

科学的根拠に基づいた新鮮凍結血漿（FFP）の使用ガイドライン（案）

日本輸血・細胞治療学会

作成の経緯

本事業は 2013 年から日本輸血・細胞治療学会の「ガイドライン委員会」の分科会である「赤血球製剤の使用指針策定に関するタスクフォース」から始まり、2014 年 3 月には厚生労働科学研究費補助金事業「科学的根拠に基づく輸血ガイドラインの策定等に関する研究」に継続された。小児輸血の指針策定に関するタスクフォースの委員はその専門性を鑑み、2013 年 5 月に理事会において選出された。

作成委員

日本輸血・細胞治療学会「ガイドライン委員会」

委員長 松本 雅則 奈良県立医科大学

厚生労働科学研究費補助金事業

AMED 研究開発事業

「科学的根拠に基づく輸血ガイドラインの策定等に関する研究」

研究代表者 松下 正 名古屋大学

新鮮凍結血漿の使用指針に関するタスクフォース

委員長 松下 正(同上)

委員 玉井 佳子

委員 長谷川 雄一

委員 松本 雅則(同上)

委員 宮田 茂樹

委員 安村 敏

委員 山本 晃士

開示すべき COI と分担した役割

松本 雅則:講演料(旭化成ファーマ(株))、奨学寄付金(中外製薬(株)、バイエル薬品(株))

松下 正:講演料(バクسالタ(株)、ノボノルディスクファーマ(株)、バイオジェン

資料

アイデックジャパン(株))、受託研究費(バイエル薬品(株))、奨学寄付金(バクスアルタ(株)、帝人ファーマ(株)、ノボノルディスクファーマ(株)、化学及血清療法研究所(一財))

玉井 佳子

長谷川 雄一

松本 雅則(同上)

宮田 茂樹

安村 敏

山本 晃士

	総 括	資 金 獲 得	C Q 設 定	一 次 文 献 選 択	二 次 文 献 選 択*	担 当 CQ	推 奨・解説 作成	推 奨 決 定
松本 雅則		○	○				○	○
松下 正	○	○	○	○	○		○	○
玉井 佳子			○	○	○		○	○
長谷川 雄一			○	○	○	1, 3, 7	○	○
宮田 茂樹		○	○	○	○	1, 3		
安村 敏			○	○	○	4-7	○	○
山本 晃士			○	○	○	2		

作成方法

～について、Clinical Question(CQ)を設定した。下に示すように 1995～2014 年における FFP 輸注に関する国内外の論文 件より検索し、 件が 1 次選択された。それ以外の重要文献やステートメントの作成に必要な論文はハンドサーチ文献として追加し、それぞれの CQ に対するエビデンスレベルと推奨グレードを「Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2014」に準じて決定した。本ガイドラインでは、CQ ごとに作成委員を任命し、全体を統括する委員長を設置した？。

資料

● 文献収集状況

ソース	検索開始年	検索による文献ヒット件数	一次選択による採択文献数
PubMed	1995		
Cochrane	1995		
医中誌	1995		

文献は各 CQ において検索した文献のうち重要なものを掲載した。作成した試案は、タスクフォース内で査読を行い修正した。

エビデンスレベル・推奨度は「Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2014」¹⁾に準じて、推奨の強さは、「1」:強く推奨する、「2」:弱く推奨する(提案する)の 2 通りで提示した。上記推奨の強さにアウトカム全般のエビデンスの強さ(A、B、C、D)を併記されている。

A(強):効果の推定値に強く確信がある

B(中):効果の推定値に中程度の確信がある

C(弱):効果の推定値に対する確信は限定的である

D(とても弱い):効果の推定値がほとんど確信できない

4) 公開と改訂

本ガイドラインは、日本輸血細胞治療学会誌と学会のホームページで公開する。また科学的エビデンスの蓄積に従って改訂を行う予定である。

5) 資金と利害相反

本ガイドラインの作成のための資金は厚生労働科学研究費補助金「科学的根拠に基づく輸血ガイドラインの策定等に関する研究」より得られた。本ガイドラインの内容は特定の営利・非営利団体、医薬品、医療機器企業などとの利害関係はなく、作成委員は利益相反の状況を日本輸血・細胞治療学会に申告している。

3.病態別の新鮮凍結血漿（FFP）使用のトリガー値と推奨

CQ1 大量輸血の必要な手術・外傷への有用性・至適用量はどれくらいか

(1)大量輸血の必要な手術・外傷において FFP 輸注のトリガーとしての PT、APTT、フィブリノゲン濃度はどれくらいか

推奨

大量輸血の必要な手術・外傷において PT、APTT、フィブリノゲン濃度いずれも、患者アウトカムを改善させるものとして、FFP 輸注のトリガーとしては十分ではない。ただし他にトリガーとして有用なマーカーは存在せず、引き続きこれらのマーカーが悪化した場合に FFP 輸注を考慮すべきである（2D）

解説

本 CQ における有力なエビデンスはほとんど存在しないことが検討の結果明らかとなった。従来の数値を踏襲しない方がよいという結論にも至らなかった。これによりトリガーは明確に設定されないが、いわゆる施設基準値をもとに設定されることになるだろう。

「血液製剤の使用指針」（以下、指針）は FFP の野放図な使用に警鐘を鳴らすことを目的の一つとして作成され、凝固検査を一度も行わずに FFP を使用するなど論外な医療行為に対して警鐘を鳴らすなど、これまで果たしてきた役割は大きいものがある。指針によれば、FFP の投与は「凝固因子の欠乏による病態の改善を目的に行い、出血の予防や止血の促進をもたらすこと」とされている。しかし現代では多くの先天性凝固因子欠乏症においては濃縮因子製剤が利用可能であり、FFP の投与は後天的な出血傾向に限定される。

後天的に見られる出血傾向の多くは複合型凝固因子欠乏症であり、FFP 投与の意志決定をするためのトリガー値の設定は、当然個々の臨床的状況によって流動的とならざるを得ない。「投与量や投与間隔は各凝固因子の必要な止血レベル、生体内の半減期や回収率などを考慮して決定」（指針）することが理想的であるが、その持点の各凝固因子活性を考慮して治療方針を決定することは practical には不可能である。指針では PT の INR 2.0 以上または 30% 以下、APTT は基準の上限の 2 倍以上または 25% 以下をトリガーとしている。しかし PT や APTT などの % 表示は凝固時間の延長を医療者に注意喚起するためのものであり、すべての凝固因子活性が 30% や 25% であることを示すものではない。指針ではまた、「生理的な止血効果を期待するための凝固因子の最少の血中活性値は、正常値の 20～30% 程度である」：い

わゆる「30%ルール」が示されているが、これはあくまでも日常の出血の予防に最低限必要な活性値のことである点に注意する必要がある。例えば、25%の第 VIII 因子活性を有する軽症血友病 A 患者の出血傾向は日常的にきわめて軽微であるが、観血的処置を行う際には多くの場合補充療法を要する。

凝固因子の働きは多くは液相において起こり、そのため、生理的止血に重要な凝固因子濃度は血漿中濃度がより重要である。このため、大量出血/赤血球輸血時に希釈性凝固障害による止血困難が起こることがあり、FFP の適応となる。欧米では大量出血時においては赤血球輸血 2-3 単位に対して 1 単位もしくはそれ以上の FFP 輸注を preemptive に勧める論文が多いが¹⁾、AABB によるガイドラインは、有力なエビデンスではないとして判断を保留している²⁾。今後術中 FFP 投与を決断するためのトリガー値が practical には必要とされるだろう。Johansson と Stensballe は 10 単位以上の赤血球輸血を必要とした 832 例のうち thrombelastography (TEG)の結果を FFP 輸注のアルゴリズムに組み入れ、それまで行っていた preemptive な FFP 輸注症例と比較検討し、早期死亡率が低下することを報告した¹⁾。一方、低フィブリノゲン血症を呈した症例に対し、血漿中フィブリノゲンレベルを保つことによる術中出血量・輸血量の顕著な減少効果より、大量出血症例に対してはフィブリノゲン値をトリガーの一つとして利用していく価値があると考えられるようになっている³⁾。

(2) 大量輸血の必要な手術・外傷への有用性・至適用量はどれくらいか

推奨

大量輸血の必要な手術・外傷への FFP 投与は、死亡率を考慮した場合、10-15mg/kg または FFP/RBC を 1/1~2.5 比率での投与を提案する(2C)。

本 CQ に対する推奨の作成に当たっては、臨床的に優れた RCT や SR が少ないにもかかわらず、国際的にほとんどのガイドラインにおいて、「大量出血時および/または大量赤血球輸血時には、FFP 投与が推奨」されている点を重要視した。外傷や大量出血症例における FFP 投与が死亡率を低下させる報告が多い一方で、FFP がむしろ有害に作用する報告も複数ある。しかし大量出血/大量赤血球輸血時の FFP 投与に関しては死亡率では益が多く、出血量や輸血必要量では不益(変わらず)が多かった。総合的に害の報告が少ない点から、弱くはあっても推奨すべきと判断した。

至適用量に関しては、海外のガイドラインの多くが 10-15ml/kg を採用しているが、15-20ml/kg とする論文もあり、従来指針等で一般的である 8-12ml/kg を再考する必要があるかもしれない。しかし、近年より検討が進んでいる FFP/RBC 比を今回は積

極的に採用することとした。FFP/RBC 比に関しては⁴⁾メタ解析で死亡率に有意差が出たものを使用した(High ratio: OR, 0.38; CI 0.24-0.60 で減少)。High ratio を採用することにより Multi organ failure についても有意に減少させている (OR, 0.40; 95% CI, 0.26-0.60)。今回検討したものでは、循環血液量以上を大量出血と定義している論文が多いが、それを大きく上回る出血(赤血球輸血)量の場合の有効性は検討された論文がなかった。この CQ に対する推奨を考える際、大量出血という異常な状況における患者(家族)の意向を勘案しても、多くは FFP 輸注が選択される可能性が高いと思われる。しかしながらサポートするエビデンスのクオリティは高いとは言えず、2C とした。

CQ2 大量輸血を必要としない外傷・手術における FFP 輸注の有用性・至適用量はどれくらいか

(1)大量輸血を必要としない外傷・手術における FFP の予防的輸注は有用か。
(慢性肝疾患、肝硬変、慢性肝炎等を含む)

推奨

大量輸血を必要としない外傷・手術における FFP の予防的輸注は、重篤な凝固障害を呈している場合を除き、施行しないことを(強く)推奨する。(2B)

解説

本 CQ については「観血的処置時を除いて新鮮凍結血漿の予防的投与の意味はなく、あくまでもその使用は治療的投与に限定される」と指針でも記述されている⁵⁾。FFP 輸注が益をもたらさない、あるいは害となると報告する非大量出血症例の論文が多いことを重視した。観察研究ではあるが、抗血小板療法中の頭蓋内出血の場合に FFP 投与群で長期予後が低下していること^{6, 7)}が注目される(後述)。

重度の凝固障害を呈していない場合には、FFP の予防的輸注はほとんどの論文で推奨されていない。輸血必要量をアウトカムとした場合でも FFP 輸注の有効性を証明できておらず、費用対効果の面からも、FFP 輸注は推奨されないと考える。

FFP の有用性は大量輸血を要する場合、要さない場合に限らずフィブリノゲン製剤に対する優位性がないこと⁸⁾、予防輸注のエビデンスはほとんどないこと^{9, 10)}が複数のメタ解析においても示されている。

特に非大量出血症例において FFP 輸注により死亡率が増加するとする論文が複数存在する一方で、輸注の有無が不益(有意差なし)を含め輸注が益となる論文がほとんど見あたらない。Murad らによるメタ解析では⁴⁾、大量輸血を要しない外科手

術患者で FFP 輸注を行った場合死亡率が増加する傾向が見られた(OR, 1.22; 95% CI, 0.73-2.03)。特に、輸注による急性肺障害の増加が見られたことは特筆に値する(OR, 2.92; 95% CI, 1.99-4.29)。

以上を勘案すると、非大量輸血症例における FFP 輸注は益とする論文は重度の凝固障害を伴う場合に限局し、費用対効果の面からも推奨しないとした。

一方、現在の指針では「血液凝固因子欠乏症にはそれぞれの濃縮製剤を用いることが原則であるが、血液凝固第Ⅴ、第ⅩⅠ因子欠乏症に対する濃縮製剤は現在のところ供給されていない。したがって、これらの両因子のいずれかの欠乏症又はこれらを含む複数の凝固因子欠乏症では、出血症状を示しているか、観血的処置を行う際に新鮮凍結血漿が適応となる」と記載されており、エビデンスは乏しいが医学的蓋然性により予防輸注を行って差し支えないと思われる。

(2)大量輸血を必要としない外傷・手術において FFP 輸注の必要性をあらかじめ決定する前に PT、APTT、フィブリノゲン濃度は有用か？

推奨

低侵襲手技(肝針生検、腹水穿刺や CV カテーテル挿入術など)においては PT 延長例でも出血のリスクは増加しないため有用性は低いと考えられ、推奨できない。一方高度の出血を伴う手術、出産では PT、APTT 延長、フィブリノゲン低値例で FFP が投与されており、目下はこれらを測定することを推奨するが、その有用性については不明である。(2C)。

解説

FFP をより多く投与する症例では凝固関連検査の異常がより高度になると考えられるが、それと FFP 投与の必要性との関連は CQ1 と同様エビデンスとして示されたものはきわめて少ない。むしろ出血前の凝固関連検査で FFP の必要性を判断することは困難であるといえる。Fenger-Eriksen らは FFP 輸注量が多かった群と少なかった群を後方視的に検討し、PT も APTT も両群で差はなく輸注後の PT、APTT、またその他のほぼ全ての凝固因子活性にも差はなかったと報告した¹¹⁾。

PT ないし APTT の軽度延長症例に対して FFP 輸注を行った結果、PT の短縮効果はきわめて限定的であったとする報告¹²⁾等をはじめとした後方視的臨床データの解析と 1996 年から 2009 年に出された FFP 使用に関するガイドラインから、本 CQ に対する推奨度を決定した。ただし対象としたガイドラインが参照している論文も症例数が少なく後方視的臨床データがほとんどで根拠が高いとは言えない。

CQ 3 非手術（例:急性膵炎、肝障害、集中治療室における重症患者。TTP、DIC は含まない）における FFP 輸注は有用か。

(1) 非手術(例:急性膵炎、肝障害、ICU における重症)者に対する FFP の必要性を予め決定する前に PT, APTT、フィブリノゲン濃度の確認は有用か？

推奨

FFP の使用を行う前に PT, APTT, Fibrinogen の測定を行い、凝固因子障害があることを確認する必要がある。また、事前の測定と輸血後の改善値を比較し、FFP の使用を継続するか判断することには意義がある。しかし、FFP の使用量を決定したり、効果を予測することは困難である(2C)。

解説

重症患者に対して FFP の使用を行う前に PT, APTT, Fibrinogen などの凝固パラメーターの測定を行い、凝固因子障害があることを確認する必要があることは指摘されている¹³⁾。前出 CQ に対するのと同様、本 CQ が設定する臨床的状況に対するエビデンスを十分見いだすことが出来なかった。一応 FFP 使用前の凝固検査が、FFP 使用の判断材料となるか、その値が FFP 使用量の類推に寄与するかも考慮した。Thromboelastgraphy (TEG)などの測定装置が利用できる施設では、出血素因の分析を行い適切な治療を選択することは意義がある。

Busund らは少数例ではあるが通常の FFP 輸注と血漿交換を ICU 入室患者に対して RCT を行い、PE に良好な生存率の傾向が見られたことを報告している¹⁴⁾。RCT ではあるがエビデンス総体として推奨を構成するには至っていない。

(2) (1) 以外の病態における有用性はどれくらいか？

(2)-1 ギランバレー症候群 (GBS)、chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP)

推奨

GBS、CIDP とも FFP を置換液とした血漿交換が有効である事が示されているが、アレルギーなどの副作用が多いことより、アルブミンを置換液とした血漿交換が推奨される¹⁵⁾(1A)。

解説

なし

(2)-2 TTP

推奨

TTP に対して FFP を置換液とした血漿交換を推奨する。FFP 輸注単独でも効果があるが、血漿交換を診断後早期に実施すべきである(1B)。

解説

この CQ に対する唯一の RCT は FFP の輸注のみと比較しているが(文献?)、TTP の病態からも血漿交換が有効であることが説明できる。TTP においては無治療の場合死亡率90%以上、FFP 輸注のみだと37%、血漿交換の場合22%であると報告されている。ADAMTS13 を含む製剤は現状では FFP しかなく、アレルギーなどの副作用を考慮しても FFP を置換液とした血漿交換が推奨される。一方、本来 ADAMTS13 を多く含む cryosupernatant と FFP の効果を比較した RCT 研究において生存率に差が認められていない¹⁶⁾。

(2)-3 ワルファリン効果の是正 (CQ4 を一部含む)

推奨

FFP はワーファリン効果の是正に関してはその凝血学的効果は明らかに部分的な効果しかなく、重篤な出血がない場合は用いる根拠はない。ワルファリン効果の緊急補正に FFP 投与は推奨されない。一般にビタミン K の投与が行われるが、緊急補正が必要な場合は、FFP よりも濃縮プロトロンビン複合体製剤の使用が推奨される(2C)。

解説

ワルファリン効果の緊急補正に FFP 投与は推奨されない¹⁷⁾。一般にビタミン K の投与が行われるが、緊急補正が必要な場合は、FFP よりも濃縮プロトロンビン複合体製剤の使用が推奨される。観察研究ではあるが、「頭蓋内出血」の場合に FFP 投与群で長期予後が低下していることが注目される⁴⁾。

ワーファリン効果の迅速な是正については prothrombin complex concentrates (PCC) が FFP よりも好んで使用されている。PCC を使用する場合には FFP は一般に併用されず PCC が利用できない場合代わりに使用される。もちろん、ワーファリン効果の是正を維持するためには vitamin K (VKA) が必要である。凝血学的効果においては FFP、PCC、VKA のうち、FFP が一番劣ることは明白であるが、死亡率、在院日数などのアウトカムについては十分なエビデンスはまだない。

(2)-4 肝障害

推奨

肝障害に FFP が有効であるという科学的根拠は存在しない。経験的に重症肝障害に対して FFP が使用されているが、PT 延長や出血症状のある場合には有効である可能性がある(2C)。

解説

重症肝障害における止血系の異常は、肝で産生される凝固因子の産生低下ばかりではなく、血小板減少、肝で産生される抗凝固因子、線溶因子、抗線溶因子の産生低下も考慮して考える必要がある。この考えは肝硬変患者における thrombin generation test (TGT)は正常値を示すという Tripodi らの観察結果¹⁸⁾により一部証明される。一方、Mueller らは、肝疾患患者において観血処置を行う場合は PT を少なくとも 50%以上、または正常秒数の 1.5 倍未満とすべきであると主張している¹⁹⁾。しかしながら 245 例の肝硬変患者に対する rFVIIa(ノボセブン®)投与による RCT では、当然 PT は著しく短縮したが、臨床的止血効果の優位性を証明できていない²⁰⁾。また肝硬変における門脈高血圧症の存在は患者に多く見られる内臓出血に影響を与えていることは明らかである。総合的に考えて凝血学的検査データは重症肝疾患に対する FFP 投与のトリガーとしては十分とは言えないだろう。

(2)-5 急性膵炎

推奨

急性膵炎に対する FFP 投与は推奨されない(2C)。

解説

なし？

(2)-6 新生児

推奨

新生児の脳室内出血などに対する FFP の予防的投与は推奨しない(2B)。

解説

脳室内出血を予防できるとの報告があるが、200例以上の大規模検討で差は認められなかった。

資料

2-(7) 単独凝固因子欠乏症（第 V、第 XI 因子欠乏症）

前出

2-(8) 熱傷

推奨

重症熱傷における感染予防などの目的で FFP を使用することは推奨されない (2B)。

解説

なし

*今回、CQとして非手術例の疾患としてDICを取り上げなかった。DICの治療戦略の第一は基礎疾患の治療であることは言うまでもないが、基礎疾患の複雑多様さもあって、DICに限定したFFPによる補充療法はRCTにもとづくエビデンスがほとんど存在しないことによる。DIC患者では凝固因子・抗凝固因子・抗線溶因子の消費が非常に早いターンオーバーで起こっており、このような病態では「全て」を含むFFPの輸注は血小板輸注、クリオプレチピテートなどともに医学的蓋然性により行うことができるものと考えられる。

CQ4（CQ3-2-3 以外）抗血栓療法に関連した生命に危険を及ぼす出血に対して FFP 輸注は有用か

推奨

他の抗血栓薬の効果の是正については推奨の判断を保留する？

CQ5.FFP 融解後の安定性はどれくらいか

推奨

少なくとも融解後 24 時間以内の凝固因子の安定性は問題なく、第 VIII 因子等を除いては、24 時間を超過しても臨床的に使用可能であると考えられる (1C)

解説

FFP の製造承認は昭和の時代であり、添付文書は平成 7 年以降制定されたものである。FFP の融解後の有効期限は、海外においてはガイドライン等で対応しているのが一般的で、Massive Transfusion Protocol (MTP) の運用が増加するにつれ新鮮凍結血漿を融解した形で保管しておき、ただちに、赤血球製剤と同時に投与する運用が成されている。米国では、5 日間保存可能な thawed plasma の使用が、AABB technical manual でも「凝固第 VIII 因子欠乏症以外の凝固因子欠乏症の治

療に用いることができる。」と定義され、その使用が増加している。2012 年 8 月 FDA は「新鮮凍結血漿の溶解後、1-6°Cでの保存有効期限を6時間から24時間に延長するための特例許可申請はもはや必要ない」とした。米国にとどまらずイギリス、カナダ、オランダにおいてもエビデンス^{21, 22)}に基づき FFP 溶解後、低温保存(2-6°C)で24時間以内であれば使用できる状況である。さらに、最近カナダでは、thawed plasma の使用が、24 時間から 5 日間に延長された(Canadian Standards Association standard Z902-10)。

参考文献

1. Johansson P.I., and Stensballe J.: Hemostatic resuscitation for massive bleeding: the paradigm of plasma and platelets--a review of the current literature. *Transfusion*, 50: 701-710, 2010.
2. Roback J.D., Caldwell S., Carson J., et al: Evidence-based practice guidelines for plasma transfusion. *Transfusion*, 50: 1227-1239, 2010.
3. 山本晃士, 西脇公俊, 加藤千秋, et al: 術中大量出血を防ぐための新たな輸血治療 クリオプレシピテートおよびフィブリノゲン濃縮製剤投与効果の検討. *日本輸血細胞治療学会誌*, 56: 36-42, 2010.
4. Murad M.H., Stubbs J.R., Gandhi M.J., et al: The effect of plasma transfusion on morbidity and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Transfusion*, 50: 1370-1383, 2010.
5. 厚生労働省医薬食品局血液対策課: 血液製剤の使用指針. 平成 17 年 9 月(平成 26 年 11 月一部改正).
6. Anglin C.O., Spence J.S., Warner M.A., et al: Effects of platelet and plasma transfusion on outcome in traumatic brain injury patients with moderate bleeding diatheses. *J Neurosurg*, 118: 676-686, 2013.
7. Etemadrezaie H., Baharvahdat H., Shariati Z., et al: The effect of fresh frozen plasma in severe closed head injury. *Clin Neurol Neurosurg*, 109: 166-171, 2007.
8. Kozek-Langenecker S., Sorensen B., Hess J.R., et al: Clinical effectiveness of fresh frozen plasma compared with fibrinogen concentrate: a systematic review. *Crit Care*, 15: R239, 2011.
9. Stanworth S.J., Brunskill S.J., Hyde C.J., et al: Is fresh frozen plasma clinically effective? A systematic review of randomized controlled trials. *Br J Haematol*, 126: 139-152, 2004.
10. Yang L., Stanworth S., Hopewell S., et al: Is fresh-frozen plasma clinically effective? An update of a systematic review of randomized controlled trials. *Transfusion*, 52: 1673-1686; quiz 1673, 2012.
11. Fenger-Eriksen C., Lindberg-Larsen M., Christensen A.Q., et

al: Fibrinogen concentrate substitution therapy in patients with massive haemorrhage and low plasma fibrinogen concentrations. *Br J Anaesth*, 101: 769-773, 2008.

12. Abdel-Wahab O.I., Healy B., and Dzik W.H.: Effect of fresh-frozen plasma transfusion on prothrombin time and bleeding in patients with mild coagulation abnormalities. *Transfusion*, 46: 1279-1285, 2006.

13. Zimmerman J.L.: Use of blood products in sepsis: an evidence-based review. *Crit Care Med*, 32: S542-547, 2004.

14. Busund R., Koukline V., Utrobin U., et al: Plasmapheresis in severe sepsis and septic shock: a prospective, randomised, controlled trial. *Intensive Care Med*, 28: 1434-1439, 2002.

15. Mehndiratta M.M., and Hughes R.A.: Plasma exchange for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Cochrane Database Syst Rev*: CD003906, 2012.

16. Rock G., Anderson D., Clark W., et al: Does cryosupernatant plasma improve outcome in thrombotic thrombocytopenic purpura? No answer yet. *Br J Haematol*, 129: 79-86, 2005.

17. O'Shaughnessy D.F., Atterbury C., Bolton Maggs P., et al: Guidelines for the use of fresh-frozen plasma, cryoprecipitate and cryosupernatant. *Br J Haematol*, 126: 11-28, 2004.

18. Tripodi A., Salerno F., Chantarangkul V., et al: Evidence of normal thrombin generation in cirrhosis despite abnormal conventional coagulation tests. *Hepatology*, 41: 553-558, 2005.

19. Mueller M.M., Bomke B., and Seifried E.: Fresh frozen plasma in patients with disseminated intravascular coagulation or in patients with liver diseases. *Thromb Res*, 107 Suppl 1: S9-17, 2002.

20. Bosch J., Thabut D., Bendtsen F., et al: Recombinant factor VIIa for upper gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis: a randomized, double-blind trial. *Gastroenterology*, 127: 1123-1130, 2004.

21. Buchta C., Felfernig M., Hocker P., et al: Stability of coagulation factors in thawed, solvent/detergent-treated plasma during storage at 4 degrees C for 6 days. *Vox Sang*, 87: 182-186, 2004.

22. Cardigan R., and Green L.: Thawed and liquid plasma--what do we know? Vox Sang, 109: 1-10, 2015.