

CORONAVIRUS AND BLOOD SAFETY TODAY

Scientific Review (English version)

Dr Ignacio Alvarez
Macopharma Medical Director
ignacio.alvarez@macopharma.com

April 27, 2020



INTRODUCTION

Very recently, Chang et al. [1] have published a review discussing the efficacy of the different pathogen inactivation methods on SARS-CoV, MERS-CoV, and SARS-CoV-2 coronaviruses. Since the data are relevant, the information provided is incomplete, not fully updated and not exactly comparable.

ANALYSIS

We have added some missed information to the Table 1 “Different methods on inactivation of coronavirus in blood products and laboratory tissue culture”, included in the article that might be considered important to provide a more reliable vision.

First Table (Table 1) reflects the institutions that performed the pathogen inactivation studies.

Furthermore, we have made the necessary calculations to show the figures in the same units of measurement, because some pathogen inactivation studies used Plaque Forming Units (PFU/mL) where some others used Tissue Culture Infectious Dose 50%/mL (TCID₅₀/mL). Thus, it can be assumed that material with 1 TCID₅₀/mL will produce 0.7 PFUs/mL [2]. Table 2 highlights, in bold, the log₁₀ pathogen reduction rates in TCID₅₀/mL units.

Several pathogen reduction rates are expressed with values at the Limit Of Detection (LOD), which is typically defined as the lowest concentration or quantity of a component or virus, in this case, which can be reliably distinguished with a specific analytical method. That is, it is not possible to detect the virus.

Table 1. Pathogen inactivation methods and institutions performing testing

Safety method	Laboratory and Institution performing Pathogen Inactivation study
Industrial Solvent-Detergent	Institute for Medical Virology, Frankfurt am Main University Hospital Medical School
Amotosalen + UV-A light	Cerus Corp., Concord, California (SARS-CoV-1) King Fahd Medical Research Center, King Abdulaziz University, Jeddah, Saudi Arabia (MERS-Cov)
Methylene Blue + visible light THERAFLEX® MB-Plasma	Institute for Virology, Philipps University Marburg, Marburg, Germany German Red Cross Blood Service NSTOB, Springe, Germany
Methylene Blue + visible light BX-1, Boxin Biotech. Development LTD	State Key Laboratory for Diagnosis and Treatment of Infectious Diseases, National Clinical Research and Medical Centers for Infectious Disease, The First Affiliated Hospital, School of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou, China
Riboflavin + UV-B light	Colorado State University, Colorado, USA

Table 2. Different methods on inactivation of coronavirus in blood products and laboratory tissue culture

Type of plasma	Procedure	Safety method	Brand, supplier	SARS-CoV-1	MERS-CoV	SARS-CoV-2	Reference
				Log ₁₀ pathogen reduction in plasma			
Pooled plasma	Treated with lipid – degrading chemicals	Industrial Solvent-Detergent	Octaplas®, Octapharma	> 5.75 ± 0.3 (TCID ₅₀ /mL)	N/A	N/A	[3]
Pooled plasma	Organic photosensitiser	Amotosalen + UV-A light	Intercept®, Cerus	≥ 5.5 ± 0.1 (PFU/mL)	4.67 ± 0.25 (PFU/mL)	N/A	[4],[5]
				≥ 3.8 ± 0.1 (TCID ₅₀ /mL)	3.2 ± 0.17 (TCID ₅₀ /mL)		Calculated
Individual unit	Chemical photosensitiser	Methylene Blue + visible light	THERAFLEX® MB-Plasma, Macopharma	> 3.4* (TCID ₅₀ /mL)	> 3.3* (TCID ₅₀ /mL)	N/A	[6],[7]
			BX-1, Boxin Biotech. Development LTD	N/A	N/A	4.5 (TCID ₅₀ /mL)	[8]
Individual unit	Organic photosensitiser	Riboflavin + UV-B light	Mirasol®, Terumo	N/A	> 4.42 (PFU/mL)	≥ 3.4* (PFU/mL)	[9],[10]
					> 3.0 (TCID ₅₀ /mL)	≥ 2.3 (TCID ₅₀ /mL)	Calculated

N/A: Not Available

*To the limit of detection

CONCLUSION

Using the same units, most of the systems show similar pathogen reduction rates, but the Methylene Blue + visible light system proves to be the most consistent against the different coronaviruses assessed.

MACOPHARMA : Rue Lorthiois – 59420 Mouvaux – France

Tel : + 33 (0) 3 20 11 84 00 • Fax : +33 (0) 3 20 11 84 03

Société par actions simplifiée au Capital de 493.115 €

RCS Lille Metropole 391 600 905 • Code APE 4641 Z • TVA FR 313 916 009 05

We support life

REFERENCES

- [1] Chang L, Yan Y, Wang L. Coronavirus Disease 2019: Coronaviruses and Blood Safety. Transfus Med Rev 2020; <https://doi.org/10.1016/j.tmr.2020.02.003>.
- [2] American Type Culture Collection (ATCC). Converting TCID₅₀ to MOI. How do I convert TCID₅₀ to MOI? <https://www.lgcstandards-atcc.org/support/faqs/d3ce1/Converting%20TCID50%20to%20MOI-410.aspx>
- [3] Rabenau HF, Biesert L, Schmidt T, Bauer G, Cinatl J, Doerr HW. SARS-coronavirus (SARS-CoV) and the safety of a solvent/detergent (S/D) treated immunoglobulin preparation. Biologicals 2005; 33:95-99.
- [4] Singh Y, Sawyer LS, Pinkoski LS, Dupuis KW, Hsu JC, Lin L, Corash L. Photochemical treatment of plasma with amotosalen and long-wavelength ultraviolet light inactivates pathogens while retaining coagulation function. Transfusion 2006;46:1168-1177.
- [5] Hindawi SI, Hashem AM, Damanhour GA, El-Kafrawy SA, Tolah AM, Hassan AM, et al. Inactivation of Middle East respiratory syndrome-coronavirus in human plasma using amotosalen and ultraviolet A light. Transfusion 2017; 58:52-59.
- [6] Eickmann M, Gravemann U, Handke W, Tolksdorf F, Reichenberg S, Muller TH, et al. Inactivation of three emerging viruses —severe acute respiratory syndrome coronavirus, Crimean-Congo haemorrhagic fever virus and Nipah virus — in platelet concentrates by ultraviolet C light and in plasma by methylene blue plus visible light. Vox Sang 2020; <https://doi.org/10.1111/vox.12888>.
- [7] Eickmann M, Gravemann U, Handke W, Tolksdorf F, Reichenberg S, Muller TH, et al. Inactivation of Ebola virus and Middle East respiratory syndrome coronavirus in platelet concentrates and plasma by ultraviolet C light and methylene blue plus visible light, respectively. Transfusion 2018; 58:2202–2207.
- [8] Changzhong J, Bin Y, Jie Z, Hao W, Xipeng Z, Hangping Y, Fumin L, Xiangyun L, Linfang C, Miao J, Nanping W. Methylene blue photochemical treatment as a reliable SARS-CoV-2 plasma virus inactivation method for blood safety and convalescent plasma therapy for the COVID-19 outbreak. Research Square 2020; doi:10.21203 / rs.3.rs-17718/v1. Preprint.
- [9] Keil SD, Bowen R, Marschner S. Inactivation of Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) in plasma products using a riboflavin-based and ultraviolet light-based photochemical treatment. Transfusion 2016;56:2948–52 <http://doi.org/10.1111/trf.13860>.
- [10] Keil SD, Ragan I, Yonemura S, Hartson L, Dart NK, Bowen R. Inactivation of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 in plasma and platelet products using a riboflavin and ultraviolet light-based photochemical treatment. Vox Sang 2020; <https://doi.org/10.1111/vox.12937>. Preprint.

КОРОНОВИРУС И БЕЗОПАСНОСТЬ КРОВИ СЕГОДНЯ

Научный обзор

Dr Ignacio Alvarez

Macopharma Медицинский директор
ignacio.alvarez@macopharma.com

27 апреля 2020 г.

ВВЕДЕНИЕ

Недавно, исследователи Чанг Л. и др. [1] опубликовали обзор, в котором обсуждается эффективность различных методов инактивации патогенов в отношении некоторых типов коронавируса: SARS-CoV, MERS-CoV и SARS-CoV-2. Поскольку эти данные являются релевантными, представленная авторами информация отражена не в полной мере, она не учитывает некоторые последние обновления и дополнения.

АНАЛИЗ

Мы добавили недостающую информацию в таблицу 1 “различные методы инактивации коронавируса в компонентах крови и лабораторных тканевых культурах”, которой дополнили научную статью, для обеспечения более объективного восприятия проблемы.

Первая таблица (табл.1) содержит наименования учреждений, где проводились исследования по инактивации патогенов.

Кроме того, мы произвели необходимые расчеты, чтобы показать результаты измерений в одних и тех же единицах, так как в некоторых исследованиях для оценки качества инактивации патогенов использовались параметры бляшкообразующих единиц (PFU/mL), в то время, как в других исследованиях определяли инфекционную дозу в тканевой культуре 50%/mL (TCID₅₀/mL). Таким образом, можно предположить, что материал с 1 TCID₅₀/mL будет производить 0,7 PFUs/mL [2]. В таблице 2 жирным шрифтом выделены показатели снижения уровня патогенов log10 в единицах TCID₅₀ / мл.

Несколько уровней снижения концентрации патогенов выражаются значениями ниже предела их обнаружения (LOD). Предел обнаружения обычно определяется как наименьшая концентрация или количество того или иного компонента, в нашем случае, вируса, которая может быть надежно выявлена с помощью конкретного аналитического метода. То есть, обнаружить вирус, в данном случае, не представляется возможным.

Таблица 1. Методы инактивации патогенов и наименование учреждений, где проводились тестирования

Метод обеспечения безопасности компонента крови	Лаборатория или иное учреждение, в котором проводились исследования эффективности инактивации патогенов
Industrial Solvent-Detergent	Institute for Medical Virology, Frankfurt am Main University Hospital Medical School
Amotosalen + UV-A light	Cerus Corp., Concord, California (SARS-CoV-1) King Fahd Medical Research Center, King Abdulaziz University, Jeddah, Saudi Arabia (MERS-Cov)
Methylene Blue + visible light THERAFLEX® MB-Plasma	Institute for Virology, Philipps University Marburg, Marburg, Germany German Red Cross Blood Service NSTOB, Springe, Germany
Methylene Blue + visible light BX-1, Boxin Biotech. Development LTD	State Key Laboratory for Diagnosis and Treatment of Infectious Diseases, National Clinical Research and Medical Centers for Infectious Disease, The First Affiliated Hospital, School of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou, China
Riboflavin + UV-B light	Colorado State University, Colorado, USA

Таблица 2. Различные методы инактивации коронавируса в компонентах крови и лабораторной тканевой культуре

Различные типы плазмы крови	Процедура	Метод обеспечения безопасности	Брэнд, поставщик	SARS-CoV-1	MERS-CoV	SARS-CoV-2	Ссылка
				Log ₁₀ редукции патогенов в плазме			
Пуллированная плазма	Обработано химическими веществами, разрушающими липиды	Промышленный растворитель-детергент	Octaplas®, Octapharma	> 5.75 ± 0.3 (TCID ₅₀ /mL)	N/A	N/A	[3]
Пуллированная плазма	Органический фотосенсибилизатор	Amotosalen + UV-A light	Intercept®, Cerus	≥ 5.5 ± 0.1 (PFU/mL)	4.67 ± 0.25 (PFU/mL)	N/A	[4],[5]
				≥ 3.8 ± 0.1 (TCID ₅₀ /mL)	3.2 ± 0.17 (TCID ₅₀ /mL)		вычисленный
Единичная доза плазмы	Органический фотосенсибилизатор	Methylene Blue + visible light	THERAFLEX® MB-Plasma, Macopharma	> 3.4* (TCID ₅₀ /mL)	> 3.3* (TCID ₅₀ /mL)	N/A	[6],[7]
			BX-1, Boxin Biotech. Development LTD	N/A	N/A	4.5 (TCID ₅₀ /mL)	[8]
Единичная доза плазмы	Органический фотосенсибилизатор	Riboflavin + UV-B light	Mirasol®, Terumo	N/A	> 4.42 (PFU/mL)	≥ 3.4* (PFU/mL)	[9],[10]
					> 3.0 (TCID ₅₀ /mL)	≥ 2.3 (TCID ₅₀ /mL)	вычисленный

N/A: Нет в наличии

* До предела обнаружения

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При использовании одних и тех же единиц измерения, большинство методик редукции патогенов в плазме крови показывают близкие по значению показатели снижения концентрации патогенов, но, при этом, система инактивации с использованием метиленового синего и облучения плазмы видимым светом доказывает, что она является наиболее последовательной в отношении различных оцениваемых типов коронавируса

MACO PHARMA : Rue Lorthiois – 59420 Mouvaux – France

Tel : + 33 (0) 3 20 11 84 00 • Fax : +33 (0) 3 20 11 84 03

Société par actions simplifiée au Capital de 493.115 €

RCS Lille Metropole 391 600 905 • Code APE 4641 Z • TVA FR 313 916 009 05

We support life

ССЫЛКИ

- [1] Chang L, Yan Y, Wang L. Coronavirus Disease 2019: Coronaviruses and Blood Safety. Transfus Med Rev 2020; <https://doi.org/10.1016/j.tmr.2020.02.003>.
- [2] American Type Culture Collection (ATCC). Converting TCID₅₀ to MOI. How do I convert TCID₅₀ to MOI? <https://www.lgcstandards-atcc.org/support/faqs/d3ce1/Converting%20TCID50%20to%20MOI-410.aspx>
- [3] Rabenau HF, Biesert L, Schmidt T, Bauer G, Cinatl J, Doerr HW. SARS-coronavirus (SARS-CoV) and the safety of a solvent/detergent (S/D) treated immunoglobulin preparation. Biologicals 2005; 33:95-99.
- [4] Singh Y, Sawyer LS, Pinkoski LS, Dupuis KW, Hsu JC, Lin L, Corash L. Photochemical treatment of plasma with amotosalen and long-wavelength ultraviolet light inactivates pathogens while retaining coagulation function. Transfusion 2006;46:1168-1177.
- [5] Hindawi SI, Hashem AM, Damanhour GA, El-Kafrawy SA, Tolah AM, Hassan AM, et al. Inactivation of Middle East respiratory syndrome-coronavirus in human plasma using amotosalen and ultraviolet A light. Transfusion 2017; 58:52-59.
- [6] Eickmann M, Gravemann U, Handke W, Tolksdorf F, Reichenberg S, Muller TH, et al. Inactivation of three emerging viruses —severe acute respiratory syndrome coronavirus, Crimean-Congo haemorrhagic fever virus and Nipah virus — in platelet concentrates by ultraviolet C light and in plasma by methylene blue plus visible light. Vox Sang 2020; <https://doi.org/10.1111/vox.12888>.
- [7] Eickmann M, Gravemann U, Handke W, Tolksdorf F, Reichenberg S, Muller TH, et al. Inactivation of Ebola virus and Middle East respiratory syndrome coronavirus in platelet concentrates and plasma by ultraviolet C light and methylene blue plus visible light, respectively. Transfusion 2018; 58:2202–2207.
- [8] Changzhong J, Bin Y, Jie Z, Hao W, Xipeng Z, Hangping Y, Fumin L, Xiangyun L, Linfang C, Miao J, Nanping W. Methylene blue photochemical treatment as a reliable SARS-CoV-2 plasma virus inactivation method for blood safety and convalescent plasma therapy for the COVID-19 outbreak. Research Square 2020; doi:10.21203 / rs.3.rs-17718/v1. Preprint.
- [9] Keil SD, Bowen R, Marschner S. Inactivation of Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) in plasma products using a riboflavin-based and ultraviolet light-based photochemical treatment. Transfusion 2016;56:2948–52 <http://doi.org/10.1111/trf.13860>.
- [10] Keil SD, Ragan I, Yonemura S, Hartson L, Dart NK, Bowen R. Inactivation of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 in plasma and platelet products using a riboflavin and ultraviolet light-based photochemical treatment. Vox Sang 2020; <https://doi.org/10.1111/vox.12937>. Preprint.