 4-5 単位に相当する血小板が含まれており (保存 15 日後には、約半分まで低下するが)、冷蔵血小板製剤の持つ良好な止血能を生かせる可能性もある。そのため、米国などにおいて外傷患者に対し実臨床で用いる施設も出てきており、いくつかの外傷領域の臨床試験において、赤血球製剤、血漿製剤、血小板製剤を組み合わせた component therapy と比較して、冷蔵全血製剤が有効であったと報告されている³⁰⁻³²⁾。(注: 本邦の全血製剤は、白血球除去により、血小板も除去されているため、同様の効果は期待できない。) 現在、米国、ノルウェー、イスラエルなどでの使用が増加している。

5. 最後に

本邦においても、心臓血管外科、産科、外傷領域において、年間数千人の大量出血症例が存在すると推定されている。大量出血を伴う患者における出血による死亡は、予防できる死 (preventable death) としてとらえる必要があり、その適切な治療体制の構築が重要となる。その一翼を担うのが輸血療法であり、本邦においても急性大量出血による急性凝固止血障害を適切に補正するための迅速かつ有効な輸血戦略を構築する努力を続ける必要があると思われる。

(文献)

1. Tisherman SA, Schmicker RH, Brasel KJ, Bulger EM, Kerby JD, Minei JP, et al. Detailed description of all deaths in both the shock and traumatic brain injury hypertonic saline trials of the Resuscitation Outcomes Consortium. *Annals of surgery*. 2015;261(3):586-90.
2. Rossaint R, Bouillon B, Cerny V, Coats TJ, Duranteau J, Fernandez-Mondejar E, et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fourth edition. *Crit Care*. 2016;20(1):100.
3. 宮田茂樹, 板倉敦夫, 上田裕一, 碓氷章彦, 大北裕, 大西佳彦, 香取信之, 久志本成樹, 佐々木啓明, 志水秀行, 西村邦宏, 西脇公俊, 松下正, 小川覚, 紀野修一, 久保隆彦, 齋藤伸行, 田中裕史, 田村高廣, 中井陸運, 藤井聡, 前田琢磨, 前田平生, 牧野真太郎, 松永茂剛. 大量出血症例に対する血液製剤の適正な使用のガイドライン. *日本輸血細胞治療学会誌*. 2019;65(1):21-92.
4. 小川覚, 宮田茂樹. フィブリノゲンが止血に果たす役割—希釈性凝固障害における補充療法. *日本血栓止血学会誌*. 2016;27(3):328-38.
5. Spahn DR, Bouillon B, Cerny V, Duranteau J, Filipescu D, Hunt BJ, et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fifth edition. *Crit Care*. 2019;23(1):98.
6. Mazzeffi MA, Chriss E, Davis K, Zhan M, Harris A, Rock P, et al. Optimal Plasma Transfusion in Patients Undergoing Cardiac Operations With Massive Transfusion. *The Annals of thoracic surgery*. 2017;104(1):153-60.
7. 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 : the journal of the American Medical Association*. 2015;313(5):471-82.
8. Tanaka H, Katsuragi S, Osato K, Hasegawa J, Nakata M, Murakoshi T, et al. Efficacy of transfusion with fresh-frozen plasma:red blood cell concentrate ratio of 1 or more for amniotic fluid embolism with coagulopathy: a case-control study. *Transfusion*. 2016;56(12):3042-6.
9. Karkouti K, Callum J, Wijeyesundera DN, Rao V, Crowther M, Grocott HP, et al. Point-of-Care Hemostatic Testing in Cardiac Surgery: A Stepped-Wedge Clustered Randomized Controlled Trial. *Circulation*. 2016;134(16):1152-62.
10. Holcomb JB, del Junco DJ, Fox EE, Wade CE, Cohen MJ, Schreiber MA, et al. The prospective, observational, multicenter, major trauma transfusion (PROMTTT) study: comparative effectiveness of a time-varying treatment with competing risks. *JAMA surgery*. 2013;148(2):127-36.

11. Delaney M, Stark PC, Suh M, Triulzi DJ, Hess JR, Steiner ME, et al. Massive Transfusion in Cardiac Surgery: The Impact of Blood Component Ratios on Clinical Outcomes and Survival. *Anesthesia and analgesia*. 2017;124(6):1777-82.
12. Consunji R, Elseed A, El-Menyar A, Sathian B, Rizoli S, Al-Thani H, et al. The effect of massive transfusion protocol implementation on the survival of trauma patients: a systematic review and meta-analysis. *Blood Transfus*. 2020;18(6):434-45.
13. Fominskiy E, Nepomniashchikh VA, Lomivorotov VV, Monaco F, Vitiello C, Zangrillo A, et al. Efficacy and Safety of Fibrinogen Concentrate in Surgical Patients: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2016;30(5):1196-204.
14. Ranucci M, Baryshnikova E, Crapelli GB, Rahe-Meyer N, Menicanti L, Frigiola A, et al. Randomized, double-blinded, placebo-controlled trial of fibrinogen concentrate supplementation after complex cardiac surgery. *J Am Heart Assoc*. 2015;4(6):e002066.
15. Rahe-Meyer N, Levy JH, Mazer CD, Schramko A, Klein AA, Brat R, et al. Randomized evaluation of fibrinogen vs placebo in complex cardiovascular surgery (REPLACE): a double-blind phase III study of haemostatic therapy. *British journal of anaesthesia*. 2016;117(1):41-51.
16. Demeyere R, Gillardin S, Arnout J, Strengers PF. Comparison of fresh frozen plasma and prothrombin complex concentrate for the reversal of oral anticoagulants in patients undergoing cardiopulmonary bypass surgery: a randomized study. *Vox Sang*. 2010;99(3):251-60.
17. Gill R, Herbertson M, Vuylsteke A, Olsen PS, von Heymann C, Mythen M, et al. Safety and efficacy of recombinant activated factor VII: a randomized placebo-controlled trial in the setting of bleeding after cardiac surgery. *Circulation*. 2009;120(1):21-7.
18. Rahe-Meyer N, Solomon C, Hanke A, Schmidt DS, Knoerzer D, Hochleitner G, et al. Effects of fibrinogen concentrate as first-line therapy during major aortic replacement surgery: a randomized, placebo-controlled trial. *Anesthesiology*. 2013;118(1):40-50.
19. Serraino GF, Murphy GJ. Routine use of viscoelastic blood tests for diagnosis and treatment of coagulopathic bleeding in cardiac surgery: updated systematic review and meta-analysis. *British journal of anaesthesia*. 2017;118(6):823-33.
20. Sperry JL, Guyette FX, Adams PW. Prehospital Plasma during Air Medical Transport in Trauma Patients. *N Engl J Med*. 2018;379(18):1783.
21. Novak DJ, Bai Y, Cooke RK, Marques MB, Fontaine MJ, Gottschall JL, et al. Making thawed universal donor plasma available rapidly for massively bleeding trauma patients: experience from the Pragmatic, Randomized Optimal Platelets and Plasma Ratios (PROPPR) trial. *Transfusion*. 2015;55(6):1331-9.

22. Pusateri AE, Moore EE, Moore HB, Le TD, Guyette FX, Chapman MP, et al. Association of Prehospital Plasma Transfusion With Survival in Trauma Patients With Hemorrhagic Shock When Transport Times Are Longer Than 20 Minutes: A Post Hoc Analysis of the PAMPer and COMBAT Clinical Trials. *JAMA surgery*. 2020;155(2):e195085.
23. Bux J, Dickhorner D, Scheel E. Quality of freeze-dried (lyophilized) quarantined single-donor plasma. *Transfusion*. 2013;53(12):3203-9.
24. Jost D, Lemoine S, Lemoine F, Derkenne C, Beaume S, Lanoe V, et al. Prehospital Lyophilized Plasma Transfusion for Trauma-Induced Coagulopathy in Patients at Risk for Hemorrhagic Shock: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 2022;5(7):e2223619.
25. Torres Filho IP, Torres LN, Valdez C, Salgado C, Cap AP, Dubick MA. Refrigerated platelets stored in whole blood up to 5 days adhere to thrombi formed during hemorrhagic hypotension in rats. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2017;15(1):163-75.
26. Warner MA, Kurian EB, Hammel SA, van Buskirk CM, Kor DJ, Stubbs JR. Transition from room temperature to cold-stored platelets for the preservation of blood inventories during the COVID-19 pandemic. *Transfusion*. 2020.
27. Strandenes G, Sivertsen J, Bjerkvig CK, Fosse TK, Cap AP, Del Junco DJ, et al. A Pilot Trial of Platelets Stored Cold versus at Room Temperature for Complex Cardiothoracic Surgery. *Anesthesiology*. 2020;133(6):1173-83.
28. Warner MA, Kurian EB, Hammel SA, van Buskirk CM, Kor DJ, Stubbs JR. Transition from room temperature to cold-stored platelets for the preservation of blood inventories during the COVID-19 pandemic. *Transfusion*. 2021;61(1):72-7.
29. Slichter SJ, Fitzpatrick L, Osborne B, Christoffel T, Gettinger I, Pellham E, et al. Platelets stored in whole blood at 4 degrees C: in vivo posttransfusion platelet recoveries and survivals and in vitro hemostatic function. *Transfusion*. 2019;59(6):2084-92.
30. Williams J, Merutka N, Meyer D, Bai Y, Prater S, Cabrera R, et al. Safety profile and impact of low-titer group O whole blood for emergency use in trauma. *J Trauma Acute Care Surg*. 2020;88(1):87-93.
31. Guyette FX, Zenati M, Triulzi DJ, Yazer MH, Skroczyk H, Early BJ, et al. Prehospital low titer group O whole blood is feasible and safe: Results of a prospective randomized pilot trial. *J Trauma Acute Care Surg*. 2022;92(5):839-47.
32. Shea SM, Staudt AM, Thomas KA, Schuerer D, Mielke JE, Folkerts D, et al. The use of low-titer group O whole blood is independently associated with improved survival compared to component therapy in adults with severe traumatic hemorrhage. *Transfusion*. 2020;60 Suppl 3:S2-S9.