Vorsicht bei Corona Impfungen (Medizinische Studien im Anhang)

Wieviel ist dir dein Körper Wert? 1.000€, 10.000€, mehr?

Dein wertvoller Körper sollte doch ein wichtiger Grund sein, dir die Zeit zu nehmen und dich zu informieren! Wir haben nur einen Körper und die Verantwortung dafür haben wir selbst, nicht Ärzte, Politik oder Medien.

Titel hier aus dem Englischen übersetzt, Im Anhang Studien teilweise oder vollständig** übersetzt.*

Studie 1:**

Immunisierung mit SARS Coronavirus Impfungen führt zu Lungen-Immunpathologischer Belastungsinfektion mit dem SARS Virus
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3335060/pdf/pone.0035421.pdf

Studie 2*:

Offenlegung der Einverständniserklärung gegenüber Impfstoffversuchspersonen mit dem Risiko, dass COVID-19-Impfstoffe eine klinische Erkrankung verschlimmern.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33113270/

Studie 3*:

„Influenza-Impfung und Interferenz mit Atemwegsviren beim Personal des US-Verteidigungsministeriums während der Influenza-Saison 2017-2018“
https://www.sciencedirect.com (Suchbegriff: Influenza (Keyword), Wolff Greg (Author name)

Studie 4*:

Zusammenfassender Konsensbericht für das CEPI / BC-Treffen vom 12. bis 13. März 2020: Bewertung des Risikos einer Verstärkung der Krankheit mit COVID-19-Impfstoffen
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32507409/ (Link dort PMCID: PMC7247514 (Vollversion))

Studie 4: (siehe Studie Seite 3) **Übersicht von einigen Impfstoffen die Immunpathologie (=Immunkrankheit) auslösten** Hinweise auf eine verstärkte Erkrankung bei SARS-CoV-1-Impfstoffkandidaten.

Tiermodell	Impfstoff	Adjuvant *(Hilfsstoff)*	Immun-pathologie	Referenz
Maus[1]	VEE Replicon Partikel, die N pro exprimieren	-	Ja	Deming 2006
Maus[2]	Rekombinantes Vaccinia-Virus, das N-Protein exprimiert	-	Ja	Yasui 2008
Maus[3]	Inaktiviertes Gesamtvirus	Alaun	Ja	Bolles 2011
		-	Ja	
Maus[4]	Replikonpartikel, die S-Protein exprimieren	-	Ja	Sheahan 2011
Maus[5]	Inaktivierte Ganzvirus- und S-Protein-Impfstoffe	-	Ja	Tseng 2012
		-	Ja	
Frettchen[6]	Rekombinantes modifiziertes Vaccinia-Virus Ankara	-	Ja	
	(rMVA), das S-Protein exprimiert	-	Ja	Weingartl 2004
Rhesus Affen[7]	Modifizierter Impfstoff Ankara (rMVA) -Virus, S-Protein	-	Ja	Liu 2019
	voller Länge kodiert Passives Anti-S-Serum	N/A	Ja	
Rhesus Affen[7]	Inaktiviertes Gesamtvirus	-	Ja	Wang 2016/2020
	Passives menschliches SARS-Antiserum	N/A	Ja	

Alle Studien sind im Original direkt vom „US-Nationales Zentrum für Biotechnologie Information“ heruntergeladen bzw. von einer führenden Wissenschaftsdatenbank (ELSEVIR) (ScienceDirect)

Die Zusammenfassung soll auffordern selbst zu Prüfen und zum Denken anregen.

Studie 1: In einer Medizinischen Studie mit Labormäusen von 2012 wurden mehrere Impfstoffe auf ihre Wirksamkeit gegen Corona Viren getestet. Alle haben bei den geimpften Mäusen die Bildung von Antikörpern ausgelöst. Damit wäre die Wirksamkeit bewiesen, aber Lungenproben zeigten bei allen Mäusen eine Immunpathologie. Dies war 2 Monate* nach der ersten Impfung bei den Mäusen beobachtbar. Die Impfung schützte gegen Corona, machte aber die Mäuse empfindlich bei ihrer Lunge und löste eine Fehlfunktion des Immunsystems aus. Das eigene Immunsystem kann später bei einer Infektion mit Varianten von SARS-CoV entgleisen und richtet sich dann gegen den eigenen Körper. Neben dieser Studie gibt es eine Reihe anderer Studien mit Frettchen oder Primaten mit ähnlichen Ergebnissen. (Siehe auch Tabelle von Studie 4, vorherige Seite)
*Zwei Maus-Lebensmonate sind ca. 10 Jahre beim Menschen.

Studie 2: Bis zum Auftreten von Covid-19 wurde keine einzige Impfung gegen SARS-CoV, MERS-CoV und RSV* (weder mit mRNA, Vektor, Vollvirusimpfstoff usw.) von den Behörden zugelassen, weil diese alle ein Problem mit Covid hatten, wie in der Studie 1 beschrieben. Dies wurde bei einer Studie 2020 festgehalten, in der überprüft wurde, ob die Impfstoffprobanden (Versuchspersonen) und die Personen, die sich impfen lassen wollen, darüber aufgeklärt werden. Das Ergebnis war, dass die Warnhinweise von der Pharmaindustrie verschleiert wurden und damit der ethische Standard für das bewusste Einverständnis der Personen, die sich impfen lassen, nicht eingehalten wurde.
*Respiratorisches Syncytial -Virus (Lungenkrankheit)

Studie 3: Eine Influenza-Impfung kann das Risiko für andere Atemwegsviren erhöhen, ein Phänomen, das als Virusinterferenz bezeichnet wird. Die medizinischen Abteilungen des amerikanischen Verteidigungs-Ministeriums haben in einer Studie mit über 6000 Menschen die Influenzawelle von 2017-2018 in den USA untersucht. Dabei wurde festgestellt, dass die von Impfstoffen abgeleiteten Virusinterferenzen deutlich (signifikant) mit Corona-Viren verknüpft waren. Die „Grippe"-Impfung schwächt das eigene Immunsystem gegenüber anderen Lungenviren wie Corona-Viren.

Studie 4: Im März 2020 wurde ein Arbeitstreffen, unter anderem mit Moderna und Pfizer, wegen des 2. Ausbruchs des Covid-19 Virus von Wuhan abgehalten. Da in der Vergangenheit einige virale Impfstoffe ein Syndrom der "Krankheitsverstärkung" zeigten, bei dem die geimpften Immunisierten einen erhöhten Schweregrad oder Tod erlitten, als sie später auf das Virus stießen oder eine erhöhte Infektions-Häufigkeit aufwiesen. Das Arbeitstreffen sollte ein funktionierendes Tierversuchs-Modell finden. Auch wurden mögliche Ansätze diskutiert für eine Impfung mit weniger Nebenwirkungen.

Weitere wissenschaftliche Publikation 1: (21. Okt. 2020)
„Verwendung von vektorisierten Adenovirus-Typ-5-Impfstoffen: eine warnende Geschichte"
Erst nach 18 Monaten zeigten sich die Langzeitschäden bei einer HIV Impfung. Das Ansteckungsrisiko für eine HIV Ansteckung war nach der Impfung erhöht! Dieser Impfstoff ist ähnlich zum AstraZeneca Impfstoff**.** https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673620321565

Professorin prognostiziert, Menschen werden nach COVID-19-Impfung sterben

Erklärung von Fr. Prof. Cahill zu den neuartigen mRNA Impfstoffen:

Die Antikörper werden bei mRNA Impfstoffen direkt in den Zellen gebildet. In der Theorie werden dann diese Antikörper das natürliche Corona-Virus, sollte es unseren Weg kreuzen, bekämpfen. Aber das Problem ist, dass unser eigenes Immunsystem umgangen wird und solange wir nicht mit einem lebenden Corona-Virus in Kontakt kommen, kann über Jahre alles in Ordnung sein. Wenn wir aber

nach der Impfung mit einem Lebendvirus in unserer Lunge in Kontakt kommen, reagiert unser natürliches körpereigenes Immunsystem und bekämpft das eingedrungene Virus. Dabei stellt unser Immunsystem dann fest, dass durch die vorangegangene Impfung in „jeder“ Zelle das Virus ist und es kann passieren, dass unser Immunsystem dadurch entgleist und den eigenen Körper attackiert, welches bis zum Organversagen mit Todesfolge führen kann und dies wird medizinisch als Zytokinsturm bezeichnet. Diese Reaktion kann auch direkt nach der Impfung erfolgen.

Impfstoff BioNTech / Pfizer: (Wikipedia) https://de.wikipedia.org/wiki/Biontech

Der Impfstoff ist das erste Produkt der Firma BioNTech der zugelassen wurde! (siehe gelb markiert)

Artikel | Diskussion | Lesen | Bearbeiten | Quelltext bearbeiten | Versionsgeschichte | Wikipedia durchsuchen

Koordinaten: 49° 59′ 15,49″ N, 8° 16′ 17,93″ O

Biontech

Die **Biontech SE** (Eigenschreibweise: **BioNTech**, gebildet aus englisch ***Bio**pharmaceutical **N**ew **Tech**nologies*)[2] ist ein seit Ende 2019 börsennotiertes deutsches Biotechnologieunternehmen mit Sitz in Mainz.[3] Es hat sich auf die Entwicklung und Herstellung von aktiven Immuntherapien für einen patientenspezifischen Ansatz zur Behandlung von Krebs und anderen schweren Krankheiten fokussiert. Die Schwerpunkte von Biontech liegen in der Erforschung von Medikamenten auf mRNA-Basis. Diese kommen für den Einsatz als individualisierte Krebsimmuntherapien, als Impfstoffe gegen Infektionskrankheiten und als Proteinersatztherapien bei seltenen Erkrankungen in Frage. Darüber hinaus ist das Unternehmen aktiv in der Erforschung von programmierbaren Zelltherapien („Engineered Cell Therapy“), neuartigen Antikörpern und niedermolekularen Immunmodulatoren („Small Molecules“) als Behandlungsoptionen bei Krebserkrankungen.[4][5]

Biontech ist das erste Unternehmen, das ein mRNA-basiertes Humantherapeutikum zur intravenösen Verabreichung entwickelte, die individualisierte mRNA-basierte Krebsimmuntherapie in klinische Studien brachte und einen eigenen Herstellungsprozess für einen solchen Produktkandidaten etablierte.[5] Ab Anfang 2020 entwickelte Biontech den Impfstoff BNT162b2 gegen das humane Coronavirus SARS-CoV-2,[6] der in Werken von Pfizer für den weltweiten Bedarf konfektioniert wird. Es ist das erste zugelassene Produkt des Unternehmens, rund 20 potentielle Medikamente sind in der Entwicklungsphase.[7]

Inhaltsverzeichnis [Verbergen]

1 Geschichte
1.1 Gründungsphase (2008–2013)
1.2 Erweiterung der Plattformen (2014–2018)

BioNTech SE

Rechtsform	Europäische Gesellschaft (Societas Europaea, SE)
ISIN	US09075V1026
Gründung	2008
Sitz	Mainz, Deutschland
Leitung	• Uğur Şahin, CEO • Sean Marett, CBO & CCO • Sierk Poetting, CFO & COO • Özlem Türeci, CMO • Ryan Richardson, CSO
Mitarbeiterzahl	1.323 (2019)[1]
Umsatz	121,5 Mio. € (2019)[1]
Branche	Biotechnologie
Website	www.biontech.de

Stand: 31. Dezember 2019

Zusammenfassung:

Bis März 2020 hat jede Impfstoffvariante gegen Coronaviren aufgrund der Nebenwirkungen keine Zulassung bekommen. Die Studien haben gezeigt, dass die Impfung meist gut vertragen wird, aber andere Krankheiten (Lungenpathologie) begünstigt, die zum Tod führen kann. Diese Interferenz zeigt sich auch bei Influenza-Impfungen, welche eine Corona-Infektion deutlich verschlechtern und dadurch ebenfalls zum Tod führen kann. Menschen sterben nicht an der Influenza aber an der Lungenentzündung.

Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass durch den intensiven Einsatz im Jahr 2020 ein Impfstoff entwickelt wurde, der die langfristigen Nebenwirkungen nicht hat, nur welcher, wenn überhaupt, ist das? Dass jetzt alle neu entwickelten Impfstoffe, die auf unterschiedlichen neuen Technologien beruhen (mRNA, Vektor usw.), plötzlich sicher sind, ist sehr unwahrscheinlich. Die fehlenden langfristigen Studien mit den Nebenwirkungen und den Interferenzen werden jetzt an Millionen Menschen gemacht. Auch ausgelöst durch das Wettrennen der Pharmaindustrie, wo nur die Ersten viel verdienen. Es geht auch um das Geschäft.

*Ein weiterer wichtiger Nutzen einer Impfung wäre die Unterbrechung der Infektionskette, also die Erzeugung einer sterilen Immunität. Dies ist aber laut derzeitigem Stand nicht der Fall, daher müssen Geimpfte weiterhin Abstand halten und Maske tragen. Da die Masse der Jüngeren keinen schweren Verlauf haben und die Infektions-Sterblichkeitsrate (Letalität) bei Unter-70-jährigen weltweit bei 0,05% liegt, d.h. 1 Mensch von 2000 Infizierten stirbt, kann auch eine keine moralische Verpflichtung der Jüngeren zu einer Impfung eingefordert werden, da die Risiken der Impfung höher sein können.**

Siehe **Clemens G. Arvay 2021, Corona Impfstoffe, Rettung oder Risiko? Quadriga Verlag, S. 115ff. (Lesenswert mit weiteren Informationen, Spiegel Bestseller Autor)*

***Siehe Seite 34 Anhang: Quellen und Publikationen 2-4, Originaltexte und tlw. Übersetzungen.*

Anhang

Im Folgenden finden Sie den Link zum Beitrag von Prof. Cahill, die Studien bzw. Übersetzungen mit Zusatzinformationen und einige Erklärungen zu medizinischen Begriffen. Bildschirmkopien von den Homepages und den Quellen sind ebenfalls vorhanden.

Die Englischen Originalstudien sind als pdf extra bzw. durch die Links herunterladbar (Links vom 02.März 2021). ACHTUNG: da es seit dem Ausrufen der Pandemie immer wieder vorkommt, dass Beiträge im Internet gelöscht werden kann es vorkommen, dass Links nicht mehr funktionieren. Daher gibt es hinten Screenshots von den Homepage-Seiten zum Zeitpunkt des ersten Downloads.

Studien oder Zusammenfassungen aus dem Englischen übersetzt:
Gelbe Markierungen, heben interessante Textteile hervor.

VERZEICHNIS

Seite 5: **Info Prof. Dolores Cahill.** Principa scientific, Dublin / Irland.

Seite 6 bis 23: **Studie 1:** Immunisierung mit SARS Coronavirus Impfungen führt zu Lungen-Immunpathologischer Belastungsinfektion mit dem SARS Virus

Seite 24 bis 26: **Begriffsklärungen** Medizinische Begriffe für markierte Wörter mit *

Seite 27 bis 28: **Studie 2:** Offenlegung der Einverständniserklärung gegenüber Impfstoffversuchs-personen mit dem Risiko, dass COVID-19-Impfstoffe eine klinische Erkrankung verschlimmern.

Seite 28 bis 30: **Studie 3:** „Influenza-Impfung und Interferenz mit Atemwegsviren beim Personal des US-Verteidigungsministeriums während der Influenza-Saison 2017-2018“

Seite 31 bis 32: **Studie 4:** Zusammenfassender Konsensbericht für das CEPI / BC-Treffen vom 12. bis 13. März 2020: Bewertung des Risikos einer Verstärkung der Krankheit mit COVID-19-Impfstoffen

Weitere Publikationen (Seite 33 bis 37)

1. „Verwendung von vektorisierten Adenovirus-Typ-5-Impfstoffen: eine warnende Geschichte“
2. Infektions-Sterblichkeitsrate von COVID-19 abgeleitet aus Seroprävalenzdaten
3. Zur Entwicklung genetischer Impfstoffe gegen SARS-CoV-2 – technologische Ansätze sowie klinische Risiken als Folge verkürzter Prüfphasen
4. Hier ist, warum geimpfte Menschen immer noch eine Maske tragen müssen. (New York Times)

Ab Seite 38: **Hardcopies der Wissenschaftlichen Bibliotheken:** Homepages plus Links

Professorin prognostiziert, Menschen werden nach COVID-19-Impfung sterben

https://principia-scientific.com/professor-dolores-cahill-people-will-start-dying-after-covid-vaccine/ (Evt. Direkt eingeben)

Eine Molekularbiologin und Immunologin aus Irland sagt voraus, dass die COVID-19-Impfstoffe in den nächsten Monaten und Jahren zu einem Anstieg der Todesfälle auf der ganzen Welt führen werden. Dolores Cahill macht diese Vorhersage aufgrund ihres Wissens über den mRNA-Prozess, auf dem die aktuellen Impfstoffe basieren.

Cahills Vorstoß ist nicht ohne Folgen geblieben: Sie musste ihren Posten als stellvertretende Vorsitzende des wissenschaftlichen Komitees der „Innovative Medicines Initiative (IMI)“ aufgeben, einer Partnerschaft zwischen der Europäischen Kommission und der Pharmaindustrie zur Förderung neuer Medikamente.

Und das, obwohl in einem Tiermodell mit einem Boten-RNA-SARS-Impfstoff geimpfte Tiere sehr krank wurden und einige nach einer späteren natürlichen Exposition[1] starben. In einem Video bezeichnet Cahill dies als „Antikörper-Super-Priming“ und erklärt, dass frühere Befunde zeigten, dass der Zytokinsturm[2], der nach einer solchen SARS-Impfung auftreten kann, schwerwiegende Folgen haben kann, und zwar nicht nur ein paar Wochen, Monate oder ein Jahr nach der Impfung, sondern für den Rest des Lebens.

[1]Als **Exposition** bezeichnet man den beabsichtigten oder unbeabsichtigten Kontakt bzw. das Ausgesetzt sein des Organismus gegenüber externen Einflüssen.

[2]Ein **Zytokinsturm** ist eine potentiell lebensgefährliche Entgleisung des Immunsystems, bei der es zu einer sich selbst verstärkenden Rückkoppelung zwischen Zytokinen und Immunzellen kommt. *(https://flexikon.doccheck.com/de/index.php?title=Special%3ASearch&search=Zytokinsturm)*
Zytokine pl: von Zellen gebildete Substanzen, die als Mediatoren die Aktivität anderer Zellen beeinflussen.
Quelle: Springer Verlag, Kompaktwörterbuch Medizin, Peter Reuter, Dr.med. 2. Auflage 2005

principia-scientific.com/professor-dolores-cahill-people-will-start-dying-after-covid-vaccine/

Principia Scientific INTERNATIONAL

HOME LATEST NEWS SUPPORT PUBLICATIONS PROM ABOUT CONTACT US

Professor Dolores Cahill: People Will Start Dying After COVID Vaccine

Published on January 5, 2021

Written by John O'Sullivan

Dolores Cahill Dolores Cahill, a professor at University College Dublin and recognised international expert in this field, predicts deaths will occur around the world as a direct consequence of taking the COVID-19 vaccines.

In her latest video interview the influential professor, Dolores Cahill, makes this grim prediction based on what is known already about the vaccines, their rushed development and the entirely novel approach using mRNA instead of conventional antibodies.

Studie 1: 31. Jan. 2012

Immunisierung mit SARS Coronavirus Impfungen führt zu Lungen-Immunpathologischer Belastungsinfektion mit dem SARS Virus

Immunization with SARS Coronavirus Vaccines Leads to Pulmonary Immunopathology on Challenge with the SARS Virus

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3335060/pdf/pone.0035421.pdf

Original Bildschirmkopie:

OPEN ACCESS Freely available online PLoS one

Immunization with SARS Coronavirus Vaccines Leads to Pulmonary Immunopathology on Challenge with the SARS Virus

Chien-Te Tseng[1,2], Elena Sbrana[1], Naoko Iwata-Yoshikawa[1,2], Patrick C. Newman[1], Tania Garron[1], Robert L. Atmar[3,4], Clarence J. Peters[1,2], Robert B. Couch[3,4]*

1 Department of Microbiology and Immunology, The University of Texas Medical Branch, Galveston, Texas, United States of America, 2 Center for Biodefense and Emerging Disease, The University of Texas Medical Branch, Galveston, Texas, United States of America, 3 Department of Medicine, Baylor College of Medicine, Houston, Texas, United States of America, 4 Department of Molecular Virology and Microbiology, Baylor College of Medicine, Houston, Texas, United States of America

Abstract

Background: Severe acute respiratory syndrome (SARS) emerged in China in 2002 and spread to other countries before brought under control. Because of a concern for reemergence or a deliberate release of the SARS coronavirus, vaccine development was initiated. Evaluations of an inactivated whole virus vaccine in ferrets and nonhuman primates and a virus-like-particle vaccine in mice induced protection against infection but challenged animals exhibited an immunopathologic-type lung disease.

Design: Four candidate vaccines for humans with or without alum adjuvant were evaluated in a mouse model of SARS, a VLP vaccine, the vaccine given to ferrets and NHP, another whole virus vaccine and an rDNA-produced S protein. Balb/c or C57BL/6 mice were vaccinated IM on day 0 and 28 and sacrificed for serum antibody measurements or challenged with live virus on day 56. On day 58, challenged mice were sacrificed and lungs obtained for virus and histopathology.

Results: All vaccines induced serum neutralizing antibody with increasing dosages and/or alum significantly increasing responses. Significant reductions of SARS-CoV two days after challenge was seen for all vaccines and prior live SARS-CoV. All mice exhibited histopathologic changes in lungs two days after challenge including all animals vaccinated (Balb/C and C57BL/6) or given live virus, influenza vaccine, or PBS suggesting infection occurred in all. Histopathology seen in animals given one of the SARS-CoV vaccines was uniformly a Th2-type immunopathology with prominent eosinophil infiltration, confirmed with special eosinophil stains. The pathologic changes seen in all control groups lacked the eosinophil prominence.

Conclusions: These SARS-CoV vaccines all induced antibody and protection against infection with SARS-CoV. However, challenge of mice given any of the vaccines led to occurrence of Th2-type immunopathology suggesting hypersensitivity to SARS-CoV components was induced. Caution in proceeding to application of a SARS-CoV vaccine in humans is indicated.

Citation: Tseng C-T, Sbrana E, Iwata-Yoshikawa N, Newman PC, Garron T, et al. (2012) Immunization with SARS Coronavirus Vaccines Leads to Pulmonary Immunopathology on Challenge with the SARS Virus. PLoS ONE 7(4): e35421. doi:10.1371/journal.pone.0035421

Editor: Stefan Poehlmann, German Primate Center, Germany

Received January 31, 2012; **Accepted** March 15, 2012; **Published** April 20, 2012

Copyright: © 2012 Tseng et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Funding: Research performed by the authors and summarized in this report was supported by Public Health Service Contract NO1 AI 30039 from the National Institute of Allergy and Infectious Diseases. The content of this publication does not necessarily reflect the views or policies of the Department of Health and Human Services, nor does mention of trade names, commercial products, or organizations imply endorsement by the U.S. Government. The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Competing Interests: The authors have declared that no competing interests exist.

* E-mail: rcouch@bcm.edu

Übersetzung der vollständigen Studie

Immunisierung mit SARS Coronavirus Impfungen führt zu Lungen-Immunpathologischer Belastungsinfektion mit dem SARS Virus

Chien-Te Tseng[1,2], Elena Sbrana[1], Naoko Iwata-Yoshikawa[1,2], Patrick C. Newman[1], Tania Garron[1], Robert L. Atmar[3,4], Clarence J. Peters[1,2], Robert B. Couch[3,4]*

1 Abt. für Mikrobiologie und Immunologie, Medizinischer Zweig der Universität von Texas, Galveston, USA, **2** Zentrum für biologische Verteidigung und Neuen Krankheiten, Med. Zweig der Universität von Texas, Galveston, USA, **3** Abt. der Medizin, Baylor College of Medicine, Houston, Texas, USA, **4** Abteilung für Molekulare Virologie und Mikrobiologie, Baylor College of Medicine, Houston, Texas, USA

Zusammenfassung

Hintergrund: Das schwere akute respiratorische Syndrom (SARS) trat 2002 in China auf und breitete sich in anderen Ländern aus bevor es unter Kontrolle gebracht werden konnte. Wegen der Sorge um ein Wiederauftreten oder einer absichtlichen Freisetzung des SARS-Coronavirus, wurde eine Impfstoffentwicklung eingeleitet. Bewertungen eines inaktivierten Ganzvirus-Impfstoffs bei Frettchen und nichtmenschlichen Primaten sowie eines virusähnlichen Partikel-Impfstoffs in Mäusen führte zu einem Schutz gegen die Infektion, aber forderte die Tiere durch eine Immunpathologische*[1] Lungenerkrankung heraus.

Design: Vier Impfstoffkandidaten für Menschen mit oder ohne Alaun*[2]-Adjuvans *(=helfend, förderlich)* wurden in einem Mausmodell von SARS evaluiert, ein VLP-Impfstoff, der Impfstoff der Frettchen und NHP verabreicht wurde, ein weiterer Ganzvirus-Impfstoff und ein rDNA produziertes S-Protein. Balb/c oder C57BL/6-Mäuse wurden am Tag 0 und 28 IM (= Intramuskulär) geimpft und für Serum-Antikörpermessungen getötet oder mit dem lebenden Virus am Tag 56 herausgefordert. Am Tag 58 wurden die dem Virus ausgesetzte Mäuse getötet und die Lungen für Virus und Histopathologie entnommen.

Ergebnisse: Alle Impfstoffe lösten serumneutralisierende Antikörper mit zunehmender Dosierung und/oder Alaun aus, bei signifikant steigenden Antworten. Eine signifikante Reduktion des SARS-CoV(iren) zwei Tage nach der Exposition wurde für alle Impfstoffe und vorher lebenden SARS-CoV beobachtet. Alle Mäuse zeigten zwei Tage nach der Exposition histopathologische Veränderungen in der Lunge, einschließlich aller geimpften Tiere (Balb/C und C57BL/6) oder denen ein Lebendvirus, ein Influenza-Impfstoff oder PBS*[3] gegeben wurde, was darauf hindeutet, dass insgesamt bei allen eine Infektion aufgetreten ist. Histopathologisch wurde bei allen Tieren einheitlich eine Immunpathologie vom Th2-Typ*[4] mit ausgeprägter Infiltration von Eosinophilen*[5] gesehen, bestätigt mit speziellen eosinophilen Flecken. Die pathologischen Veränderungen, die in allen Kontrollgruppen beobachtet wurden, fehlte das Eosinophile hervortreten.

Schlussfolgerungen: Diese SARS-CoV-Impfstoffe induzierten alle Antikörper und schützten vor einer Infektion mit SARS-CoV. Jedoch, die Herausforderung von Mäusen, denen irgendeiner der Impfstoffe verabreicht wurde, führte zum Auftreten einer Immunpathologie vom Th2-Typ, was auf eine Überempfindlichkeit auf SARS-CoV-Komponenten hinweist. Vorsicht bei der Anwendung eines SARS-CoV-Impfstoffs beim Menschen ist geboten.

Zitierung: Tseng C-T, Sbrana E., Iwata-Yoshikawa N., Newman PC, Garron T. et al. (2012) Immunisierung mit SARS-Coronavirus-Impfstoffen führt zu Lungenerkrankungen Immunpathologie bei Belastung mit dem SARS-Virus. PLoS ONE 7 (4): e35421. doi: 10.1371 / journal.pone.0035421
Herausgeber: Stefan Poehlmann, Deutsches Primatenzentrum, Deutschland
Eingegangen am 31. Januar 2012; **Akzeptiert** am 15. März 2012; **Veröffentlicht** am 20. April 2012
Copyright: 2012 Tseng et al. Dies ist ein Open-Access-Artikel, der unter den Bedingungen der „Creative Commons Attribution License“ freigegeben wird, welche uneingeschränkte Verwendung, Verbreitung und Reproduktion in jedem Medium, sofern der ursprüngliche Autor und die Quelle angegeben sind, erlaubt ist.
Finanzierung: Die von den Autoren durchgeführten und in diesem Bericht zusammengefassten Forschungsarbeiten wurden vom National Health Service Contract NO1 AI 30039 des National Institut für Allergien und Infektionskrankheiten unterstützt.
Der Inhalt dieser Veröffentlichung spiegelt nicht unbedingt die Ansichten oder Richtlinien des Gesundheitsministeriums und Human Services wider, noch die Erwähnung von Handelsnamen, kommerziellen Produkten oder Organisationen implizieren eine Billigung durch die US-Regierung. Die Geldgeber hatten keine Rolle im Studiendesign, Datenerfassung und -analyse, Entscheidung zur Veröffentlichung oder Erstellung des Manuskripts.
Konkurrierende Interessen: Die Autoren haben erklärt, dass keine konkurrierenden Interessen bestehen.
* E-Mail: rcouch@bcm.edu

*[1]Immunpathologie, Lehre von den Fehlfunktionen des Immunsystems (Immunopathien), welche die Autoimmunkrankheiten, Überempfindlichkeitsreaktionen und Immundefizienzen umfassen. (https://www.spektrum.de/lexikon/biologie/immunpathologie/33841)
*[2]Doppelsalz mit blutstillender Wirkung (P.Reuter, Dr.med., Springer Kompaktwörterbuch Medizin, 2. Auflage 2005)
*[3]PBS= Isotonische Salzlösung (Kochsalzlösung), die für humane Zellen nicht schädlich ist. (https://flexikon.doccheck.com/de/PBS-Puffer)
*[4]Th2 Zelle: Typ-2-T-Helferzelle, Immunsystem: TH2-Zellen stimulieren mehr die Produktion von Antikörpern, gegenüber TH1 Zellen die mehr die zelluläre Immunantwort verstärken. (https://de.wikipedia.org/wiki/Immunsystem)
*[5] Zell- oder Gewebebestandteile, die sich mit dem sauren Farbstoff Eosin rotorange bis rosa färben lassen für histologische Übersichtspräparate. (Histologie ist die Wissenschaft von den biologischen Geweben https://flexikon.doccheck.com/de/Histologie)

Einführung

Schweres akutes respiratorisches Syndrom (SARS) trat Ende 2002 in Guangdong, Volksrepublik China auf und verbreitete sich in den folgenden Monaten [1–3] in andere Länder in Asien und nach Kanada. Infektionskontrollbemühungen brachten die Infektion bis Mitte 2003 unter Kontrolle [4]. Mehr als 8000 Fälle, darunter fast 800 Todesfälle, wurden während der Ausbruchsperiode gemeldet [4]. Steigendes Alter und Komorbidität*[6] waren Risikofaktoren für schwere Krankheiten und Todesfälle [5,6,7]. Seit 2003 wurden nur sporadische Fälle gemeldet; Es besteht jedoch die Möglichkeit, dass SARS-Ausbrüche, natürlich oder absichtlich freigelassen, erneut auftreten welches der öffentlichen Gesundheit Sorgen bereitet.

SARS wird durch ein Coronavirus (SARS-CoV) verursacht [8,9]. Es liegen begrenzte Daten zur Ökologie von SARS-CoV vor, jedoch wird vermutet, dass Fledermäuse, das Tierreservoir für das Virus sind, diese können auf kleine Säugetiere übertragen werden mit der Gefahr, dass diese kleinen Tiere Quelle menschlicher Infektionen sind [10]. Die klinische Krankheit ist ähnlich wie andere schwere akute Infektionen der Atemwege, einschließlich Influenza; Die SARS-Falldefinition umfasst klinische, epidemiologische und Laborkriterien [11,12]. Eine Anzahl von therapeutischen Anstrengungen wurde für die Krankheit in Asien und in Kanada durchgeführt; Es wurde jedoch keine Behandlung mit klarem Wert identifiziert. Tiermodelle wurden unter Verwendung von Mäusen, Hamstern, Frettchen und nichtmenschlichen Primaten durchgeführt, Anstrengungen sind im Gange um nützliche Behandlungen zu identifizieren und wirksame Impfstoffe zu finden.
Impfstoffkandidaten zur Vorbeugung von SARS wurden von verschiedenen Gruppen entwickelt und umfassen inaktiviertes Gesamtvirus, Spike (S) Proteinpräparate, virusähnliche Partikel (VLPs), Plasmid-DNA und eine Anzahl von Vektoren, die Gene für SARS-CoV-Proteine enthalten [13–28]. Phase-I-Studien wurden am Menschen mit Ganzvirus-Impfstoff und einem DNA-Impfstoff durchgeführt [29–30].
Ein frühes Bedenken für die Anwendung eines SARS-CoV-Impfstoffs war die Erfahrung mit anderen Coronavirus-Infektionen, die gesteigerte Krankheit und Immunpathologie bei Tieren, wenn mit infektiösem Virus konfrontiert, auslösten [31], ein Bedenken, verstärkt durch den Bericht, dass Tiere einen SARS-Impfstoff mit Alaun-Adjuvans*(=helfend, förderlich)* erhielten und anschließend mit SARS-CoV konfrontiert eine immunpathologische Lungenreaktion bekamen, die an die beschriebene erinnert als **r**espiratorische **S**yncytial-**V**irus (RSV) bei Säuglingen und Tier-Versuchen mit RSV-Impfstoff, natürlich konfrontiert (Säuglinge) oder künstlich (Tiere) mit RSV [32,33]. Wir und andere beschreiben ähnliche immunpathologische Reaktionen bei Mäusen, die mit SARS-CoV-Impfstoff geimpft wurden und anschließend mit SARS-CoV konfrontiert wurden. [18,20,21,28]. Es wird vermutet, dass das Nucleocapsid-Protein von SARS-CoV das Antigen ist, gegen das sich die Immun-Pathologische Reaktion richtet [18,21]. Deshalb kamen Bedenken, ausgelöst durch verschiedene Beobachtungen, weiterhin an Menschen mit SARS-CoV-Impfstoffkandidaten fortzufahren.
Die hier berichteten Studien wurden durchgeführt, um die Sicherheit zu Immunogenität und Wirksamkeit verschiedener SARS-CoV-Impfstoffe in einem Mausmodell von SARS zu bewerten.

Materialien und Methoden

Gewebekulturen und Viren Vero E6-Gewebekulturen [erhalten von The American Type Culture Collection (ATCC), CRL: 1586] wurden in Dulbecco's modifiziertem Minimum Essential Medium gezüchtet (DMEM) ergänzt mit Penicillin (100 Einheiten / ml), Streptomycin (100 µg/ml), 0,2% Natriumbicarbonat und 10% fötales Rinderserum (FBS). Der Urbani-Stamm von SARS-CoV wurde von T.G. Ksiazek am Zentrum für die Kontrolle und Prävention von Krankheiten (Atlanta, GA) geliefert und ein Arbeitsbestand dieses Virus wurde durch dreimalige (p3) serielle Passage eines Anteils des Samenvirus in Vero E6-Kulturen hergestellt. Die Kulturflüssigkeit aus infizierten Zellen wurde mit niedriger Zentrifugen Geschwindigkeit geklärt, filtriert, durch ein 0,45 mm Filter, aliquotiert und bei -80C° gelagert.

Impfungen
Vier verschiedene SARS-CoV-Impfstoffe wurden in der Studie bewertet (Tabelle 1). Zwei Ganzvirus-Impfstoffe; einer wurde in Vero-Gewebekulturen hergestellt, zur Reinigung zonal zentrifugiert und doppelt inaktiviert mit Formalin und UV Bestrahlung, der DI-Impfstoff (DIV); wurde mit und ohne Alaun-Adjuvans*(=helfend, förderlich)* getestet [16]. Der andere Ganzvirus-Impfstoff wurde hergestellt in Vero-Zellen konzentriert, gereinigt, mit Beta Propiolacton inaktiviert und verpackt mit einem Alaun-Adjuvans (BPV) [13]. Ein rekombinanter DNA-Spike (S) -Protein-Impfstoff (SV) wurde in Insektenzellen hergestellt, durch Säulenchromatographie gereinigt und mit und ohne Alaun-Adjuvans getestet [17]. Der vierte Impfstoff (der VLP-Impfstoff) war ein virusähnlicher Partikelimpfstoff, der von uns wie vorher beschrieben hergestellt wurde; es enthielt das SARS-CoV-Spike-Protein (S) und das Nucleocapsid (N), die Hülle (E) und die Membran (M) Proteine aus dem Maus-Hepatitis-Coronavirus (MHV) [20].

Tiere
Sechs bis acht Wochen alte weibliche Balb / c- und C57BL / 6-Mäuse (Charles River Laboratory, Wilmington, MA), wurden in Käfige untergebracht, mit Sperrfiltern in einer zugelassenen Biosicherheitsstufe 3, von der University of Texas Medical Niederlassung (UTMB) in Galveston, Texas gehalten. Alle Experimente wurden unter Verwendung von Versuchsprotokollen, die vom Amt: Schutz von Forschungsprojekten, institutionelle Tierpflege und -Nutzungs Komitee (IACUC) genehmigt wurden, der Medizinischen Abteilung der Universität von Texas und dem Nationalen Gesundheits Institut (Institutes of Health) und den Richtlinien des Landwirtschaftsministerium der Vereinigten Staaten folgend, durchgeführt.

Studiendesign

Drei verschiedene Experimente zum Vergleich verschiedener Impfstoffe sind hier dokumentiert. Adjuvans* (Alaun*) und nicht Adjuvans (PBS*) - Impfstoffe wurden vom NIH *(National Institutes of Health)**/BEI* geliefert. Gruppen von Mäusen (N = 12–13 pro Gruppe) wurden verschiedene Dosierungen jedes Impfstoffs intramuskulär (IM) an den Tagen 0 und 28 verabreicht; als Kontrollgruppe in verschiedenen Experimenten erhielten Mäuse nur PBS, Alaun, dreiwertiger inaktivierter Influenza-Impfstoff oder Lebend-SARS-CoV zur Kontrolle. Am Tag 56 wurden fünf Mäuse aus jeder Gruppe getötet zur Beurteilung der serumneutralisierenden Antikörpertiter* und der Lungen Histopathologie; die restlichen sieben oder acht Mäuse in jeder Gruppe wurden intranasal mit 10^6TCID$_{50}$ / 60 µl SARS-CoV belastet (IM). Konfrontierte Mäuse wurden am Tag 58 eingeschläfert zur Bestimmung der Virusmenge und zur Vorbereitung von Lungengewebeschnitten für die histopathologische Untersuchung.

Neutralisierende Antikörpertests

Die Mäuse wurden mit Isofluran anästhesiert und dann retroorbital Sinusplexus ausgeblutet. Nach Hitzeinaktivierung bei 56C° für 30 Minuten wurde Serum bis zum Test bei -80C° gelagert. Proben für virusspezifische neutralisierende Antikörper wurden an seriellen 2- Falt verdünnten Proben ausgeführt, jedes Serum unter Verwendung von 2% FBS-DMEM als Verdünnungsmittel in Gewebekulturplatten mit 96 Vertiefungen (Falcon 3072); Das endgültige Volumen der seriell verdünnten Proben in jeder Vertiefung betrug 60µl nach Zugabe von 120 TCID$_{50}$ SARS-CoV in 60 µl in jeder Vertiefung. Die Anfangsverdünnung des Serums betrug 1:20. Die Verdünnungen waren 45–60 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert; dann wurden 100 ml jeder Mischung in doppelte Vertiefungen von Konfluenz Vero E6-Zellen in Mikrotiterplatten mit 96 Vertiefungen gegeben. Nach 72 Stunden Inkubation, wenn die Viruskontrollvertiefungen fortgeschrittene virus-induzierte CPE**(=Zellschädigende Effekte)* zeigten, wurde die Neutralisationskapazität des einzelnen Serums durch Bestimmung des Vorhandenseins oder Nichtvorhandenseins zytopathischer(=zellschädigend) Effekte (CPE) bewertet. Neutralisierende Antikörpertiter Werte wurden ausgedrückt als Kehrwert der letzten Verdünnung des Serums, welche vollständig inhibierte virusinduzierte CPE unterdrückte.

Sammlung und Verarbeitung von Lungen für die Histologie und Virusmenge

Zwei Tage nach der SARS-CoV-Exposition wurden die Mäuse eingeschläfert und ihre Lungen wurden entfernt. Lungenlappen wurden in 10% neutral gepuffertes Formalin platziert zur histologischen Untersuchung und Immunhistochemie (IHC), wie zuvor beschrieben [34, 35]. Zur Virusquantifizierung wurde die verbleibende Gewebeprobe gewogen und auf -80C° eingefroren. Die aufgetaute Lunge wurde in PBS / 10% ige FBS-Lösung homogenisiert, unter Verwendung von TissueLyser (Qiagen; Retsch, Haan, Deutschland). Die Homogenate* wurden zentrifugiert und die SARS-CoV Titer* in den geklärten Flüssigkeiten bestimmt durch Reihen-verdünnung in vierfache Vertiefungen von Vero E6-Zellen in Platten mit 96 Vertiefungen. Der Titer des Virus in den Lungenhomogenaten wurde als TCID$_{50}$/g Lunge ausgedrückt ($\log_{10}$); Die minimal nachweisbare Virusmenge betrug 1,6 bis 2,6 $\log_{10}$ TCID$_{50}$, bestimmt durch die Lungengröße.

Table 1. Experimental Groups for Evaluation of SARS Coronavirus Vaccines.

Group	Exp 1[1] Vaccine Comparisons	Exp 2[1] Higher SV Dosage plus DIV and BPV Comparisons	Exp 3[1,3] Mouse and Vaccine Specificity
1	DIV/1 µg[2]	PBS	PBS-PBS
2	DIV/0.5 µg	Live virus	PBS
3	DIV/0.25 µg	SV/9 µg	Live virus
4	DIV/0.125 µg	SV/3 µg	Flu vaccine
5	DIV/1 µg + alum	SV/1 µg	DIV/1 µg
6	DIV/0.5 µg + alum	SV/9 µg + alum	DIV/1 µg + alum
7	DIV/0.25 µg + alum	SV/3 µg + alum	BPV/undil + alum
8	DIV/0.125 µg + alum	SV/1 µg + alum	PBS-PBS
9	SV/2 µg[2]	DIV/1 µg	PBS
10	SV/1 µg	DIV/0.25 µg (50 µl)	Live virus
11	SV/0.5 µg	DIV/1 µg + alum	Flu vaccine
12	SV/0.25 µg	DIV/0.25 µg + alum (50 µl)	DIV/1 µg
13	SV/2 µg + alum	BPV/undil + alum[2]	DIV/1 µg + alum
14	SV/1 µg + alum	BPV/undil + alum (25 µl)	BPV/undil + alum
15	SV/0.5 µg + alum		
16	SV/0.25 µg + alum		
17	VLP/2 µg[2]		
18	VLP/2 µg + alum		
19	Alum		
20	PBS		

[1]Design = Alle Experimente an Balb/c-Mäusen, außer wie in Experiment 3 angegeben. Jede Gruppe enthielt 12–13 Mäuse; Alle erhielten 100 ml Impfstoff IM*(=intramuskulär)* in Dosierungen mit oder ohne Alaun an den Tagen 0 und 28 wie angegeben, sofern nicht anders vermerkt. Fünf Mäuse in jeder Gruppe wurden am Tag 56 für Serumantikörper getötet; Die verbleibenden Mäuse erhielten 10^6 $TCID_{50}$ von SARS-CoV intranasal am Tag 56 und wurden am Tag 58 getötet für die Virus- und Lungenhistologie.
[2]DIV / Dosierung = Impfstoff DIV = Zonenzentrifuge gereinigt doppelt inaktiviertes (Formalin und UV) Gesamtvirus SV / Dosierung = Impfstoff SV = Rekombinantes Baculovirus exprimiert S Glykoprotein von SARS-CoV VLP / Dosierung = Impfstoff VLP = Virusähnliche Partikel, die SARS-CoV S-Glykoprotein und E-, M- und N-Proteine aus Maushepatitis enthalten Coronavirus BPV / Dosierung = Impfstoff BPV = Gereinigtes Beta-Propiolacton-inaktiviertes Gesamtvirus plus Alaun.
[3]Experiment 3 = Gruppen 1 bis 7 waren Balb / c-Mäuse; Gruppen 8 bis 14 waren C57BL / 6-Mäuse. Der Grippeimpfstoff wurde 2009/10 als dreiwertige Formulierung eines hochdosierten Impfstoffs zugelassen (60 µg HA von jedem Stamm). Die Gruppen 1 und 8 erhielten PBS (Placebo) und wurden mit PBS herausgefordert; Alle anderen wurden mit Live-SARS-CoV konfrontiert.
doi: 10.1371 / journal.pone.0035421.t001

Histopathologie

Bewertungen für die Histopathologie wurden von Pathologen maskiert(=nicht eingeweiht) hinsichtlich des Impfstoffs / der Dosierung jeder Probenquelle durchgeführt; Zur Beurteilung des Ausmaßes wurden numerische Bewertungen für Pathologie-Schäden und die Infiltrierung der eosinophilen* Komponente des Entzündungsmittels, vergeben *(Einfärbung Leukozyten)*.

Statistische Analyse

Neutralisierende Antikörpertiter, Lungenvirustiter, histopathologisch Läsionsscores und der eosinophile Infiltrationsscore wurden gemittelt, für jede Gruppe von Mäusen, ermittelt. Vergleiche wurden mit parametrische und nichtparametrische Statistiken, wie angegeben, durchgeführt.

Ergebnisse

Experimente

Die drei durchgeführten Experimente, Impfstoffe und verwendeten Dosierungen und die Kontrollen für jedes Experiment sind in Tabelle 1 dargestellt. Impfstoffe wurden auf Immunogenität* und Wirksamkeit bewertet; jedoch aufgrund des vorherigen Berichts der Immunpathologie auf Herausforderung von Frettchen und nichtmenschlichen Primaten, die mit einem ganzen adjuvanten Virus Impfstoff geimpft worden waren und Mäusen, die mit einem VLP-Impfstoff geimpft worden waren, war die primäre Orientierung die Tiere auf eine Immunpathologie zu beurteilen, in Bezug auf die zu bewertende Art des Impfstoffs, Dosierung, Serum-Antikörper-Reaktionen und Virus Infektion. Die Impfstoffpräparate wurden für Versuche am Menschen erstellt und in der Zubereitung so erwünscht eingestellt, dass sowohl beide Seiten wahrscheinlich sicher als auch schützend beim Menschen, erfüllt werden. Die Begründung eines jedes Experiment wird beschrieben.

Vergleich der Impfstoffe (Versuch 1). Um zwischen den Impfstoffen zu differenzieren, befanden sich drei Impfstoffpräparate gleichzeitig in Bewertung, das doppelt inaktivierte (Formalin und UV) Gesamtvirus Impfstoff (DIV), der rDNA-exprimierte S-Protein-Impfstoff (SV) und der zuvor evaluierte chimäre* Virus ähnliche Partikel Impfstoff (VLP), die zu einer

Immunpathologie bei Virusbelastung geführt hatten [16, 17, 20]. Geometrischer Mittelwert eines serum-neutralisierenden Antikörpertiter für jede Gruppe am Tag 56 sind in Abbildung 1A dargestellt. Geometrische Mittelwert Titer für diejenigen, denen ein Impfstoff ohne Adjuvans oder Alaun-Adjuvans verabreicht wurden, waren nicht unterschiedlich zu dem doppelt inaktivierten Vollvirus-Impfstoff (DIV) und dem VLP-Impfstoff (p>0.05, Studentsche t-Verteilung), aber waren unterschiedlich zum S-Protein-Impfstoff (SV) (p=0,001, Studentsche t-Verteilung). Die geometrischen Mittelwert Titer für die verschiedenen Dosierungsgruppen bei Gabe des DI-Impfstoff (DIV) mit oder ohne Alaun und den Gruppen, denen der S-Protein Impfstoff (SV) gegeben wurde mit oder ohne Alaun waren signifikant unterschiedlich (p=0,007, p=0,028 bzw. p=0,01, jeweils Kruskall-Wallis) während der geometrische Mittelwert für diese Dosierungsgruppen denen der DI Impfstoff (DIV) ohne Alaun gegeben wurde, dies nicht war (p>0.05, Kruskall-Wallis). In einer multiplen Regressionsanalyse sind die Nachimpfungstiter für den DI Impfstoff (DIV) signifikant erhöht bei beiden Alaun und höherer Dosierung (für Alaun p=0,012, für Dosierung p<0,001); für den S-Protein-Impfstoff (SV), nur Alaun erhöhte die Reaktionen (p=0,001).

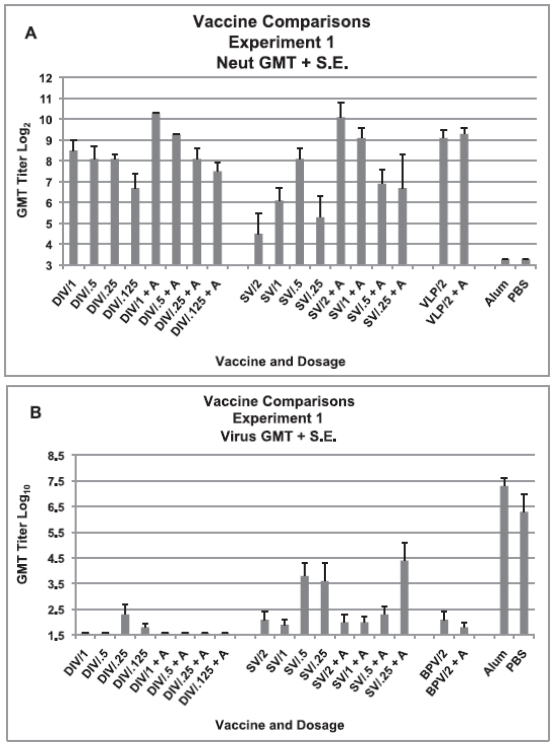


Abbildung 1. Impfstoffvergleiche von drei SARS-CoV-Impfstoffen, Experiment 1. Serumneutralisierende (neutrale) Antikörper- und Lungenvirustiter für jede Impfstoffdosierungsgruppe. A. Geometrischer mittlerer Serumantikörpertiter als log_2 und Standardfehler des Mittelwerts (S.E.) am Tag 56 für jede Impfstoff-Dosierungsgruppe. Sieben bis acht Mäuse pro Gruppe. Impfstoffe: doppelt inaktiviertes Gesamtvirus (DIV), rekombinantes S-Protein (SV), viral ähnlicher Partikelimpfstoff (VLP) mit Alaun (+ A). Es wurden fünf Mäusen pro Gruppe 0,1 ml Impfstoff intramuskulär an den Tagen 0 und 28 gegeben. B. Geometrischer Mittelwert Virustiter (log_{10} $TCID_{50}$ / g) und Standardfehler des Mittelwerts (S.E.) in der Lunge am Tag 58 (zwei Tage nach der SARS-CoV-Exposition) für jede Impfstoffdosis Gruppe. Analysen: A. GMT mit im Vergleich zu ohne Alaun: DIV p>0, 05, VLP p>0,05, SV p=0,001. GMT für unterschiedliche Impfstoffdosierungen: DIV mit Alaun p=0,007, DIV ohne Alaun p>0,05, SV mit Alaun p=0,028, SV ohne Alaun p=0,01. Multiple Regression: GMT erhöht für Alaun p=0,012 und Dosierung p<0,001, für SV-Alaun nur p=0,001. B. GMT für alle DIV-Gruppen nicht verschieden p>0,05, GMT für SV-Gruppe ohne Alaun p 0,008 und mit Alaun p 0.023. GMT für VLP-Gruppe ist nicht anders p>0,05.
doi: 10.1371 / journal.pone.0035421.g001

Zwei Tage nach der Exposition wurden von allen Tieren Lungen zur Virusquantifizierung und Histologie entnommen. CoV-Titer sind in Abbildung 1B gezeigt. Geometrische mittlere Lungentiter in der Alaun- und PBS-Kontrolle Gruppen waren $10^{7,3}$ bzw. $10^{6,3}$ $TCID_{50}$/g. Alle Impfstoff Gruppen zeigten am zweiten Tag niedrigere Titer oder kein nachweisbares Virus nach der Exposition.

Keines der Tiere, welche eines der Alaun-Adjuvantien DI Impfstoff (DIV) Dosierungen bekommen haben und nur ein zufälliges Tier in den niedrigeren Dosierungen des nicht adjuvanten Impfstoffs, bekamen Virus (Kruskall-Wallis und Mann Whitney U-Tests, p>0,05 für alle Vergleiche). Alle Gruppen, denen der S-Protein-Impfstoff (SV) verabreicht wurde, bekamen Virus nach der Exposition und die Unterschiede zwischen den Gruppen waren signifikant (p=0,002 für alle Gruppen, p=0,023 für Alaun und p=0,008 für kein Adjuvans, Kruskall-Wallis); auch die geometrischen Mittelwert Titer für die Gruppen mit niedrigeren Impfstoffdosierungen waren höher. Die geometrischen mittleren Titer für die VLP-Impfstoffgruppen waren ähnlich (p>0,05).

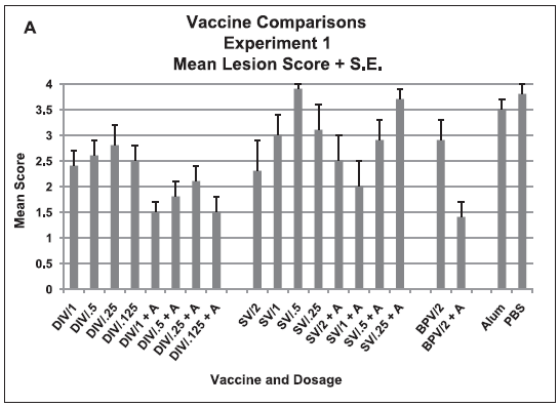
Im Impfstoffvergleichsexperiment wurden Lungen-läsionswerte für die Histopathologie für einzelne Tiere auf einer Skala von 0 bis 4 bewertet, wobei 0–2 den Grad der zellulären Infiltration zeigen und 3–4 den Grad der bronchiolären Epithelzellnekrose und Zelltrümmer der Atemwege zeigen (Abbildung 2A). Wie beschrieben zeigten alle Tiere pathologische Veränderungen nach der Exposition, einschließlich der Tiere mit nicht messbarem Virus am zweiten Tag, was auf eine Virusinfektion hindeutet, diese war aber am zweiten Tag nicht nachweisbar aufgrund einer kurzzeitigen Dauer der Infektion oder Neutralisation des Virus durch Antikörper in der Lunge während der Verarbeitung. Die höheren Werte (>3) in einigen Gruppen standen im Zusammenhang mit der Tatsache, dass die Virusinfektion entzündliche Infiltrate und Epithelzellnekrose mit Abschuppung des Epithels und Sammlung von Zelltrümmern in den Atemwegen dieser Tiere ausgelöst hatte. Es wurden Unterschiede bei den mittleren Bewertungen unter den verschiedenen Impfstoffen festgestellt (p=<0,001, Anova). Gruppen die den DI-Impfstoff (DIV) ohne Alaun bekamen hatten höhere Mittelwerte als diejenigen, denen DI-Impfstoff (DIV) mit Alaun (p = 0,001, Mann-Whitney U) verabreicht wurden; In ähnlicher Weise hatte die Gruppe die den VLP-Impfstoff ohne Alaun erhielten einen höheren Mittelwert als diejenigen, denen VLP Impfstoff gegeben wurde mit Alaun (p=0,008, Mann-Whitney U). Post hoc Vergleiche für die drei verschiedenen Impfstoffe zeigten, dass die DI-Impfstoffgruppe (DIV) insgesamt niedrigere Läsionswerte hatte als die S-Protein-Impfstoffgruppe (SV) oder die Alaun- und PBS-Kontroll Gruppen (p=0,001 im Vergleich der DI- und S-Protein-Impfstoffe (DIV) und SV) und p<0,001 für DIV versus Kontrollgruppen, Tukey

HSD und Dunnett t, jeweils), jedoch nicht die VLP-Impfstoffgruppe (p>0,05, Tukey HSD). Die S-Protein-Impfstoffgruppe (SV) war ebenfalls insgesamt niedriger als die Kontrollgruppen (p = 0,048, Dunnett t).

Beim Vergleich der Infiltrate Eigenschaften zeigten die Tiere, denen Alaun oder PBS verabreicht wurde, Epithelzellnekrose, peribronchiolare und perivaskuläre mononukleäre Zellinfiltrate im Einklang mit Epithelzellinfektion und einer entzündlichen Reaktion bei allen Virusinfektionen. Zusätzlich zu den mononukleären Zellen, enthielten Infiltrate unter geimpften Tieren jedoch Neutrophile und Eosinophile, die in den Läsionen der Tiere, denen zuvor nur PBS oder Alaun verabreicht worden war nicht gesehen wurden (2B), was auf eine Überempfindlichkeits-Reaktion gegen T-Helferzellen vom Typ 2 hinweist; erhöhte Eosinophile sind ein Marker für eine Th2-Typ Überempfindlichkeits-Reaktion. Der Prozentsatz der Eosinophilen war bei diesen geimpften Tiere niedriger (Mittelwert 1–3,2%) als es bei Tieren gesehen wurde, welche VLP-Impfstoffe in der früheren Studie bekamen (Mittelwert 13,2+-9,6% und 22+-9,9% der Zellen für VLP mit PBS oder Alaun jeweils, in dieser Studie), aber keine (0%) Eosinophilen wurden in den Lungeninfiltraten von den Kontrolltieren, in diesem Experiment, gesehen. Dieses Muster der Überschuss Eosinophile in zellulären Infiltraten in Lungenschnitten von Tieren die Impfstoff bekamen, wurde nicht bei den Kontrolltieren gesehen, wie auch in der früheren Studie, bei VLP-Impfstoff und später mit anderen Impfstoffen obgleich der Prozentsatz der Eosinophilen in dieser Studie niedriger war.

Der mittlere Prozentsatz an Eosinophilen unterschied sich zwischen den Gruppen (p<0,001, Anova). Insgesamt war der Prozentsatz für die verabreichten DI und S Protein Alaun Adjuvans Impfstoffgruppen niedriger als für die entsprechenden nicht-adjuvanten Gruppen (p = 0,049 für DIV und 0,001 für SV, Mann-Whitney U). Bei den Impfstoffen waren die mittleren Eosinophil Prozentsätze für den S-Protein-Impfstoff niedriger (SV) als beim DI-Impfstoff (DIV) oder dem VLP-Impfstoff (DIV vs. SV, p = 0,002; VLP vs. SV, p =<0,001, Tukey HSD). Zusätzlich, waren die Eosinophil-Prozentsätze für alle drei Impfstoffe, einschließlich des S Proteinimpfstoffs signifikant größer als die Kontrollen (SV, DIV- und VLP-Impfstoff, jeweils p<0,001, Tukey HSD).

Höhere Dosierungen des S-Protein-Impfstoffs plus der inaktivierte bp Ganzvirus-Impfstoff, Experiment 2. Dieses Experiment wurde durchgeführt, um die Ergebnisse im anfänglichen Experiment zu verifizieren,



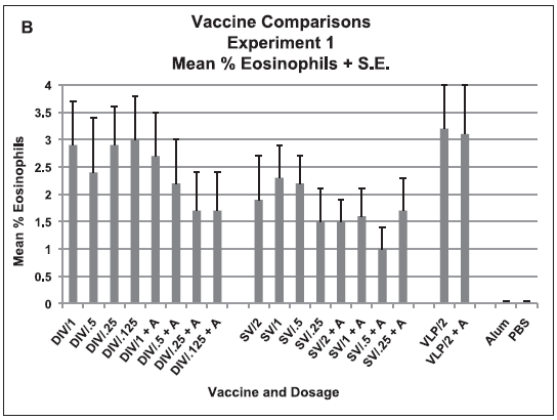


Abbildung 2. Impfstoffvergleiche von drei SARS-CoV-Impfstoffen, Experiment 1. Mittlere Lungenzellinfiltration / Läsionspathologie und Eosinophile Prozente in Infiltraten für jede Impfstoff-Dosierungsgruppe zwei Tage nach der Exposition mit SARS-CoV. A. Mittlerer Läsionswert und Standardfehler des Mittelwerts (S.E.) für jede Impfstoffdosierungsgruppe. Alle Mäuse zeigten Lungenhistopathologie. Die Punktzahlen sind Mittelwerte der Punktzahlen für sieben bis acht Mäuse pro Gruppe. Wertung. 0 - keine Pathologie, 1 und 2 - (1) minimal (2) mäßige Peribronchiole und perivaskuläre Zellinfiltration, 3 und 4 - 1 und/oder 2 plus minimale (3) oder moderate (4) Epithelzellnekrose von Bronchiolen mit Zelltrümmern im Lumen. B. Mittlerer Prozentsatz der Eosinophilen zur histologischen Bewertung von sieben bis acht Mäusen in jeder Impfstoffdosis Gruppe. Der Mittelwert für jede Maus ist der mittlere Prozentsatz an Eosinophilen bei fünf separaten Mikroskopiefelder von Lungenschnitten. Analysen: A. Mittlere Läsion Punktzahlen waren unterschiedlich p<0,001. DIV ohne Alaun größer als mit Alaun p=0,001, VLP ohne Alaun größer als mit Alaun p=0,008. Posthoc Vergleiche: DIV niedriger als SV p=0,001 und Kontrollen p<0,001, aber nicht VLP p>0,05. SV niedriger als Kontrollen p 0,048. B. Mittlerer Prozentsatz der Eosinophilen war unterschiedlich p<0,001. Mittlerer Prozentsatz der Eosinophilen niedriger für DIV mit Alaun als ohne Alaun p=0,049 und niedriger für SV mit Alaun als ohne Alaun p=0,001. Mittlerer Prozentsatz der Eosinophilen niedriger für SV als für DIV p=0,002 oder VLP. P=<0,001. Mittlerer Prozentsatz der Eosinophilen größer als Kontrollen für DIV, SV und VLP, alle drei Impfstoffe p<0,001.
doi: 10.1371 / journal.pone.0035421.g002

einer hypersensitiven wie-immunpathologischen Reaktion nach einer SARS-CoV-Exposition geimpfter Tiere, um festzustellen ob eine höhere Dosierung des S-Protein-Impfstoffs (SV) eine Infektion unterdrücken würde und immer noch ähnliche Reaktionen zeigen, und ob der originale β-Propiolacton-inaktivierter Ganzvirus-Impfstoff (BPV), der nach der Exposition eine immunpathologische Reaktion von geimpften Frettchen und nichtmenschlichen Primaten zeigte, eine ähnliche immunpathologische Reaktion im Mausmodell zeigt [13, 14].

Zusätzlich wurde eine Lebendviren "Impfungs" Gruppe zu diesem Experiment hinzugefügt, zum Vergleich von Expositions-Ergebnissen der folgenden Impfungen mit inaktivierten Impfstoffen zu denen der folgenden früheren Infektion.

Serumneutralisierende Antikörperantworten sind in Fig. 3A gezeigt. Der bp-inaktivierte Impfstoff (BPV) war nur erhältlich mit einer Dosis mit Alaun, so dass ein kleineres Volumen (25µl) einer Gruppe für einen Dosierungsvergleich gegeben wurde. Geometrische Mitteltiter für die Gruppen mit der Alaun-Adjuvans-Version des DI und des S Proteinimpfstoffs waren größer

als für den nicht adjuvanten Impfstoff (DIV P=0,014, SV p<0,001, Studentische t-Verteilung). In mehreren Regressionsanalysen, waren die Titer auch signifikant für beide erhöht, sowohl die DI- als auch die S-Protein-Impfstoffe unter Verwendung von Alaun (p<=0,01); Kein Dosierungseffekt wurde festgestellt. Das geometrische Mittel neutralisierender Antikörpertiter der beiden bp inaktivierten Impfstoffgruppen (BPV) waren unterschiedlich (p=0,039, Mann-Whitney U).

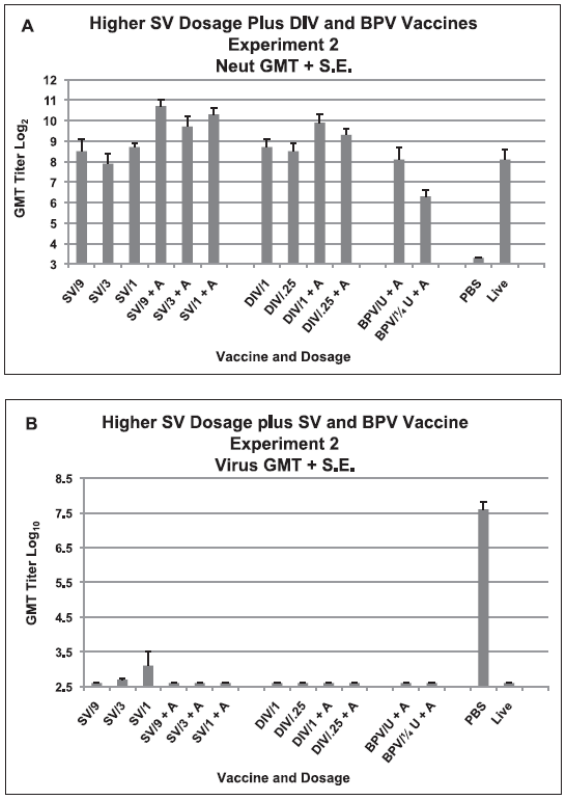


Abbildung 3. Höhere Dosierungen von SV-Impfstoff plus DIV und BPV Impfstoffvergleiche, Experiment 2. Serumneutralisierende (neutral) Antikörper- und Lungenvirustiter für jede Impfstoffdosierungsgruppe. A. Geometrischer mittlerer Serumantikörpertiter und Standardfehler des Mittelwerts (S.E.) am Tag 56 für jede Impfstoffdosierungsgruppe. Fünf Mäusen pro Gruppe 0,1 ml des Impfstoffs intramuskulär am Tag 0 und 28 verabreicht. B. Geometrisch mittlerer Virustiter (log_{10} $TCID_{50}$/g) und Standardfehler des Mittelwerts (S.E.) in Lungen am Tag 58 (zwei Tage nach der SARS-CoV-Impfstoffe Exposition) für jede Impfstoffdosierungsgruppe. Sieben bis acht Mäuse per Gruppe: doppelt inaktiviertes Gesamtvirus (DIV), rekombinantes S-Protein (SV), β-Propiolacton inaktiviertes Gesamtvirus (BPV) mit Alaun (+A). Analysen: A. GMT mit Alaun größer als ohne Alaun: SV p<0,001, DIV p=0,014. GMT für die beiden BPV-Gruppen sind unterschiedlich p=0,039. Multiple Regression: DIV und SV erhöhte sich mit Alaun p<=0,01, kein Dosierungseffekt p>0,05.
doi: 10.1371 / journal.pone.0035421.g003

Zwei Tage nach der Exposition mit 10^6 $TCID_{50}$ SARS-CoV, variierte der Titer bei Mäusen, denen PBS gegeben wurde, zwischen $10^{7,0}$ und $10^{8,0}$ $TCID_{50}$ pro g Gewebe; Ein geimpftes Tier in der Gruppe erhielt den S-Protein Impfstoff (SV) in der Dosierung von 3 µg und 1 µg ohne Alaun welches Virus bekam, aber alle anderen Tiere in allen anderen Gruppen waren kulturell negativ für das Virus (3B).

In 4A sind die Bewertungen der mittleren Läsionswerte auf histologischer Ebene gezeigt. Das Bewertungssystem für die Experimente zwei und drei wurde von einem Ersatzpathologen entwickelt, der eine Skala von 0 bis 3, bevorzugte, die einem milden, mittelschweren oder schweren Urteil entsprach (Abbildung 4A). Die mittleren Läsionswerte für dieses Einstufungssystem waren insgesamt signifikant unterschiedlich voneinander (p<0,001, Anova) und die Werte für den S-Protein-Impfstoff waren niedriger als für jeden der gesamten Virusimpfstoffe (SV versus DIV und BPV, p<0,001 bzw. p=0,006, Tukey HSD). Von Interesse ist, dass diejenigen, die Lebendviren bekamen und dann mit Lebendvirus konfrontiert wurden, zwei Monate später eine schwere Infiltration*(=eindringen einer biologischen Einheit)* Krankheit zeigten, vergleichbar mit der PBS und den geimpften Gruppen, trotz nicht nachweisbarem Virus am zweiten Tag, was wiederum auf einen gewissen Grad einer Infektion hinweist, die früher aufgetreten sein kann.

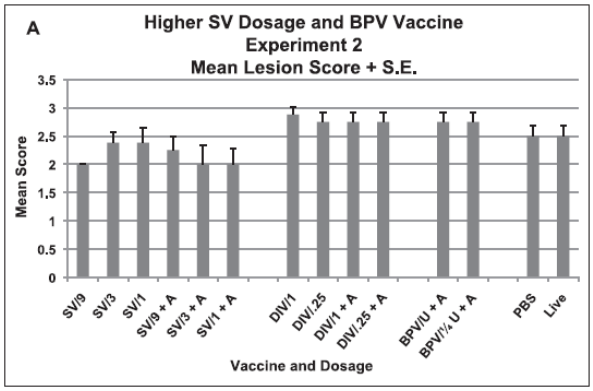
Die mittleren Eosinophil-Scores für die Lungeninfiltrationen waren niedriger für die S-Protein-Impfstoffgruppen [SV vs. DIV p, 0,001; SV vs. BPV, p, 0,001, Tukey HSD]; Sie waren jedoch deutlich größer als bei denen, denen früher PBS oder Lebendvirus verabreicht wurde (p, 0,001, Tukey) HSD) (4B).

Repräsentative mikroskopische Aufnahmen von Lungenschnitten von Mäusen in diesem Experiment, zwei Tage nach der Exposition mit SARS-CoV, sind in Abbildung 5 dargestellt. Die pathologischen Veränderungen waren umfangreich und ähnlich in allen herausgeforderten Gruppen (H & E-Färbungen). Perivaskulär und in den meisten Bereichen wurden peribronchiale entzündliche Infiltrate beobachtet zusammen mit der Abschuppung des Bronchialepithels, Sammlungen von Ödemflüssigkeit, abgestoßene Epithelzellen, Entzündungszellen und Zelltrümmer im Bronchiallumen. Große Makrophagen und geschwollene Epithelzellen wurden in der Nähe von lobar und segmental Bronchien gesehen, kleine Bronchiolen und Alveolarkanäle. Nekrotisierende Vaskulitis war in mittleren und großen Blutgefäßen auffällig, unter Beteiligung von Gefäßendothelzellen sowie der Tunica media und eingeschlossene Lymphozyten, Neutrophile und Eosinophile in zellulären Sammlungen. Gelegentlich wurden auch mehrkernige Riesenzellen beobachtet. Die eosinophile Komponente von Infiltraten war sehr ausgeprägt in Tieren, die mit den experimentellen Impfstoffpräparaten geimpft wurden im Vergleich zu Tieren, die mit PBS oder scheingeimpft wurden oder früher lebenden Viren ausgesetzt wurden (Abbildung 6); wenige bis keine Eosinophilen waren in diesen Lungenschnitten zu sehen. So wurde zwar Pathologie in den Schnitten von den Kontrollmäusen gesehen, der pathologische Hypersensitivitätstyp mit einer Reaktion mit Eosinophilen wurde nicht beobachtet. Die Morphologische Identifizierung von Eosinophilen in H & E-Färbungen, wurde durch Verwendung von Giemsa-Färbung unterstützt, zur Hervorhebung der intrazytoplasmatischen Flecken in ausgewählten Lungenschnitten (nicht gezeigt) und bestätigt durch Immunfärbung mit Antikörpern gegen Maus-Eosinophil-Hauptgrundprotein (bereitgestellt vom Lee Laboratory, Mayo Clinic, Arizona) [36].

Die verschiedenen Gruppen geimpfter Tiere zeigten ähnliche Trends, in Schwere der Pathologie und der Eosinophilen Entzündungen bei Infiltraten; jedoch, die

DIV- und BPV-Präparate neigten bei hoher Dosierung, eine größere Infiltration mit Eosinophilen zu erzeugen.

Maus- und Impfstoffspezifität (Experiment 3). Experiment 3 wurde durchgeführt, um den Impfstoff und die Mausstammspezifität zu bewerten. Als SARS-CoV-Impfstoffe wurden DI Impfstoff (DIV) mit und ohne Alaun und inaktivierter BP Impfstoff (BPV) verwendet, der Alaun in der höchsten Dosierung enthält. Für die Mausstammspezifität, wurden Balb/c-Mäuse zur Konsistenz zwischen den Experimenten inkludiert; C57BL/6-Mäuse erhielten die gleichen Impfstoffe und Dosierungen wie Balb/c-Mäuse zum Vergleich da C57BL/6 Mäuse keine Verzerrung zeigen für Th2-



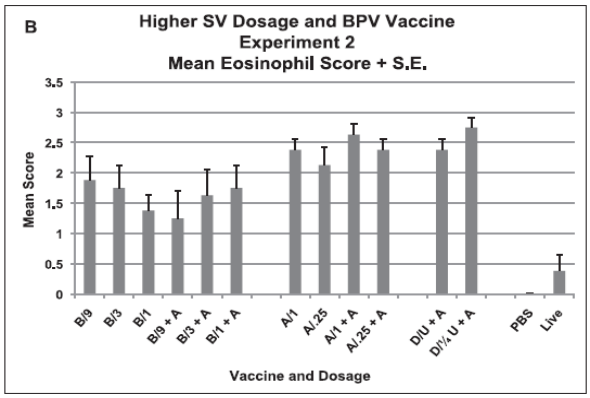


Abbildung 4. Höhere Dosierungen von SV-Impfstoff plus DIV und BPV Impfstoffvergleiche, Experiment 2. mittlere Lungenzellinfiltration/Läsionspathologie und mittlerer Prozentsatz an Eosinophilen in Infiltraten für jede Impfstoff-Dosierungsgruppe zwei Tage nach der Exposition mit SARS-CoV. A. Mittlerer Läsionswert und Standardfehler des Mittelwerts (S.E.) für jede Impfstoff Dosierungsgruppe. Die Bewertungen sind Mittelwerte der Bewertungen für sieben bis acht Mäuse pro Gruppe. Bewertung - 0 - keine eindeutige Pathologie, 1 - milde Peribronchiole und perivaskuläre zelluläre Infiltration, 2 - mäßige Peribronchiole und perivaskuläre zelluläre Infiltration, 3 - schwere peribronchioläre und perivaskuläre zelluläre Infiltration mit Verdickung der Alveolarwände, Alveolarinfiltration und Bronchiole-Epithelzell-Nekrose und Trümmer im Lumen. Für jede Maus wurden 10 bis 20 Mikroskopiefelder der Lunge bewertet. B. Mittelwert und Standardfehler des Mittelwerts (S.E.) für Eosinophile als Prozent der infiltrierenden Zellen für jede Impfstoffdosierungsgruppe. Werte sind Mittelwerte der Punktzahlen für sieben bis acht Mäuse pro Gruppe. Wertung: 0 -, 5% von Zellen, 1 - 5–10% der Zellen, 2 - 10–20% der Zellen, 3 - >20% der Zellen. Zehn bis 20 Mikroskopiefelder wurden für jede Mauslunge bewertet. Analysen: A. Die Mittelwert Läsionswerte waren unterschiedlich p<0,001. Die Durchschnittswerte für SV waren niedriger als DIV p<0,001 und weniger als BPV p=0,006. B. Mittlere Eosinophil-Werte waren niedriger für SV als DIV p<0,001 und weniger als BPV p<0,001. Eosinophil-Werte für SV höher als für PBS oder Lebendvirus p<0,001.
doi: 10.1371 / journal.pone.0035421.g004

Immunantworten wie dies der Fall ist bei Balb / c-Mäuse [37–39]. PBS und Lebendvirus Kontrollen waren wieder eingeschlossen und ein dreiwertiger 2010-11 Formulierungs Influenza- Impfstoff bei einer Dosis von 12 µg pro Komponente zur Beurteilung der Impfstoff Spezifität.

Neutralisierende Antikörpertiter sind in 7A gezeigt. Die mittleren geometrischen Titer für die höchste Dosis des DI-Impfstoffs waren höher für diese Impfstoffgruppen in den Balb / c-Mäusen als bei C57BL/6 Mäuse aber nur die nicht adjuvante DI-Impfstoffgruppe war signifikant höher (p=0,008, Mann Whitney U). Die Serumantikörper Reaktionen nach der Verabreichung von BPV und Lebendviren waren ähnlich für die beiden Mausstämme. Mittlere Lungenvirustiter nach der Exposition

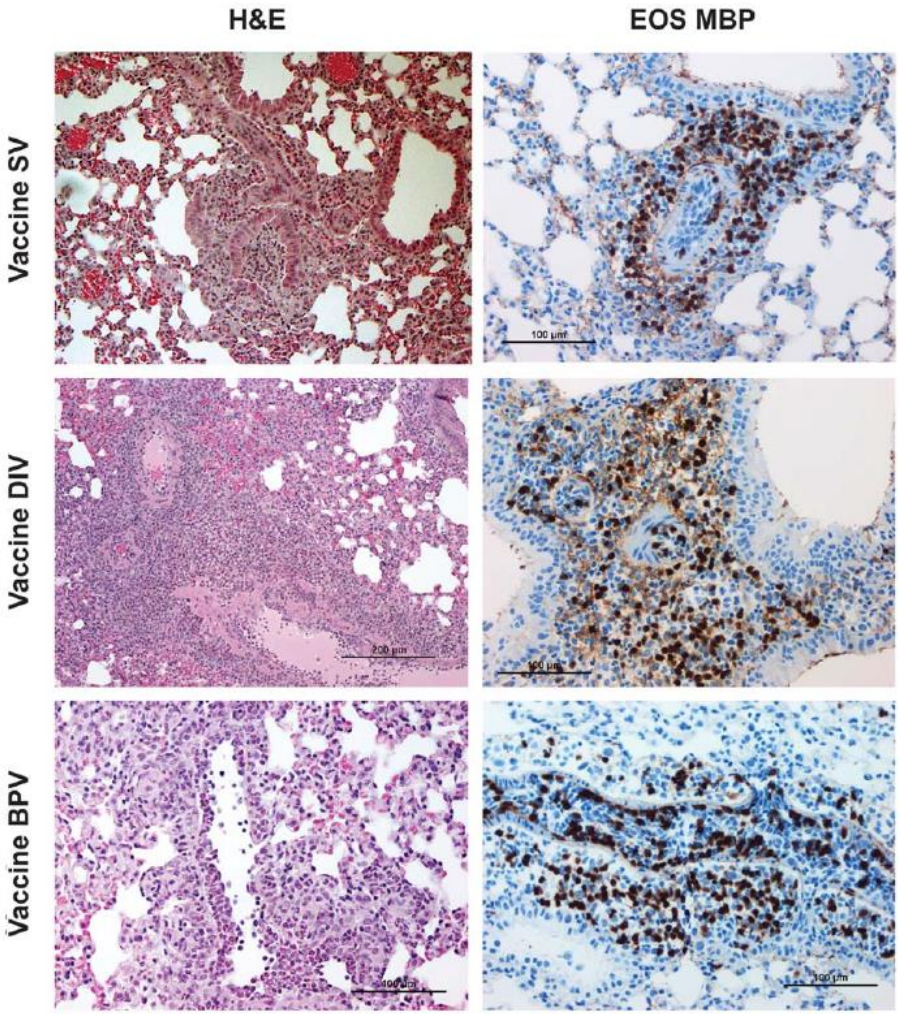


Abbildung 5. Fotografien von Lungengewebe. Repräsentative Mikrofotografien von Lungengewebe zwei Tage nach Exposition von Balb / c-Mäusen mit SARS-CoV das zuvor einen SARS-CoV-Impfstoff erhalten haben. Lungenschnitte wurden separat mit Hämatoxylin und Eosin (H & E) und einem immunhistochemischen Protokoll unter Verwendung eines Eosinophil-spezifischen Färbeverfahrens mit einem monoklonalen Antikörper gegen ein Hauptgrundprotein von Eosinophilen gefärbt. DAB-Chromogen lieferte die braune eosinophile Identitätsfärbung. Das Verfahren und die Antikörper wurden freundlicherweise vom Lee Laboratory, Mayo Clinic, zur Verfügung gestellt. Arizona. Die H & E-Färbesäule befindet sich links und die Eosinophil-spezifische Färbungssäule des Hauptgrundproteins (EOS MBP) befindet sich rechts. Impfstoffe: doppelt inaktiviertes Gesamtvirus (DIV), β Propiolacton inaktivierter Ganzvirus-Impfstoff (BPV). Wie in den Bildern gezeigt, sind Eosinophile prominent (braunes DAB Färbung) in allen untersuchten Abschnitten. Die Exposition gegenüber SARS-CoV ist mit prominenten entzündlichen Infiltraten verbunden, die durch eine vorherrschende eosinophile Komponente gekennzeichnet sind.
doi: 10.1371 / journal.pone.0035421.g005

waren ähnlich für die PBS-Kontroll-herausgeforderten Mäuse beider Mäusestämme ($10^{6,7–7,3}$ $TCID_{50}$/g Lunge) (7B). Keiner der Balb/c Mausgruppen, denen entweder Impfstoff oder Lebendvirus früher verabreicht wurde, ergab Virus nach der Exposition jedoch wurde etwas Virus in C57BL/6 Mäusen nachgewiesen die DIV ohne Alaun und die BPV mit Alaun bekamen (C57BL/6 versus Balb/c, p=0,004, Mann Whitney U).

Die mittleren Lungenläsionswerte zwei Tage nach der Exposition waren ähnlich für alle Gruppen und zeigte einen moderaten bis schweren Grad an zellulärer Infiltration (jeweils p>0.05, Anova) (Abbildung 8A). Jedoch, die Eosinophil-Werte waren zwischen den Gruppen signifikant unterschiedlich (p<0,001, Anova) mit signifikant niedrigeren Werten für Nicht-Impfstoff Gruppen als für Impfstoffgruppen beider Mausstämme (p<0,001 für alle vergleichbaren Gruppenvergleiche, Tukeys HSD). Die Eosinophil Ergebnisse für die Impfstoffgruppen unterschieden sich nicht zwischen den beiden Mausstämme (p>0,05, t-Test) (Abbildung 8B). Mikrophotographien der verschiedenen Impfstoff- und Mausstammgruppen sind in Abbildung 9 gezeigt. Beide Impfstoffe in beiden Mausstämmen zeigten signifikante Zellwerte Infiltrationen, die zahlreiche Eosinophile enthielten, wie in den MBP-gefärbten Schnitte, ein Pathologie Befund, der mit einer Überempfindlichkeits Komponente übereinstimmt. Vorheriger Influenza-Impfstoff führte nicht zu einer eosinophilen Infiltration in den Lungenläsionen nach Exposition.

Diskussion

Das Auftreten der Krankheit SARS und die schnelle Identifizierung von seiner Schwere und hohen Todesgefahr veranlasste eine rasche Mobilisierung und Bekämpfung an den Hauptauftrittsorten als auch auf der

internationalen Ebene. Teil dieser Reaktion war die Entwicklung von Impfstoffen zur potenziellen Verwendung bei der Bekämpfung, eine Möglichkeit, erleichtert durch die schnelle Identifizierung des ursächlichen Erregers, eines neuen Coronavirus [8– 9]. Die Anwendung der Prinzipien der Infektionskontrolle brachte die Epidemie unter Kontrolle, aber die Besorgnis eines natürlichen Wiederauftreten oder einer absichtlichen Freisetzung unterstützte die Fortsetzung des Entwicklungsaufwand für einen Impfstoff, um das notwendige Wissen und die Fähigkeit für die Herstellung und Verwendung eines wirksamen Impfstoffs zu haben, sollte ein Bedarf entstehen. Zu diesem Zweck hat das „National Institute of Allergy and Infectious Diseases“ *(Nationales Institut für Allergie und Infektionskrankheiten)* die Vorbereitung von Impfstoffen zur Bewertung zur möglichen Verwendung beim Menschen unterstützt. Diese Bemühungen wurden behindert durch das Auftreten

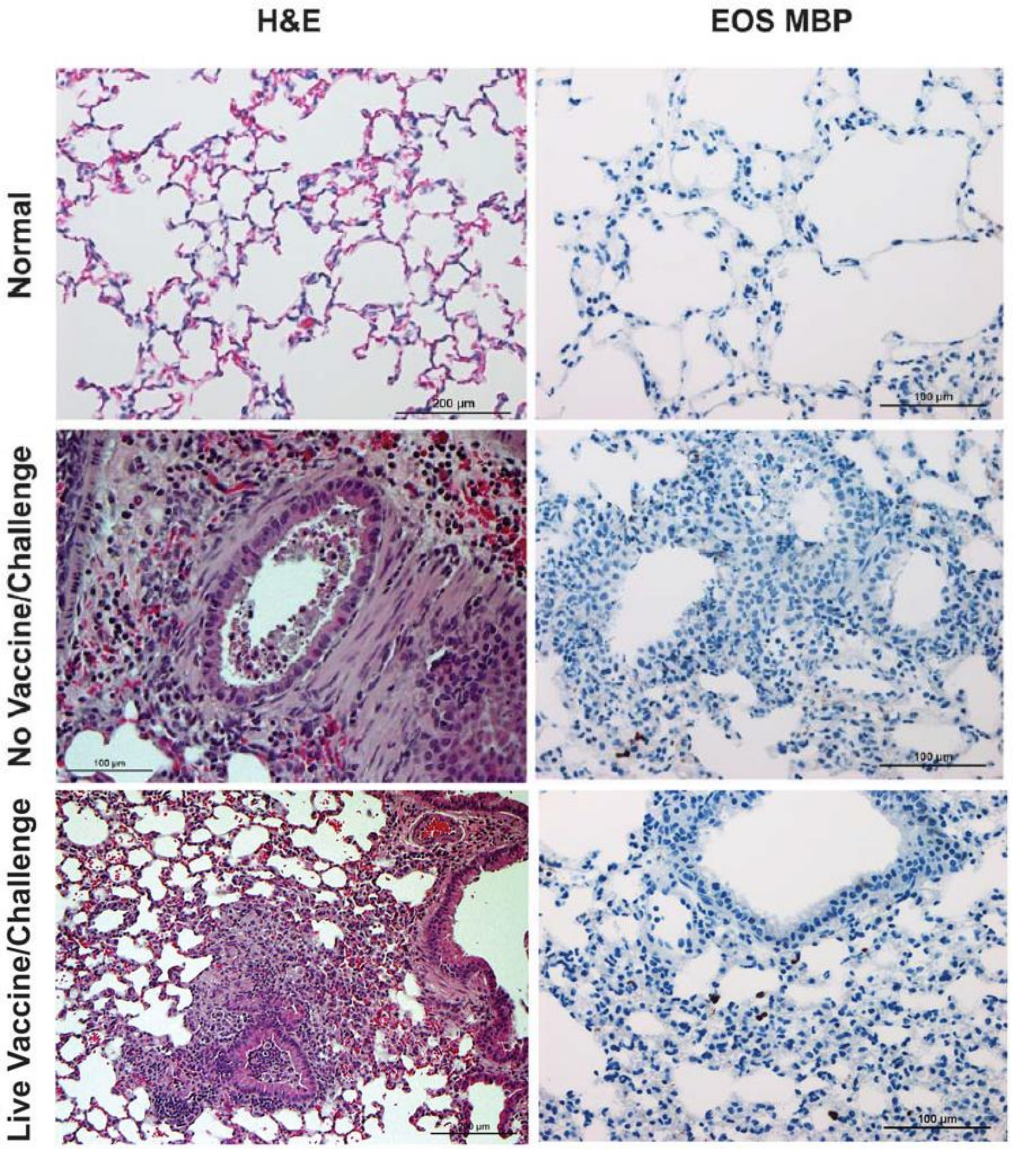
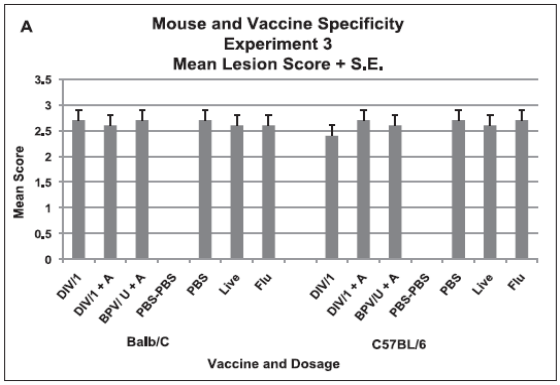


Abbildung 6. Mikrophotographien vom Lungengewebe. Repräsentative Mikrofotografien von Lungengewebe von nicht geimpften, nicht dem Virus ausgesetzten Mäusen (normal) und von Balb / c-Mäusen zwei Tage nach der Exposition mit SARS-CoV, denen zuvor nur PBS (kein Impfstoff) oder Lebendvirus verabreicht worden war. H&E* und Immunhistochemische Färbungen für das Hauptgrundprotein von Eosinophil wurden wie in 5 beschrieben durchgeführt. Die H&E-Säule befindet sich links und die Eos Die MBP-Spalte befindet sich rechts. Dargestellt sind Schnitte von normalen Mäusen (kein Impfstoff oder Lebendvirus) und Mäusen, denen PBS (kein Impfstoff) oder Lebend-SARS-CoV verabreicht wurde und dann erneut SARS-CoV ausgesetzt wurden. Wie in den Bildern in der mittleren und unteren Reihe gezeigt, löst die Exposition gegenüber SARS-CoV entzündliche Infiltrate aus und Ansammlung von Ablagerungen im Bronchiallumen, Eosinophile in allen Gruppen bleiben innerhalb normaler Grenzen.
doi: 10.1371 / journal.pone.0035421.g006

einer immunpathogenen Lungenerkrankung bei der ersten präklinischen Studie bei Frettchen und Cynomolgus-Affen denen ein Ganzvirus-Impfstoff mit Alaun-Adjuvans verabreicht wurde und die mit infektiösem SARS-CoV konfrontiert wurden [14]. Diese Lungenerkrankung zeigte die Eigenschaften einer Immunpathologie vom Th2-Typ mit Eosinophilen. Die Lungenabschnitte deuten auf eine Überempfindlichkeit

hin, die in etwa auf die Beschreibungen der immunpathologischen Reaktion vom Th2-Typ an Kleinkindern erinnert, welche einen inaktivierten RSV*-Impfstoff erhielten und sich anschließend mit natürlich vorkommendem RSV infizierten [32–33]. Die meisten von diesen Kindern hatten schwere Krankheiten mit Infektionen, die zu einer hohen Häufigkeit von Krankenhausaufenthalten führten; zwei Kinder starben an der Infektion [33, 40, 41]. Die Schlussfolgerung aus dieser Erfahrung war klar; durch die vorherige Impfung wurde die RSV-Lungenerkrankung verstärkt. Nachfolgende Studien an Tiermodellen, von denen angenommen wird, dass sie die menschliche Erfahrung nachahmen zeigen, dass ein inaktivierter RSV-Impfstoff eine erhöhte CD4 + T-Lymphozyten-Antwort, hauptsächlich von Th2-Zellen und das Auftreten von Immunkomplexablagerungen in Lungengeweben bewirkten [32,42,43]. Diese Art der Gewebeantwort ist mit einem assoziierten Anstieg der Typ-2-Zytokine einschließlich IL4, IL5 und IL13 und eines Zustrom von Eosinophilen in die infizierte Lunge verbunden; [32,33,42,44]. Histologische Abschnitte von Geweben, die diese Art von Reaktion zeigen, haben eine bemerkenswerte eosinophile Komponente in den zellulären Infiltraten. Kürzliche Studien zeigen, dass die Immunantwort vom Th2-Typ beides hat, angeborene und adaptive Komponenten der Immunantwort [33, 43].

Zusätzliche zu der RSV-Erfahrung ist die Sorge einer unangemessenen Reaktion bei Personen, die mit einem SARS-CoV-Impfstoff geimpft werden, ausgehend von Experimenten mit Erkrankungen bei Tieren durch Coronavirus-Infektionen, die eine verstärkte Krankheit bei infizierten Tieren auslösten, die früher mit einem Coronavirus-Impfstoff geimpft wurden [31]. Das Katzen infektiöse Peritonitis-Coronavirus (FIPV) ist ein bekanntes Beispiel der Antikörper-vermittelten verstärkten Aufnahme von Viren in Makrophagen die Virusmengen verbreiten und erhöhen, die zu verstärkter Krankheit führen [31,45]. Bildung von Antigen-Antikörper-Komplexen mit Komplementaktivierung kann auch bei dieser Infektion auftreten und einige andere Coronavirus-Infektionen bei Tieren. Daher wurde die Sorge um die Sicherheit der Verabreichung von SARS-CoV-Impfstoffen an Menschen zu einer frühen Besorgnis in der Impfstoffentwicklung. Als Ort für die Prüfung von Impfstoffen am Menschen, haben wir darum gebeten und erhielten die Genehmigung zur Bewertung verschiedener Impfstoff Kandidaten für Sicherheits- und Wirksamkeits-Beurteilungen. Zwei ganze Coronaviren



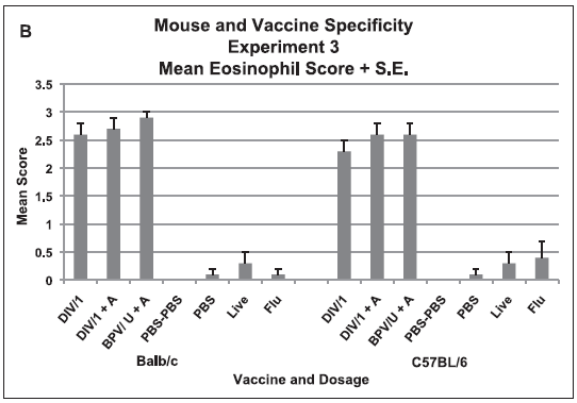
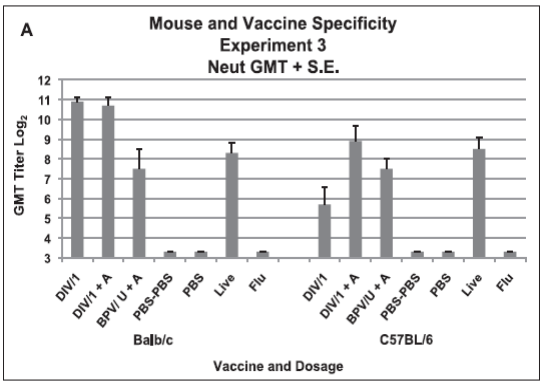


Abbildung 7. Maus- und Impfstoffspezifität, Experiment 3. Serum neutralisierende (neutrale) Antikörper- und Lungenvirustiter für jede Impfstoff Dosierungsgruppe. A. Geometrischer mittlerer Serumantikörpertiter und Standard Fehler des Mittelwerts (S.E.) am Tag 56 für jede Impfstoffdosierungsgruppe für jeder Mausstamm (Balb / c oder C57BL / 6). Fünf Mäuse pro Gruppe erhielten 0,1 ml des Impfstoffs intramuskulär an den Tagen 0 und 28. B. Geometrisches mittleres Virus Titer ($\log_{10}$ $TCID^{50}$/g) und Standardfehler des Mittelwerts (S.E.) in der Lunge an Tag 58 (zwei Tage nach SARS-CoV-Exposition für jede Impfstoffdosis Gruppe für jeden Mausstamm. Sieben bis acht Mäuse pro Gruppe. Impfungen: Doppelt inaktiviertes Gesamtvirus (DIV), b Propiolacton inaktiviert ganzes Virus (BPV) mit Alaun (+ A). Analysen: A. GMT für höchsten DIV Dosierung ohne Alaun größer für Balb/c als C57BL/6 p = 0,008, jedoch nicht für Alaun p>0,05. GMT für den BPV-Impfstoff und dem Lebendvirus war nicht unterschiedlich für die beiden Stämme p>0,05. B. GMT für PBS-Kontrollmäuse waren nicht anders p>0,05. GMT für DIV ohne Alaun und BPV mit Alaun größer für C57BL/6 als Balb/c p = 0,004.
doi: 10.1371 / journal.pone.0035421.g007

Impfstoffe, ein rDNA-exprimierter S-Protein-Impfstoff und ein von uns hergestellter VLP Impfstoff wurde in einem Balb/c-Mausmodell bewertet, ursprünglich von anderen beschrieben, von SARS-CoV [46, 47]. Die Sorge eines Auftretens der Lungenimmunpathologie bei Exposition von Mäusen, geimpft mit einem inaktivierten Virusimpfstoff, wie berichtet von Haagmans et al. für Frettchen und nichtmenschliche Primaten wurde von uns nach der Exposition von Mäusen, die mit einem SARS VLP-Impfstoff geimpft wurden, gesehen [20]. Dieser Befund wurde in diesem hier berichteten Experiment dupliziert und wurde auch bei Mäusen gesehen, die mit einer Reihe von Dosierungen eines doppelt inaktivierten Ganzvirus-Impfstoff (DIV) und eines rDNA S. Proteinimpfstoff (SV) geimpft wurden obwohl die immunpathologische Reaktion bei Tieren, denen der S-Protein-Impfstoff verabreicht wurde, reduziert zu sein schien im Vergleich zu denen, denen der Ganzvirus-Impfstoff verabreicht wurde. In späteren Experimenten wurden diese Befunde bestätigt und der von Haagmans et al. verwendete Impfstoff wurde auch benutzt, um die Immunpathologie bei Mäusen zu induzieren



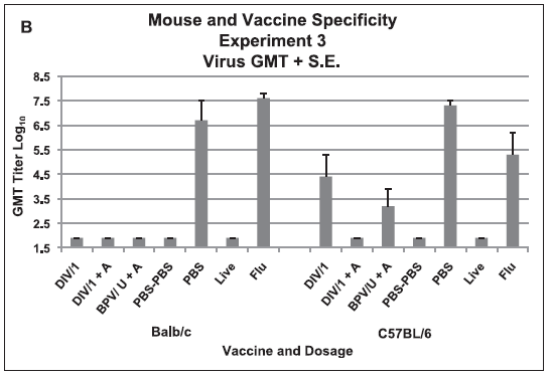


Abbildung 8. Maus- und Impfstoffspezifität, Experiment 3. Mittelwert Lungenzellinfiltration / Läsionspathologie und Prozent Eosinophile in Infiltrate für jede Impfstoffdosierungsgruppe für jeden Mausstamm (Balb/c oder C57BL/6) zwei Tage nach der Exposition mit SARS-CoV. A. Mittlere Läsion Werte und Standardfehler des Mittelwerts (S.E.) für jede Impfstoffdosis Gruppe. Die Bewertungen sind Mittelwerte der Bewertungen für sieben bis acht Mäuse pro Gruppe. Bewertung 0 - keine eindeutige Pathologie, 1 - milde Peribronchiole und perivaskuläre zelluläre Infiltration, 2 - mäßige Peribronchiole und perivaskuläre zelluläre Infiltration, 3 - schwere Peribronchiole und perivaskulär zelluläre Infiltration mit Verdickung der Alveolarwände, Alveolar Infiltration und Bronchiole-Epithelzell-Nekrose und Trümmer in dem Lumen. Für jede Mauslunge wurden 10 bis 20 Mikroskopiefelder bewertet. B. B. Mittelwert und Standardfehler des Mittelwerts (S.E.) für Eosinophile als Prozent der infiltrierenden Zellen für jede Impfstoff-Dosierungsgruppe. Werte sind Mittelwert der Punktzahlen für sieben bis acht Mäuse pro Gruppe. Wertung: 0 - <5% von Zellen, 1 - 5–10% der Zellen, 2 - 10–20% der Zellen, 3 - >20% der Zellen. Zehn bis 20 Mikroskopiefelder wurden für jede Mauslunge bewertet. Analysen: A. Mittelwert Die Läsionswerte waren nicht unterschiedlich p>0,05. B. Die mittleren Eosinophil-Werte waren verschieden p>0,001. Durchschnittswerte für Impfstoffgruppen größer als Nicht-Impfstoff Gruppen für Balb c und C57BL/6 p<0,001 für alle Vergleiche. Mittlere Eosinophil-Werte für die gleichen Gruppen, die sich für Balb/c und C57BL/6 nicht unterscheiden p>0,05.
doi: 10.1371 / journal.pone.0035421.g008

Somit induzierten alle vier bewerteten Impfstoffe eine Immunpathologie; dennoch, alle vier induzierten auch neutralisierende Antikörper und Schutz vor Infektionen, im Vergleich zu konfrontierten Kontroll-Tieren.

Die Immunpathologie trat in allen Experimenten in der vorliegenden Studie in Abwesenheit eines nachweisbaren Virus in der Lunge von Mäusen zwei Tage nach Konfrontation mit infektiösem Virus auf. In zwei Experimenten wurde eine Lebend-Virus Gruppe, die anschließend mit Lebendviren herausgefordert wurde, einbezogen. Diese herausgeforderten Tiere zeigten auch ähnliche histopathologische Veränderungen nach der Exposition, obwohl kein infektiöses Virus am Tag zwei in der Lunge nachgewiesen wurde; im letzteren Fall waren die Infiltrate jedoch nahezu 100%

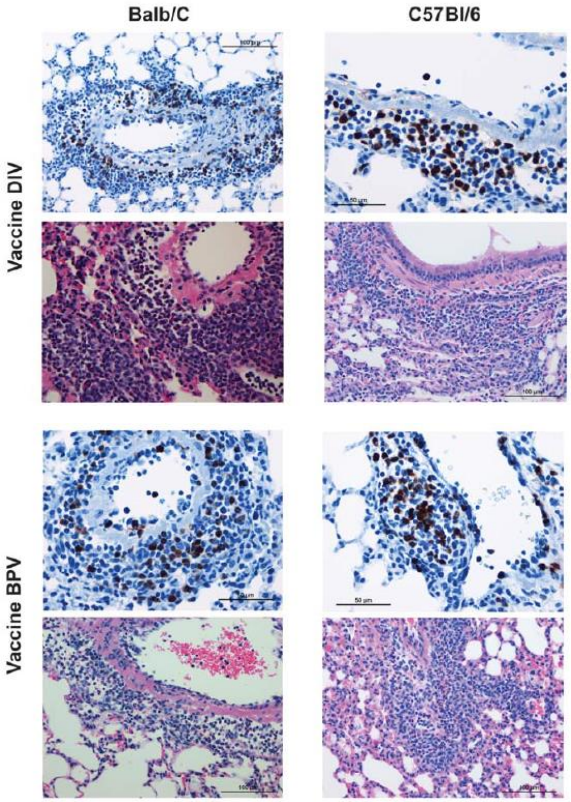


Abbildung 9. Mikrophotographien von Lungengewebe. Repräsentative Mikrophotographien von Lungengewebe zwei Tage nach Exposition von Balb/c und C57BL/6-Mäuse, denen zuvor ein SARS-CoV-Impfstoff verabreicht worden war. Lungenschnitte wurden getrennt mit H&E gefärbt (rosa und blaue mikroskopische Aufnahmen) oder die immunhistochemische Färbung für Eosinophil Haupt-Grundprotein (blaue und braune mikroskopische Aufnahmen). Balb/c-Mäuse-Lungenschnitte befinden sich in der linken Spalte und C57BL/6 in der rechten Spalte; doppelt Inaktivierter Ganzvirus-Impfstoff befindet sich in den oberen vier Feldern, und Mäusen die β-Propiolacton inaktivierte Ganzvirus-Impfstoff verabreicht wurde sind in den unteren vier Feldern. Pathologische Veränderungen beobachtet (entzündlich Infiltrate) sind in Balb/c und C57BL/6 ähnlich und Eosinophile sind in beiden Gruppen markant.
doi: 10.1371 / journal.pone.0035421.g009

Monozyten und Lymphozyten ohne die eosinophile Komponente, welche bei den geimpften herausgeforderten Tieren gesehen wurden. In einem separaten Test zur Beurteilung der Auswirkungen der Exposition-Inokulation* erhielten Mäuse eine IN-Exposition mit 10^8 $TCID_{50}$ inaktiviertem ganzen SARS-CoV. Lungen von diesen Tieren zeigten minimale oder keine histopathologischen Schäden (Daten nicht gezeigt). Diese Ergebnisse legen nahe, dass die Virusreplikation wahrscheinlich früh nach der Exposition auftrat, auch bei Tieren, denen früher lebendes CoV verabreicht wurde und dies ist für die Entwicklung der Pathologie erforderlich, einschließlich für die Immunpathologie. Die Infektion wäre vorübergehend gewesen, unten der Nachweisgrenze zwei Tage nach der Exposition oder neutralisiert in der homogenisierten Lunge vor dem Testen auf Virus. Trotzdem, der Th2-Typ, das immunpathologische Muster, wurde nur bei Tieren beobachtet, die einen inaktivierten Impfstoff früher bekamen. Im Verlauf dieser Experimente erschien ein Bericht mit einer ähnlichen immunpathologischen Typ Reaktion mit markanten Eosinophilen in SARS-CoV expositionierten Balb/c-Mäusen, diese bekamen venezolanische Pferdeenzephalitis (VEE) Vektor welche das SARS-Nucleocapsid-Protein-Gen enthielten [18]. Die Herausgeforderten Tiere zeigten eine ähnliche Infektion wie nicht geimpfte Tiere als auch Immunpathologie vom Th2-Typ. Ein ähnliches Experiment mit einem VEE Vektor, der nur das S-Gen enthielt, zeigte Schutz gegen Infektion und keine Immunpathologie. Vor kurzem hat diese Gruppe über eine Immunpathologie berichtet mit ausgeprägter Infiltration von Eosinophilen nach SARS-CoV-Exposition bei Balb/c-Mäusen, die mit dem gleichen doppelt inaktivierten Vollvirus-Impfstoff geimpft wurden, der in unserem Experiment verwendet wird [28]. Sie schreiben die immunpathologische Reaktion nach diesen SARS-CoV-Impfungen auf das Vorhandensein des Nucleocapsid-Proteins (N) im Impfstoff zu. In einem anderen Bericht wurde Impfstoff als Vektorimpfstoff für Immunisierung von Balb/c-Mäusen verwendet mit allen SARS-CoV Protein Strukturen (N, S, Membran und Hülle) und dann mit SARS-CoV herausgefordert [21]. Eine Virusinfektion war danach in allen herausgeforderten Gruppen vorhanden, aber reduziert in der S-Vektor-Impfstoffgruppe. Die Histopathologie Punktzahlen für die N-haltige Vektorgruppe waren hoch und für die S-haltige Gruppe niedrig und für die Vehikel-Kontrollgruppe. Eosinophile Infiltrate und IL-5 waren in der N-Impfstoff Gruppe erhöht, aber nur IL-5 war in der S-Impfstoffgruppe erhöht.

Um sicher zu sein, dass in unseren Studien der Immunpathologie Th2-Typ, durch den S-Protein-Impfstoff, ausgelöst wurde und in der Hoffnung, dass sich eine größere Immunantwort durch höhere Dosierungen des Impfstoffs ergeben und einen besseren Schutz gegen Infektionen induzieren, sowie die immunpathologische Reaktion reduzieren oder verhindern, wurde in unserem 2. Experiment bis zu 9 µg des S-Proteins zur Immunisierung verwendet. Während erhöhte Serumtiter Antikörper induziert wurden und am zweiten Tag danach kein Virus bei den meisten Tieren nachgewiesen wurde, trat nach der Exposition die Immunpathologie vom Th2-Typ auf und die Immunpathologie wie früher nach der Impfung mit dem DI Ganzvirus-Impfstoff wurde erneut gesehen. Dieses Experiment umfasste auch die gesamten getesteten Virusimpfstoffe, wo früher bei Frettchen und

nichtmenschlichen Primaten, die Th2-Typ Immunpathologie beobachtet wurden. Dieser Impfstoff, der BPV in diesem Bericht, zeigte ein Muster der Antikörperantwort, Schutz gegen Infektion und Auftreten der Immunpathologie nach Exposition ähnlich dem DI-Vollvirus-Impfstoff (DIV).
Ein abschließendes Experiment wurde durchgeführt, um die Spezifität zu bewerten. Die Balb/c-Mäuse wurden mit C57BL/6-Mäusen verglichen, welche nicht eine Neigung zu Th2-Antwort zeigen, wie dieses auftreten bei Balb/c-Mäusen bekannt ist. C57BL/6-Mäuse in demselben Experiment zeigten ähnlich Ergebnisse bei Exposition wie bei Balb/c-Mäusen. Herausgeforderte Tiere, denen zuvor ein Influenza-Impfstoff verabreicht worden war, wurden infiziert und zeigten histopathologische Schädigung ähnlich wie bei Tieren, denen früher PBS verabreicht wurde; Keine der Gruppen zeigte die bei Tieren beobachteten eosinophilen Infiltrationen wie bei denen, die einen SARS-CoV-Impfstoff erhielten.

In diesen verschiedenen Experimenten wurde Alaun als Adjuvans verwendet und es ist bekannt, dass dieses Adjuvans eine Neigung zur Immunantwort vom Th2-Typus fördert [48]. Jedoch, die gesehene Immunpathologie bei den expositionierten geimpften Tieren, trat auch bei Tieren auf, denen kein Alaun Impfstoff verabreicht wurde. Um festzustellen, ob ein Adjuvans, das eine Neigung zur Antwort vom Typ Th1 hat, vor Immunpathologie schützt oder diese verhindert, haben wir ein Experiment gestartet, bei dem der DI PBS suspendierte Impfstoff mit kompletter Freunds Adjuvans behandelt wurde ein Adjuvans vom Th1-Typ. Dieses Experiment war jedoch durch den Hurrikan Ike im September 2008 abgebrochen worden wegen Überflutungsgefahr von Galveston, Texas. Von einem Experiment mit einem SARS-CoV-Gesamtvirus Impfstoff mit und ohne GlaxoSmithKline (GSK) Adjuvans ASO1 bei Hamstern wurde berichtet [25]. Es wurde angenommen, dass dieses Adjuvans die Immunantworten vom Th1-Typ induzieren [49]. Die Autoren geben keine beobachtete Lungen-Immunpathologie bei Tieren nach Exposition an, einschließlich der Gruppe, der ein Impfstoff ohne Adjuvans verabreicht wurde; jedoch, ob das Hamstermodell eine Immunpathologie vom Th2-Typ entwickeln könnte ist unsicher. Schließlich wurden in einer Reihe weiterer Studien zu Impfstoffen in Tiermodellsystemen berichtet, aber von einer Anwesenheit oder Abwesenheit der Immunpathologie nach Exposition wurde nicht berichtet.

Tabelle 2. Zusammenfassungs-Bericht des Schutzes und der Immunpathologie in Tierversuchen mit SARS Coronavirus Impfstoffen.

Animal Model	Vaccine[1]	Protection[2]	Immunopathology[3]
Mice	Whole virus[tr]		
	w alum	Yes	Yes
	Whole virus[25,tr]		
	w alum	Yes	Yes
	wo alum	Yes	Yes
	VLP[17,tr]		
	w alum	Yes	Yes
	wo alum	Yes	Yes
	S Protein[tr]		
	w alum	Yes	Yes
	wo alum	Yes	Yes
	VEE Vector[15]		
	for N protein	No	Yes
	for S protein	Yes	No
	Vaccinia vector[18]		
	for N protein	No	Yes
	for S protein	Yes	?No
Ferrets	Whole virus[11]		
	w alum	Yes	Yes
Nonhuman Primate[4]	Whole virus[11]		
	w alum	Yes	Yes
Hamsters	Whole virus[22]		
	w ASO1	Yes	No

[1]Referenz für jeden angegebenen; tr = dieser Bericht; w = mit, wo = ohne.
[2]Schutz gegen Infektionen (reduziertes Lungenvirus nach Exposition).
[3]Th2-Typ Immunpathologie, wie durch markante zelluläre Infiltrate mit Eosinophilen angezeigt.
[4]Cynomolgus-Affen.
doi: 10.1371 / journal.pone.0035421.t002

Eine Zusammenfassung der SARS-CoV-Impfstoffbewertungen bei Tier-Versuchen (einschließlich des aktuellen Berichts), die eine Immunpathologie* nach der Exposition* anzeigen, sind in Tabelle 2 dargestellt. Wie erwähnt, alle Impfstoffe mit S-Protein induzierten Schutz gegen Infektion während die Studien mit VEE und Vaccinia*-Vektor, die das N-Protein-Gen enthielten, dies nicht taten. Ebenfalls gezeigt ist, dass von einer Immunpathologie vom Th2-Typ nach der Exposition, bei allen beobachten und geimpften Tiere, wenn eine Bewertung auf eine Immunpathologie durchgeführt wurde, zu berichten ist, mit Ausnahme der Studie an Hamstern mit einem GSK-Gesamtvirus Impfstoff. Somit zeigten, inaktivierte Ganzvirus-Impfstoffe, ob inaktiviert mit Formalin oder Beta-Propiolacton und ob mit oder ohne Alaun* Adjuvans* ein Immunpathologikum in der Lunge vom Th2-Typ* nach der Exposition. Wie angegeben, zwei Berichte ordneten die Immunpathologie dem Vorhandensein des N-Proteins im Impfstoff zu; Wir fanden jedoch die gleiche immunpathologische Reaktion in Tieren die nur S-Protein-Impfstoff erhielten, obwohl es von geringerer Intensität zu sein schien. Somit ist eine immunpathologische Reaktion vom Th2-Typ bei Exposition* geimpfter Tiere, bei drei von vier Tiermodellen (nicht bei Hamstern) aufgetreten, mit zwei

verschiedenen Inzuchttier-Mausstämmen mit vier verschiedenen Arten von SARS-CoV-Impfstoffen mit und ohne Alaun-Adjuvans. Von einer inaktivierten Impfstoff Zubereitung, die dies nicht induziert, wurde bei Mäusen, Frettchen und Nichtmenschlichen Primaten, nicht berichtet. Diese kombinierte Erfahrung gibt Anlass zur Sorge für Versuche mit SARS-CoV-Impfstoffen beim Menschen. Klinische Studien mit SARS Coronavirus-Impfstoffen wurden durchgeführt, von denen berichtet wurde, dass sie Antikörperantworten induzieren und „sicher" sind [29, 30]. Jedoch der Nachweis der Sicherheit erfolgte für einen kurzen Beobachtungs-zeitraum. Die Bedenken, die sich aus dem vorliegenden Bericht ergeben, betreffen eine Immunpathologische Reaktion bei geimpften Personen bei Exposition mit infektiösem SARS-CoV, der Grundlage für die Entwicklung eines Impfstoffs für SARS. Zusätzliche Sicherheitsbedenken betreffen die Wirksamkeit und Sicherheit gegen antigene Varianten von SARS-CoV und die Sicherheit von geimpften Personen, die anderen Coronaviren insbesondere der Typ 2 Gruppe ausgesetzt sind. Unsere Studie mit einem VLP SARS Impfstoff enthielt das N-Protein des Maus-Hepatitis-Virus und Bolles et al., berichteten, dass die Immunpathologie bei Mäusen heterolog* auftritt bei Gp2b-CoV-Impfstoffe nach Exposition [25]. Diese Sorge entstammt dem Vorschlag, dass das N-Protein das dominierende Antigen sein könnte, welche die immunpathologische Reaktion provoziert.

Wegen der gut dokumentierten Schwere der Atemwegserkrankung bei Säuglingen, denen ein inaktivierter RSV-Impfstoff verabreicht wurde und sich anschließend mit RSV infizierten, wird erachtet, dass die Th2-Typ immunpathologische Reaktion auf diese zurückzuführen ist und eine große Anzahl von Studien mit dem Balb/c-Mausmodell, beschreiben und erläutern viele Komponenten der immunpathologischen Reaktion auf die RSV-Impfstoffe, die Ähnlichkeit mit den SARS-CoV-Impfstoffbewertungen bei Balb/c Mäuse haben, sie unterstützen die Vorsicht bei klinischen Impfstoffversuchen mit SARS-CoV Impfstoffen beim Menschen. Interessant sind die ähnlichen Vorfälle bei C57BL/6-Mäuse und bei Frettchen und nichtmenschlichen Primaten, die alternative Modelle zur Aufklärung von Impfstoff-induzierten Mechanismen für das Auftreten von immunpathologischen Th2-Reaktionen nach der Infektion bieten. Wie angegeben, zeigen starke Tiermodellbeweise die Expression des N-Proteins durch den SARS-CoV-Vektor an, Impfstoffe können eine Sensibilisierung auslösen, die zu einer Immunpathologie vom Th2-Typ führt mit Infektion. Im Gegensatz zu unseren Ergebnissen fanden diese Studien keine eindeutigen Hinweise auf die Immunpathologie vom Th2-Typ auf Exposition von Mäusen, denen ein Vektorimpfstoff für das S-Protein verabreicht wurde. Die Feststellung einer Pathologie vom Th-2-Typ in unseren Tierstudien, immunisiert mit einem rDNA-produzierten S-Protein ist eindeutig. Diesbezügliche Tiermodellstudien mit FIPV bei Katzen und RSV bei Mäusen haben gezeigt, dass virale Oberflächenproteine das sensibilisierende Protein sein können von inaktivierten Impfstoffen für die Auslösung der Immunpathologie mit Infektion [32,45]. Dies legt nahe, dass die Präsentation des S. Protein in einem Vektorformat, die Immunantworten auf einen anderen Weg lenken können, so dass keine Sensibilisierung auftritt. Zu den Einschränkungen der vorliegenden Studien gehört ihre Ausführung nur mit Mäusen und die Unsicherheit über die Relevanz von Nagetiermodellen für SARS-CoV-Impfstoffe beim Menschen. Zusätzlich, eine intensivere Studie zur Virusreplikation, einschließlich quantitativer RT-PCR-Untersuchungen würde möglicherweise die Wahrscheinlichkeit bestätigen, dass die Virusreplikation erforderlich ist, für die Induktion der Immunpathologie nach der Impfung. Bewertungen von Mechanismen für die Immunpathologie, einschließlich Immunglobulin- und Zytokinreaktionen auf Impfstoffe und Tests auf Antigen-Antikörper-Komplexe in Geweben, die die Reaktion zeigen, könnten den immunpathologischen Befund vom Th2-Typ verstärkt haben. Schließlich eine erfolgreiche Studie mit einem Adjuvans vom Typ Th1, welche die Th2-Pathologie nach Exposition nicht zeigen, hätte bestätigt, Th2 neigt zu Immunantworten und bietet einen potenziellen sicheren Impfansatz für SARS.

Danksagung:

Wir danken I. Darlene Kirk, CCRP, für die Unterstützung bei der Koordinierung der Studie und Vorbereitung des Manuskripts. MBP-Antikörper wurden freundlicherweise zur Verfügung gestellt vom Labor von Dr. Jamie und Nancy Lee, Mayo Clinic Arizona; Email Adresse: jjlee@mayo.edu

Autorenbeiträge

Konzeption und Gestaltung der Experimente: RBC CJP C-TT. Durchführung der Experimente: C-TT ES NI-Y PCN TG. Analysierte der Daten: RLA RBC CTT. Mitgelieferte Reagenzien / Materialien / Analysewerkzeuge: RBC C-TT RLA ES. Schrieb das Papier: RBC C-TT ES.

Verweise

1. Website der Weltgesundheitsorganisation (2003) Verfügbar: http://www.who.int/csr/ media / sars_wha.pdf. Zugriff 2012 Apr 2. Schweres akutes respiratorisches Syndrom (SARS): Status des Ausbruchs und Lehren für die unmittelbare Zukunft; Entlarvung eine neue Krankheit. CSR / WHO, Genf. 20. Mai 2003 .. 2. Tsang KW, Ho PL, Ooi CG, Yee WK, Wang T. et al. (2003) Eine Gruppe von Fällen des schweren akuten respiratorischen Syndroms in Hong Kong. N Engl J Med 348: 1953–66. 3. Poutanen SM, Low D., Henry B., Finkelstein S., Rose D. et al. (2003) Identifizierung eines schweren akuten respiratorischen Syndroms in Kanada. N Engl J Med 348: 1953–66. 4. Website der Weltgesundheitsorganisation. Verfügbar: http://www.who.int/csr/sars/ country / 2003_04_04 / de / index.html. Zugriff 2004 21. April. 5. Lee N., Hui D., Wu A., Chan P., Cameron P. et al. (2003) Ein großer Ausbruch von schweres akutes respiratorisches Syndrom in Hongkong. N Engl J Med 348: 1986–94. 6. Fowler RA, Lapinsky SE, Hallett D., Detsky AS, Sibbald WJ, et al. (2003) Kritisch kranke Patienten mit schwerem akuten respiratorischen Syndrom. JAMA 290: 367–80. 7. Peiris JSM, Yuen KY, Osterhaus ADME, Stohr K (2003) Die schwere Akut respiratorisches Syndrom. N Engl J Med 349: 2431–41. 8. Ksiazek TG, Erdman D., Goldsmith CS, Zaki SR, Peret T. et al. (2003) Ein Roman Coronavirus in Verbindung mit schwerem akuten respiratorischen Syndrom. N Engl J Med 348: 1953–66. 9. Drosten C., Gunther S., Preiser W., van der WS, Brodt HR, et al. (2003) Identifizierung eines neuartigen Coronavirus bei Patienten mit schwerer akuter Atemwegserkrankung Syndrom. N Engl J Med 348: 1967–76. 10. Li W., Shi Z., Yu M., Ren W., Smith C. et al. (2005) Fledermäuse sind natürliche Reservoire von SARS-ähnliche Coronaviren. Science 310: 676–9. 11. Website der Weltgesundheitsorganisation (2003) Falldefinitionen für die Überwachung von schweres akutes respiratorisches Syndrom (SARS). Genf, Schweiz: Weltgesundheit Organisation, verfügbar: www.who.int/csr/sars/casedefinition/en/. Zugriff: 2012 Apr 2. 12. Website der Zentren für die Kontrolle und Prävention von Krankheiten (2003) Aktualisierte Zwischenzeit US-Falldefinition für schweres akutes respiratorisches Syndrom (SARS). Atlanta: Zentren für die Kontrolle und Prävention von Krankheiten, verfügbar: http://www.cdc.gov/ mmwr / Vorschau / mmwrhtml / mm5217a5.htm. Zugriff 2012 Apr 2. 13. Kusters IC, Matthews J, Saluzzo JF (2009) Herstellung von Impfstoffen für eine neu auftretende Virusinfektion - Spezifische Probleme im Zusammenhang mit der Entwicklung von a Prototyp SARS-Impfstoff. In: Barrett ADT, Stanberry LR, Hrsg. Impfstoffe für biologische Abwehr und neu auftretende und vernachlässigte Krankheiten. Stadt: Elsevier. S. 147–156. 14. Haagmans BL, Boudet F., Kuiken T., DeLang A., Martina BE, et al. (2005) Schutzimmunität durch den inaktivierten SARS-Coronavirus-Impfstoff. Abstract S 12-1. Präsentiert auf dem X International Nidovirus Symposium, Colorado Springs, CO. 15. Siehe RH, Zakhartchouk AN, Petric M., Lawrence DJ, Mok CP, et al. (2006) Vergleichende Bewertung von zwei schweren akuten respiratorischen Syndromen (SARS) Impfstoffkandidaten bei Mäusen, die mit SARS-Coronavirus in Kontakt gebracht wurden. J Gen Virol 87: 641–650. 16. Spruth M., Kistner O., Savidis-Dacho H., Hitter E., Crowe B. et al. (2006) A. Der doppelt inaktivierte SARS-Coronavirus-Impfstoff für den gesamten Viruskandidaten stimuliert neutralisierende und schützende Antikörperreaktionen. Impfstoff 24: 652–661. 17. Zhou Z., Post P., Chubet R., Holtz K., McPherson C. et al. (2006) Eine Rekombinante Baculovirus-exprimierter S-Glykoprotein-Impfstoff löst hohe SARS-assoziierte Titer aus Coronavirus (SARS-CoV) neutralisierende Antikörper in Mäusen. Impfstoff 24: 3624–3631. 18. Deming D., Sheahan T., Heise M., Yount B., Davis N. et al. (2006) Impfstoff Wirksamkeit bei seneszenten Mäusen, die mit rekombinantem SARS-CoV-Lager in Kontakt gebracht wurden epidemische und zoonotische Spike-Varianten. PLoS Medicine 3: 2359–2375. 19. Enjuanes L., DeDiego ML, Alvarez E., Deming D., Sheahan T. et al. (2008) Impfstoffe gegen schweres akutes respiratorisches Syndrom Coronavirus-induziert Krankheit. Vaccine Research 133: 45–62. 20. Lokugamage KG, Yoshikawa-Iwata N., Ito N., Watts DM, Wyde PR, et al. (2008) Chimäre Coronavirus-ähnliche Partikel mit schwerem akutem respiratorischen Syndrom Das Coronavirus (SCov) S-Protein schützt Mäuse vor einer Herausforderung mit SCoV. Impfstoff 26: 797–808. 21. Yasui F., Kai C., Kitabatake M., Inoue S., Yoneda M. et al. (2008) Prior Immunisierung mit schwerem akutem respiratorischem Syndrom (SARS) assoziiert Coronavirus (SARS-CoV) Nucleocapsid-Protein verursacht schwere Lungenentzündung in mit SARS-CoV infizierte Mäuse. J Immunol 181: 6337–6348. 22. Siehe RH, Petric M., Lawrence DJ, Mok CPY, Rowe T. et al. (2008) Schwer akut Wirksamkeit des Impfstoffs gegen das respiratorische Syndrom bei Frettchen: vollständig abgetötetes Virus und Adenovirus-vektorisierte Impfstoffe. J Gen Virol 89: 2136–2146. 23. Lamirande EW, DeDiego ML, Roberts A., Jackson JP, Alvarez E. et al. (2008) A. Das lebende attenuierte schwere akute respiratorische Syndrom Coronavirus ist immunogen und wirksam bei goldenen syrischen Hamstern . J Virol 82: 7221–7224.

24. Lu B., Huang Y., Huang L., Li B., Zheng Z. et al. (2010) Wirkung von Schleimhaut und systemische Immunisierung mit virusähnlichen Partikeln schwerer akuter Atemwege Syndrom Coronavirus bei Mäusen. Immunology 130: 254–261. 25. Roberts A., Lamirande EW, Vogel L., Baras B., Goossens G. et al. (2010) Immunogenität und Schutzwirkung bei Mäusen und Hamstern eines b- Propiolacton-inaktivierter SARS-CoV-Impfstoff für das gesamte Virus. Virales Immunol 23: 509–519. 26. Du L., Zhao G., Chan CCS, Li L., He Y, et al. (2010) Eine 210-mer CHO-Expression Die Rezeptorbindungsdomäne des SARS CoV S-Proteins induziert ein starkes Immunsystem Reaktionen und schützende Immunität. Viral Immunol 23: 211–219. 27. Liu YV, Massare MJ, Barnard DL, Kort T., Nathan M. et al. (2011) Chimärisch schweres akutes respiratorisches Syndrom Coronavirus (SARS CoV) S Glykoprotein und Influenzamatrix 1 bildet effizient virusähnliche Partikel (VLPs), die Mäuse schützen gegen Herausforderung mit SARS-CoV. Impfstoff 29: 6606–6613. 28. Bolles M., Deming D., Long K., Agnihothram S., Whitmore et al. (2011) A. doppelt inaktivierter schwerer Coronavirus-Impfstoff gegen akutes respiratorisches Syndrom bietet unvollständigen Schutz bei Mäusen und induziert eine erhöhte Eosinophilie proinflammatorische Lungenreaktion bei Exposition. J Virol 85: 12201–12215. 29. Lin J-T, Zhang J-S, Su N, Xu J-G, Wang N, et al. (2007) Sicherheit und Immunogenität aus

einer Phase-I-Studie mit inaktivierten schweren akuten Atemwegen Syndrom Coronavirus-Impfstoff. Antivirale Therapie 12: 1107–1113. 30. Martin JE, Louder MK, Holman LA, Gordon IJ, Enama ME, et al. (2008) A. SARS-DNA-Impfstoff induziert neutralisierende Antikörper und zelluläres Immunsystem Reaktionen bei gesunden Erwachsenen in einer klinischen Phase-I-Studie. Impfstoff 26: 6338–6343. 31. Perlman S, Dandekar AA (2005) Immunopathogenese von Coronavirus-Infektionen: Implikationen für SARS. Nature Rev Immunol 5: 917–927. 32. Castilow EM, Olson MR, Varga SM (2007) Verständnis der respiratorischen Synzytialität Virus (RSV) Impfstoff-verstärkte Krankheit. Immunol Res 39: 225–239. 33. Collins PL, Graham BS (2008) Virale und Wirtsfaktoren in den menschlichen Atemwegen Pathogenese des Syncytialvirus. J Virol 82: 2040–2055. 34. Tseng CT, Huang C., Newman P., Wang N., Narayanan K. et al. (2007) Schwerwiegend akutes respiratorisches Syndrom Coronavirus-Infektion von Mäusen transgen für die humaner Angiotensin-Converting-Enzym-2-Virusrezeptor. J Virol 81: 1162–1173. 35. Yoshikawa N., Yoshikawa T., Hill T., Huang C., Watts DM, et al. (2009) Differenzielles virologisches und immunologisches Ergebnis schwerer akuter Atemwege Syndrom-Coronavirus-Infektion bei anfälligen und resistenten transgenen Mäusen Expression des humanen Angiotensin-Converting-Enzyms 2. J Virol 83: 5451–5465. 36. Protheroe C, Woodruff SA, DePetris G., Mukkada V., Ochkur SI, et al. (2009) A. neuartiges histologisches Bewertungssystem zur Bewertung von Schleimhautbiopsien von Patienten mit eosinophile Ösophagitis. Clin Gastroenterol Hepatol 2009 7: 749–55. 37. Hsieh C-S, Macatonia SE, O'Garra A, Murphy KM (1995), T-Zell-Genetik Der Hintergrund bestimmt die standardmäßige Entwicklung des T-Helfer-Phänotyps in vitro. J Exp Med 181: 713–721. 38. Gorham JD, Guler ML, Steen RG, Mackey AJ, Daly MJ, et al. (1996) Genetic Kartierung eines Mausorts, der die Entwicklung von T-Helfer 1 / T-Helfer 2 steuert Antworten eingeben. Proc Natl Acad Sci USA 93: 12467–12472. 39. Launois P., Maillard I., Pingel S., Gwihart KG, Xenarios I. et al. (1997) IL-4 schnell produziert von Vb4 Va8 CD4 + T-Zellen weisen die Th2-Entwicklung an und Anfälligkeit für Leishmania major bei BALB / c-Mäusen. Immunität 6: 541–549. 40. Kapikian AZ, Mitchell RH, Chanock RM, Shvedoff RA, Stewart CE (1969) An epidemiologische Studie zur veränderten klinischen Reaktivität gegenüber respiratorischem Syncytial (RS) Virusimpfstoff. Am J Epidemiol 89: 405–21. 41. Kim HW, Canchola JG, Brandt CD, Pyles G, Chanock RM, et al. (1969) Respiratory Syncytial Virus Disease bei Säuglingen trotz vorheriger Verabreichung von Antigen-inaktivierter Impfstoff. Am J Epidemiol 89: 422–34. 42. Waris ME, Tsou C., Erdman DD, Zaki SR, Anderson LJ (1996) Respiratory Syncytial-Virus-Infektion in BALB / c-Mäusen, die zuvor mit Formalininaktivierung immunisiert wurden Virus induziert eine verstärkte Lungenentzündungsreaktion mit a vorherrschendes Th2-ähnliches Zytokinmuster. J Virol 70: 2852–60. 43. Polack FP, Teng MN, Collins PL, Prince GA, Exner M. et al. (2002) Eine Rolle für Immunkomplexe bei verstärkter respiratorischer Syncytial-Virus-Krankheit. J Exp Med 196: 859–65. 44. Power UF, Huss T., Michaud V., Plotnicky-Gilquin H., Bonnefoy J. Y., et al. (2001) Differenzielle Histopathologie und Chemokin-Genexpression in Lungengeweben nach Respiratory Syncytial Virus (RSV) Herausforderung in Formalin-inaktiviert RSV- oder BBG2Na-immunisierte Mäuse. J Virol 75: 12421–30. 45. Weiss RC, Scott FW (1981) Antikörper-vermittelte Verstärkung der Krankheit bei Katzen infektiöse Peritonitis: Vergleiche mit hämorrhagischem Dengue-Fieber. Comp Immunol Microbiol Infect Dis 4: 175–89. 46. Wentworth DE, Gillim-Ross L., Espina N., Bernard KA (2004) Mäuse anfällig zu SARS Coronavirus. Emerg Infect Dis 10: 1293–96. 47. Subbarao K., McAuliffe J., Vogel L., Fahle G., Fischer S. et al. (2004) Prior Infektion und passive Transf Der neutralisierende Antikörper verhindert die Replikation von schweres akutes respiratorisches Syndrom Coronavirus in den Atemwegen von Mäusen. J Virol 78: 3572–77. Präklinische SARS-Impfstoffbewertungen

48. Jordan MB, Mills DM, Kappler J., Marrack P., Cambier JC (2004) Promotion von B-Zell-Immunantworten über eine Alaun-induzierte myeloide Zellpopulation. Wissenschaft 304: 1808–10. 49. Garcon N., Chomez P., Van Mechelen M. (2007) GlaxoSmithKline Adjuvant Systeme in Impfstoffen: Konzepte, Erfolge und Perspektiven. Experte Rev. Impfstoffe 6: 723–9.

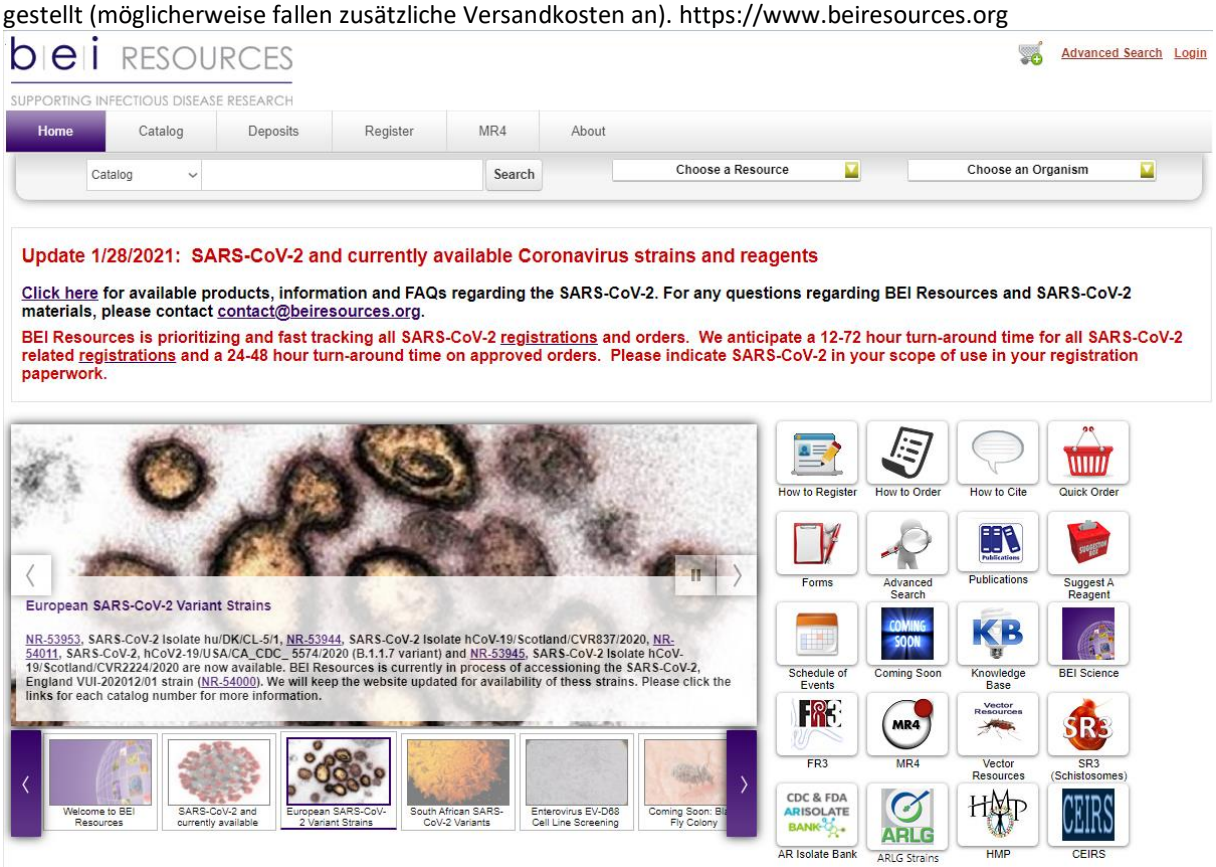
Begriffserklärungen:

Adjuvans: Ein Adjuvans (Plural: Adjuvanzien oder Adjuvantien) bezeichnet in der Pharmakologie einen Hilfsstoff, der die Wirkung eines Arzneistoffes verstärkt - möglichst ohne eine eigene pharmakologische Wirkung zu entfalten. https://flexikon.doccheck.com/de/Adjuvans

Alaun: Doppelsalz mit blutstillender Wirkung (P.Reuter, Dr.med., Springer Kompaktwörterbuch Medizin, 2. Auflage 2005)

Antikörpertiter: → Titer

BEI: „bei Resources“ Selbstbeschreibung: „..wir sind die führende Quelle für hochwertige Kulturen und Reagenzien für die Forschung zu Mikrobiologie und Infektionskrankheiten. …. Katalysator für Ihre weltweiten Forschungsanstrengungen. Materialien von BEI Resources werden registrierten Forschern kostenlos zur Verfügung gestellt (möglicherweise fallen zusätzliche Versandkosten an). https://www.beiresources.org



Chimäre : Bei einer Chimäre handelt es sich um ein Lebewesen, welches aus Zellen verschiedener genetischer Herkunft besteht, wobei den genetisch differenten Zellen Immuntoleranz vom Organismus entgegengebracht wird.

CPE: Zytopathischer Effekt: (CPE Englisch) cytopathic effect.
Als zytopathischen Effekt bezeichnet man degenerative Veränderungen der Zellmorphologie, die im Rahmen von Virusinfektionen auftreten. https://flexikon.doccheck.com/de/Spezial:Suche?q=CPE+

Eosinophil: bezeichnet man in der Histologie(siehe Histologie) Zellen, Zellbestandteile oder Gewebebestandteile, die sich mit dem sauren Farbstoff Eosin (Tetrabromfluoreszein-Natrium) rotorange bis rosa färben lassen.
Eosin wird sehr häufig in Kombination mit Hämatoxylin als sogenannte "HE-Färbung" verwendet, um ein histologisches(=Gewebe) Übersichtspräparat herzustellen. (https://flexikon.doccheck.com/de/Eosinophil)

Exposition: (Herausforderung) bezeichnet man den beabsichtigten oder unbeabsichtigten Kontakt bzw. das Ausgesetzt sein des Organismus oder seiner Teilstrukturen (Gewebe, Zellen, Moleküle) gegenüber externen Einflüssen wie Bakterien, Viren, Lärm usw. (https://flexikon.doccheck.com/de/Exposition)

H&E: ist die Kombination von zwei histologischen Färbungen: Hämatoxylin und Eosin. Das Hämatoxylin färbt die Zellkerne blau und Eosin färbt die extrazelluläre Matrix und das Zytoplasma rosa, wobei andere Strukturen unterschiedliche Schattierungen, Farbtöne und Kombinationen dieser Farben annehmen. (Wikipedia aus dem Englischen übersetzt).

Herausforderung: Siehe Exposition

Heterolog bedeutet in der Medizin "andersartig" bzw. "von abweichender Form oder Funktion". (https://flexikon.doccheck.com/de/Heterolog)

Histologie ist die Wissenschaft von den biologischen Geweben, und damit ein Teilgebiet der Medizin und Biologie, genauer der Anatomie und der Pathologie.

Homogenat: in der Biologie eine Suspension, die beim Aufschließen von Zellen (Zellaufschluß), Organen oder ganzen Organismen entsteht und zur Ermittlung von Funktion, chemischer Zusammensetzung und makromolekularer Organisation von intrazellulären Kompartimenten und Proteinen dient. Homogenate lassen sich durch Zerreiben im Mörser oder Homogenisator, Scherkräfte in der Ultrazentrifuge und im Glashomogenisator oder, wie bei Mikroorganismen vielfach angewandt, durch Zertrümmern mit Glaskugeln im Mickle-Homogenisator, mit Ultraschall, durch mehrfaches langsames Tiefgefrieren und Auftauenlassen oder nach Druckentspannung nach hydraulischem Pressen (french-press) herstellen. https://www.spektrum.de/lexikon/biologie/homogenat/32409

Immunogenität Synonym: Antigenität Englisch: immunogenicity. Die Immunogenität ist die Fähigkeit eines Antigens (=nicht körpereigenes Gen), eine Immunantwort (Immunisierung, Sensibilisierung) auszulösen.

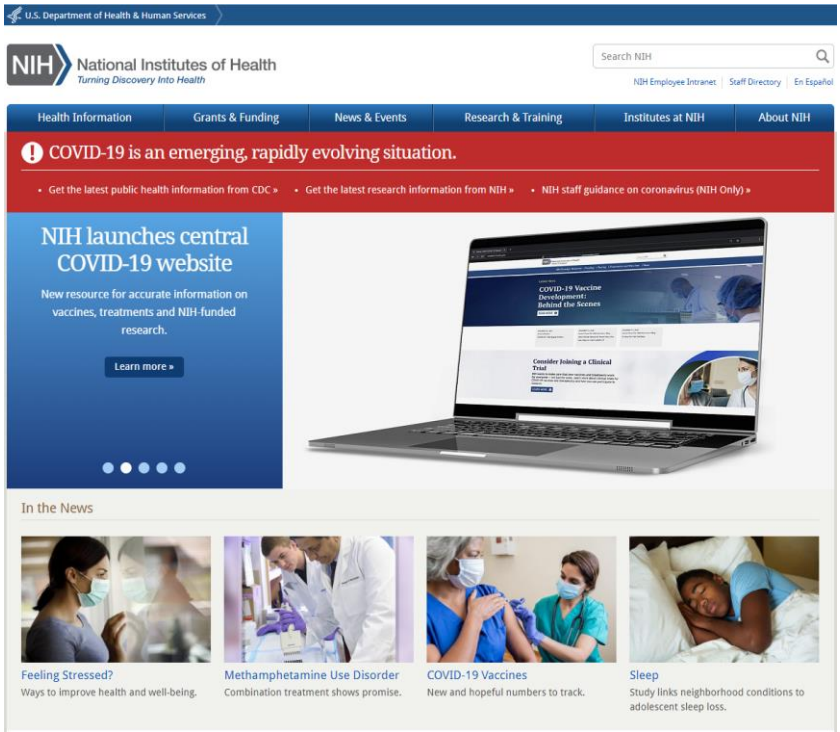
Immunpathologie, Lehre von den Fehlfunktionen des Immunsystems (Immunopathien), welche die Autoimmunkrankheiten, Überempfindlichkeitsreaktionen und Immundefizienzen umfassen. (https://www.spektrum.de/lexikon/biologie/immunpathologie/33841)

Inokulums: Inokulation: Einbringen eines Erregers in einen Nährboden oder einen Organismus (P.Reuter, Dr.med., Springer Kompaktwörterbuch Medizin, 2. Auflage 2005)

Läsion: ist ein medizinischer Fachbegriff, der "Schädigung", "Verletzung", "pathologische Veränderung" oder "Störung" bedeutet. https://flexikon.doccheck.com/de/Läsion

NIH: https://www.nih.gov
U.S. Department of Health & Human Services **= US Gesundheitsministerium**

Feb. 2021



PBS= Isotonische Salzlösung (Kochsalzlösung), die für humane Zellen nicht schädlich ist. (https://flexikon.doccheck.com/de/PBS-Puffer)

Komorbidität: bezeichnet man in der Medizin das Auftreten zusätzlicher Erkrankungen im Rahmen einer definierten Grunderkrankung. (https://flexikon.doccheck.com/de/Komorbidität)

Respiratorisch bedeutet "die Atmung (Respiration) betreffend". (https://flexikon.doccheck.com/de/Respiratorisch)

RSV: Die RSV-Infektion verursacht eine Infektion des Respirationstraktes (=Atmungstraktes) mit Ausbildung einer Bronchiolitis bzw. einer obstruktiven Bronchitis. Typischerweise erfolgt die Infektion mit dem Respiratory Syncytial Virus (RSV) im Säuglingsalter und führt zu schweren Verläufen.

Titer: (=Antikörper) letzte Verdünnungsstufe einer Antigen oder Antikörperprobe, die gerade noch eine Reaktion zeigt. (P.Reuter, Dr.med., Springer Kompaktwörterbuch Medizin, 2. Auflage 2005)

Vaccinia-Virus, E vaccinia virus, das zur Pockenschutzimpfung sowie für biochemische, virologische / gentechnologische Experimente verwendete, in der Natur nicht vorkommende, „Vakzinevirus“ der Vaccinia-Untergruppe. V. weist eine enge Verwandtschaft zum Variola- und Kuhpocken-Virus auf. Es ist nur wenig humanpathogen und sowohl durch Tierpassage als auch in Gewebekultur züchtbar.

Vero: Vero-Zellen sind eine immortalisierte Zelllinie, die sich von Nierenzellen der grünen Meerkatze ableitet. (https://flexikon.doccheck.com/de/index.php?title=Special%3ASearch&search=vero)

Studie 2: 28. Okt. 2020 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33113270/

Offenlegung der Einverständniserklärung gegenüber Impfstoffversuchspersonen mit dem Risiko, dass COVID-19-Impfstoffe die klinische Erkrankung verschlimmern kann.

Original Bildschirmkopie

NIH National Library of Medicine
National Center for Biotechnology Information
Log in

PubMed.gov
Search PubMed
Search
Advanced
User Guide

Save | Email | Send to | Display options

Int J Clin Pract. 2020 Oct 28;e13795. doi: 10.1111/ijcp.13795. Online ahead of print.

Informed consent disclosure to vaccine trial subjects of risk of COVID-19 vaccines worsening clinical disease

Timothy Cardozo [1], Ronald Veazey [2]

Affiliations + expand

PMID: 33113270 PMCID: PMC7645850 DOI: 10.1111/ijcp.13795

Free PMC article

Abstract

Aims of the study: Patient comprehension is a critical part of meeting medical ethics standards of informed consent in study designs. The aim of the study was to determine if sufficient literature exists to require clinicians to disclose the specific risk that COVID-19 vaccines could worsen disease upon exposure to challenge or circulating virus.

Methods used to conduct the study: Published literature was reviewed to identify preclinical and clinical evidence that COVID-19 vaccines could worsen disease upon exposure to challenge or circulating virus. Clinical trial protocols for COVID-19 vaccines were reviewed to determine if risks were properly disclosed.

Results of the study: COVID-19 vaccines designed to elicit neutralising antibodies may sensitise vaccine recipients to more severe disease than if they were not vaccinated. Vaccines for SARS, MERS and RSV have never been approved, and the data generated in the development and testing of these vaccines suggest a serious mechanistic concern: that vaccines designed empirically using the traditional approach (consisting of the unmodified or minimally modified coronavirus viral spike to elicit neutralising antibodies), be they composed of protein, viral vector, DNA or RNA and irrespective of delivery method, may worsen COVID-19 disease via antibody-dependent enhancement (ADE). This risk is sufficiently obscured in clinical trial protocols and consent forms for ongoing COVID-19 vaccine trials that adequate patient comprehension of this risk is unlikely to occur, obviating truly informed consent by subjects in these trials.

Conclusions drawn from the study and clinical implications: The specific and significant COVID-19 risk of ADE should have been and should be prominently and independently disclosed to research subjects currently in vaccine trials, as well as those being recruited for the trials and future patients after vaccine approval, in order to meet the medical ethics standard of patient comprehension for informed consent.

© 2020 John Wiley & Sons Ltd.

FULL TEXT LINKS
WILEY Full Text Article
PMC FREE Full text

ACTIONS
Cite
Favorites

SHARE

PAGE NAVIGATION
Title & authors
Abstract
Similar articles
References
Related information
Grant support
LinkOut - more resources

Zusammenfassung Übersetzung

Ziele der Studie: Das Verständnis der Patienten ist ein wesentlicher Bestandteil der Einhaltung der medizinischen Ethikstandards für die Einwilligung nach Aufklärung des Studiendesigns. Ziel der Studie war es festzustellen, ob genügend Literatur vorhanden ist, um von den Ärzten die Offenlegung des spezifischen Risikos zu verlangen, dass COVID-19-Impfstoffe die Krankheit verschlimmern könnten, wenn sie einer Exposition oder einem zirkulierenden Virus ausgesetzt werden.

Zur Durchführung der Studie verwendete Methoden: Die veröffentlichte Literatur wurde überprüft, um präklinische und klinische Beweise dafür zu ermitteln, dass COVID-19-Impfstoffe die Krankheit verschlimmern können, wenn sie einer Exposition oder einem zirkulierenden Virus ausgesetzt werden. Die Protokolle für klinische Studien für COVID-19-Impfstoffe wurden überprüft, um festzustellen, ob die Risiken ordnungsgemäß offengelegt wurden.

Ergebnisse der Studie: COVID-19-Impfstoffe, die neutralisierende Antikörper hervorrufen sollen, können Impfstoffempfänger für schwerere Krankheiten sensibilisieren, als wenn sie nicht geimpft wären. Impfstoffe gegen SARS, MERS und RSV wurden nie zugelassen, und die Daten, die bei der Entwicklung und Erprobung dieser Impfstoffe gewonnen wurden, deuten auf ein ernstes mechanistisches Problem hin: Impfstoffe, die empirisch unter Verwendung des traditionellen Ansatzes entwickelt wurden (bestehend aus dem unmodifizierten oder minimal modifizierten viralen-Spike Coronavirus - um neutralisierende Antikörper auszulösen), die aus Protein, viralem Vektor, DNA oder RNA bestehen und unabhängig von der Abgabemethode, können die COVID-19-Krankheit durch antikörperabhängige Verstärkung (ADE) verschlimmern.
Dieses Risiko ist in Protokollen klinischer Studien und Einverständniserklärungen für laufende COVID-19-Impfstoffstudien genügend verschleiert, so dass ein angemessenes Verständnis des Patienten für dieses Risiko unwahrscheinlich ist, wodurch eine wirklich informierte Zustimmung der Probanden in diesen Studien vermieden wird.

Aus der Studie gezogene Schlussfolgerungen und klinische Implikationen: Das spezifische und signifikante COVID-19-Risiko für ADE *(antikörperabhängige Verstärkung)* hätte und sollte den Probanden deutlich und unabhängig mitgeteilt werden, die sich derzeit in Impfstoffstudien befinden, sowie denjenigen, die für die Studien rekrutiert wurden und zukünftigen Patienten nach der Impfstoffzulassung, um den medizinisch-ethischen Standard des Patientenverständnisses für die Einwilligung nach der Aufklärung zu erfüllen.

© 2020 John Wiley & Sons Ltd.

Studie 3: 10. Oct. 2019

https://www.sciencedirect.com *Suchwörter: [Keywords: Influenza] [Author name: Wolff Greg]*

„Influenza-Impfung und Interferenz mit Atemwegsviren beim Personal des Verteidigungsministeriums während der Influenza-Saison 2017-2018“

Original: „Influenza vaccination and respiratory virus interference among Department of Defense personnel during the 2017-2018 influenza season“ (USA).

Feb. 2021

Access through your institution to view subscribed content from home

Get Access

Search ScienceDirect Advanced

ELSEVIER

Vaccine

Volume 38, Issue 2, 10 January 2020, Pages 350-354

Influenza vaccination and respiratory virus interference among Department of Defense personnel during the 2017–2018 influenza season

Greg G. Wolff

Show more

Share Cite

https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.10.005 Get rights and content

Referred to by Greg G. Wolff
Letter to the Editor
Vaccine, Volume 38, Issue 30, 19 June 2020, Pages 4651
Purchase PDF

Highlights

- We examined virus interference in a Department of Defense dependent population.
- Vaccinated personnel did not have significant odds of respiratory illnesses.
- Vaccinated personnel were protected against influenza.
- Odds of virus interference by vaccination varied for individual respiratory viruses.

Abstract

Purpose

Covid-19 Resources

Health information and medical research on Novel Coronavirus (2019-nCoV) are available at Elsevier's Novel Coronavirus Information Center. This free site is updated frequently.

Recommended articles

Blistering post 4-year old Infanrix® IPV
Vaccine, Volume 38, Issue 3, 2020, pp. 705-706
Purchase PDF View details

Midwives' knowledge, attitudes and confidence ...
Vaccine, Volume 38, Issue 2, 2020, pp. 366-371
Purchase PDF View details

Reciprocal changes in CD11c+CD11b+ and CD1...
Vaccine, Volume 38, Issue 2, 2020, pp. 355-365
Purchase PDF View details

1 2 Next

Citing articles (23)

Article Metrics

Citations

Citation Indexes:	23

Captures

Readers:	228

Mentions

Blog Mentions:	10
News Mentions:	50
Q&A Site Mentions:	1

Übersetzung Zusammenfassung Influenza Impfung

Zweck

Eine Influenza-Impfung kann das Risiko für andere Atemwegsviren erhöhen, ein Phänomen, das als Virusinterferenz bezeichnet wird. Testnegative Studiendesigns werden häufig verwendet, um die Wirksamkeit von Influenza-Impfstoffen zu berechnen. Das Phänomen der Virusinterferenz widerspricht der Grundannahme der testnegativen Impfstoffwirksamkeitsstudie, dass die Impfung das Infektionsrisiko mit anderen Atemwegserkrankungen nicht verändert, wodurch möglicherweise die Wirksamkeit des Impfstoffs in die positive Richtung beeinflusst wird. Ziel dieser Studie war es, die Virusinterferenz zu untersuchen, indem der Status von Atemwegsviren unter Mitarbeitern des Verteidigungsministeriums anhand ihres Influenza-Impfstatus verglichen wurde. Darüber hinaus wurden einzelne Atemwegsviren und ihr Zusammenhang mit der Influenza-Impfung untersucht.

Ergebnis

Wir verglichen den Impfstatus von 2880 Personen mit Atemwegsviren ohne Influenza mit 3240 Personen mit pan-negativen Ergebnissen. Im Vergleich von geimpften mit nicht geimpften Patienten betrug die angepasste relative Verhältnisziffer(=ORs) für Nicht-Grippeviren 0,97 (95% -Konfidenzintervall (CI): 0,86, 1,09; p = 0,60). Zusätzlich wurde der Impfstatus von 3349 Influenza-Fällen mit drei verschiedenen Kontrollgruppen verglichen: allen Kontrollen (N = 6120), nicht-Influenza-positiven Kontrollen (N = 2880) und pan-negativen Kontrollen (N = 3240). Die angepassten ORs für die Vergleiche zwischen den drei Kontrollgruppen variierten nicht stark (Bereich: 0,46–0,51).

Schlussfolgerungen

Der Erhalt einer Influenza-Impfung war in unserer Testgruppe nicht mit einer Virusinterferenz verbunden. Die Untersuchung der Virusinterferenz durch bestimmte Atemwegsviren zeigte gemischte Ergebnisse. Von Impfstoffen abgeleitete Virusinterferenzen waren signifikant begleitet mit Coronavirus und humanem Metapneumovirus; Ein signifikanter Schutz durch Impfungen war jedoch nicht nur mit den meisten Influenzaviren verbunden, sondern auch mit Parainfluenza-, RSV- und Nicht-Influenzavirus-Koinfektionen.

Englischer Originaltext der Schlussfolgerung siehe Absatz oben.

„Conclusions
Receipt of influenza vaccination was not associated with virus interference among our population. Examining virus interference by specific respiratory viruses showed mixed results. Vaccine derived virus interference was significantly associated with coronavirus and human metapneumovirus; however, significant protection with vaccination was associated not only with most influenza viruses, but also parainfluenza, RSV, and non-influenza virus coinfections.“

Studie 4: 12.-13. März 2020 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7247514/

Zusammenfassender Konsensbericht für das CEPI / BC-Treffen vom 12. bis 13. März 2020: Bewertung des Risikos einer Verstärkung der Krankheit mit COVID-19-Impfstoffen

Consensus summary report for CEPI/BC March 12-13, 2020 meeting: Assessment of risk of disease enhancement with COVID-19 vaccines

NIH National Library of Medicine
National Center for Biotechnology Information
Log in
PubMed.gov
Search PubMed
Search
Advanced
User Guide
Save
Email
Send to
Display options

Vaccine. 2020 Jun 26;38(31):4783-4791. doi: 10.1016/j.vaccine.2020.05.064. Epub 2020 May 25.

Consensus summary report for CEPI/BC March 12–13, 2020 meeting: Assessment of risk of disease enhancement with COVID-19 vaccines

Paul-Henri Lambert [1], Donna M Ambrosino [2], Svein R Andersen [3], Ralph S Baric [4], Steven B Black [5], Robert T Chen [5], Cornelia L Dekker [6], Arnaud M Didierlaurent [1], Barney S Graham [7], Samantha D Martin [8], Deborah C Molrine [9], Stanley Perlman [10], Philip A Picard-Fraser [11], Andrew J Pollard [12], Chuan Qin [13], Kanta Subbarao [14], Jakob P Cramer [15]

Affiliations + expand

PMID: 32507409 PMCID: PMC7247514 DOI: 10.1016/j.vaccine.2020.05.064

Free PMC article

FULL TEXT LINKS
ELSEVIER FULL-TEXT ARTICLE
PMC FREE Full text

ACTIONS
Cite
Favorites

SHARE

PAGE NAVIGATION
Title & authors
Abstract
Conflict of interest statement
Figures
Similar articles
Cited by
References
Publication types
MeSH terms
Substances

Abstract

A novel coronavirus (CoV), Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), emerged in late 2019 in Wuhan, China and has since spread as a global pandemic. Safe and effective vaccines are thus urgently needed to reduce the significant morbidity and mortality of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) disease and ease the major economic impact. There has been an unprecedented rapid response by vaccine developers with now over one hundred vaccine candidates in development and at least six having reached clinical trials. However, a major challenge during rapid development is to avoid safety issues both by thoughtful vaccine design and by thorough evaluation in a timely manner. A syndrome of "disease enhancement" has been reported in the past for a few viral vaccines where those immunized suffered increased severity or death when they later encountered the virus or were found to have an increased frequency of infection. Animal models allowed scientists to determine the underlying mechanism for the former in the case of Respiratory syncytial virus (RSV) vaccine and have been utilized to design and screen new RSV vaccine candidates. Because some Middle East respiratory syndrome (MERS) and SARS-CoV-1 vaccines have shown evidence of disease enhancement in some animal models, this is a particular concern for SARS-CoV-2 vaccines. To address this challenge, the Coalition for Epidemic Preparedness Innovations (CEPI) and the Brighton Collaboration (BC) Safety Platform for Emergency vACcines (SPEAC) convened a scientific working meeting on March 12 and 13, 2020 of experts in the field of vaccine immunology and coronaviruses to consider what vaccine designs could reduce safety concerns and how animal models and immunological assessments in early clinical trials can help to assess the risk. This report summarizes the evidence presented and provides considerations for safety assessment of COVID-19 vaccine candidates in accelerated vaccine development.

Übersetzung der Zusammenfassung:

Ein neuartiges Coronavirus (CoV), das Coronavirus 2 mit schwerem akutem respiratorischem Syndrom (SARS-CoV-2), trat Ende 2019 in Wuhan, China, auf und hat sich seitdem als globale Pandemie

verbreitet. Sichere und wirksame Impfstoffe sind daher dringend erforderlich, um die signifikante Morbidität und Mortalität der Coronavirus-Krankheit 2019 (COVID-19) zu verringern und die wichtigsten wirtschaftlichen Auswirkungen zu verringern. Es gab eine beispiellose schnelle Reaktion von Impfstoffentwicklern mit derzeit über hundert Impfstoffkandidaten in der Entwicklung und mindestens sechs haben das klinische Stadium erreicht. Eine große Herausforderung bei der raschen Entwicklung besteht jedoch darin, Sicherheitsprobleme sowohl durch ein durchdachtes Impfstoffdesign, als auch durch eine gründliche und zeitnahe Bewertung, zu vermeiden. In der Vergangenheit wurde für einige wenige virale Impfstoffe über ein Syndrom der "Krankheitsverstärkung" berichtet, bei dem die Immunisierten einen erhöhten Schweregrad oder Tod erlitten, als sie später auf das Virus stießen oder eine erhöhte Infektionshäufigkeit aufwiesen. Tiermodelle ermöglichten es Wissenschaftlern, den zugrunde liegenden Mechanismus für den ersteren Impfstoff gegen das Respiratory Syncytial Virus (RSV) zu bestimmen und wurden verwendet, um neue RSV-Impfstoffkandidaten zu entwerfen und zu untersuchen. Da einige Impfstoffe gegen das Atmungssyndrom im Nahen Osten (MERS) und SARS-CoV-1 in einigen Tiermodellen Hinweise auf eine Krankheitsverstärkung gezeigt haben, ist dies ein besonderes Problem für SARS-CoV-2-Impfstoffe. Um dieser Herausforderung zu begegnen, berief die Koalition für Innovationen zur Vorbereitung auf Epidemien (CEPI), die Brighton Collaboration (BC) und die Sicherheitsplattform für Notfall-Impfstoffe (SPEAC) am 12. und 13. März 2020 ein wissenschaftliches Arbeitstreffen von Experten auf dem Gebiet der Impfstoffimmunologie und Coronaviren ein um zu prüfen, welche Impfstoffkonstruktionen Sicherheitsbedenken verringern könnten und wie Tiermodelle und immunologische Bewertungen in frühen klinischen Studien zur Risikobewertung beitragen können. Dieser Bericht fasst die vorgelegten Beweise zusammen und enthält Überlegungen zur Sicherheitsbewertung von COVID-19-Impfstoffkandidaten bei der beschleunigten Impfstoffentwicklung.

Interessenkonflikterklärung

Interessenerklärung RB arbeitet mit VaxArt, Takeda, Moderna, Eli Lily und Pfizer zusammen. SB ist Berater von GSK in Angelegenheiten, die nicht mit dem Thema dieses Manuskripts zusammenhängen. CD ist ein Berater von Medicago bei seinen Impfprogrammen. Ihr Ehemann besitzt Aktien der Dynavax Technologies Corporation. BSG ist ein benannter Erfinder von Patentanmeldungen im Zusammenhang mit Coronavirus-Impfstoffen und monoklonalen Antikörpern. AJP ist Vorsitzender des Gemischten Ausschusses für Impfung und Immunisierung (JCVI) des britischen Ministeriums für Gesundheit und Soziales (DHSC) und Mitglied des SAGE der WHO. AJP ist ein NIHR Senior Investigator. PL, DA, SRA, RTC, AMD, SDM, DM, SP, PAP, CQ und KS erklären keine konkurrierenden finanziellen Interessen oder persönlichen Beziehungen, die die in diesem Manuskript gemeldete Arbeit beeinflusst haben könnten.

Publikation 1: Okt. 2020

https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673620321565

Verwendung von vektorisierten Adenovirus-Typ5 Impfstoffen: eine warnende Geschichte

Use of adenovirus type-5 vectored vaccines: a cautionary tale

Übersetzung des Anfangs:

Wir schreiben, um Bedenken hinsichtlich der Verwendung eines rekombinanten Adenovirus Typ 5 (Ad5) -Vektors für eine COVID-19-Phase-1-Impfstoffstudie 1 und nachfolgende fortgeschrittene Studien

auszudrücken. Vor über einem Jahrzehnt haben wir die Phase-2b-Studien von Step und Phambili abgeschlossen, in denen ein Ad5-Vektor-HIV-1-Impfstoff, der in drei Immunisierungen verabreicht wurde, auf seine Wirksamkeit gegen den Erwerb von HIV-1 untersucht wurde. 2, 3 Beide internationalen Studien ergaben ein erhöhtes Risiko für den Erwerb von HIV-1 unter geimpften Männern….in den ersten folgenden 18 Monaten.

Der Auslöser wird in dem verabreichten Vektorvirus gesehen.

ScienceDirect Journals & Books Register Sign in

Download PDF Search ScienceDirect Advanced

Outline

References

THE LANCET

Volume 396, Issue 10260, 31 October–6 November 2020, Pages e68-e69

Correspondence

Use of adenovirus type-5 vectored vaccines: a cautionary tale

Susan P Buchbinder [a, b], M Juliana McElrath [c, d], Carl Dieffenbach [e], Lawrence Corey [c, d]

Show more

Share Cite

https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32156-5 Get rights and content

Refers to Feng-Cai Zhu, Yu-Hua Li, Xu-Hua Guan, Li-Hua Hou, Wen-Juan Wang, Jing-Xin Li, Shi-Po Wu, Bu-Sen Wang, Zhao Wang, Lei Wang, Si-Yue Jia, Hu-Dachuan Jiang, Ling Wang, Tao Jiang, Yi Hu, Jin-Bo Gou, Sha-Bei Xu, Jun-Jie Xu, Xue-Wen Wang, Wei Wang, Wei Chen

Safety, tolerability, and immunogenicity of a recombinant adenovirus type-…

The Lancet, Volume 395, Issue 10240, 13–19 June 2020, Pages 1845-1854

Download PDF

Previous article in issue Next article in issue

We are writing to express concern about the use of a recombinant adenovirus type-5 (Ad5) vector for a COVID-19 phase 1 vaccine study,[1] and subsequent advanced trials. Over a decade ago, we completed the Step and Phambili phase 2b studies that evaluated an Ad5 vectored HIV-1 vaccine administered in three immunisations for efficacy against HIV-1 acquisition.2, 3 Both international studies found an increased risk of HIV-1 acquisition among vaccinated men.2, 4 The Step trial found that men who were Ad5 seropositive and uncircumcised on entry into the trial were at elevated risk of HIV-1 acquisition during the first 18 months of follow-up.[5] The hazard ratios were particularly high among men who were uncircumcised and Ad5 seropositive, and who reported unprotected insertive anal sex with a partner who was HIV-1 seropositive or had unknown serostatus at baseline, suggesting the potential for

Recommended articles

The effect of Medicare for All on rural …
The Lancet, Volume 396, Issue 10260, 2020, …
Purchase PDF View details

The 2020 US election is a crucial oppor…
The Lancet, Volume 396, Issue 10260, 2020, …
Purchase PDF View details

Fighting racism in schools of public he…
The Lancet, Volume 396, Issue 10260, 2020, …
Purchase PDF View details

1 2 Next

Citing articles (3)

Article Metrics

Citations

Citation Indexes:	2

Captures

Readers:	48

Mentions

Blog Mentions:	3
News Mentions:	18
Q&A Site Mentions:	1
References:	1

Social Media

Shares, Likes & Comments:	3817
Tweets:	1146

PLUMX View details

Publikation 2: Sep. 2020 https://www.who.int/bulletin/online_first/BLT.20.265892.pdf

Infektions-Sterblichkeitsrate von COVID-19 abgeleitet aus Seroprävalenzdaten*

Veröffentlichung: Bulletin der Weltgesundheitsorganisation;
Typ: Forschung Artikel-ID: BLT.20.265892

**Die Seroprävalenz ist ein Maß des Nachweises bestimmter immunologischer Parameter in einer Population zu einem bestimmten Zeitpunkt.*

John P A Ioannidis *«Ioannidis gehört zu den meist-zitierten Wissenschaftlern weltweit.* https://de.wikipedia.org/wiki/John_Ioannidis

Publication: Bulletin of the World Health Organization; Type: Research
Article ID: BLT.20.265892

John P A Ioannidis

This online first version has been peer-reviewed, accepted and edited, but not formatted and finalized with corrections from authors and proofreaders

Infection fatality rate of COVID-19 inferred from seroprevalence data

John P A Ioannidis[a]

[a] Meta-Research Innovation Center at Stanford (METRICS), Stanford University, 1265 Welch Road, Stanford, California 94305, United States of America.

Correspondence to John P A Ioannidis (email: jioannid@stanford.edu).

(Submitted: 13 May 2020 – Revised version received: 13 September 2020 – Accepted: 15 September 2020 – Published online: 14 October 2020)

Abstract

Objective To estimate the infection fatality rate of coronavirus disease 2019 (COVID-19) from seroprevalence data.

Methods I searched PubMed and preprint servers for COVID-19 seroprevalence studies with a sample size ≥ 500 as of 9 September, 2020. I also retrieved additional results of national studies from preliminary press releases and reports. I assessed the studies for design features and seroprevalence estimates. I estimated the infection fatality rate for each study by dividing the number of COVID-19 deaths by the number of people estimated to be infected in each region. I corrected for the number of antibody types tested (immunoglobin, IgG, IgM, IgA).

Results I included 61 studies (74 estimates) and eight preliminary national estimates. Seroprevalence estimates ranged from 0.02% to 53.40%. Infection fatality rates ranged from 0.00% to 1.63%, corrected values from 0.00% to 1.54%. Across 51 locations, the median COVID-19 infection fatality rate was 0.27% (corrected 0.23%): the rate was 0.09% in locations with COVID-19 population mortality rates less than the global average (< 118 deaths/million), 0.20% in locations with 118–500 COVID-19 deaths/million people and 0.57% in locations with > 500 COVID-19 deaths/million people. In people < 70 years, infection fatality rates ranged from 0.00% to 0.31% with crude and corrected medians of 0.05%.

Conclusion The infection fatality rate of COVID-19 can vary substantially across different locations and this may reflect differences in population age structure and case-mix of infected and deceased patients and other factors. The inferred infection fatality rates tended to be much lower than estimates made earlier in the pandemic.

Übersetzung des Absatzes „Results“: von John P A Ioannidis

Ergebnisse Ich inkludierte 61 Studien (74 Schätzungen) und acht vorläufige nationale

Schätzungen. Die Schätzungen der Seroprävalenz lagen zwischen 0,02% und 53,40%. Todesrate bei Infektionen im Bereich von 0,00% bis 1,63%, korrigierte Werte von 0,00% bis 1,54%. An 51 Standorten betrug die mittlere Todesrate bei COVID-19-Infektionen 0,27% (korrigiert 0,23%): die Rate war 0,09% an Standorten mit einer COVID-19-Sterblichkeitsrate, die unter dem globalen Durchschnitt liegt (<118 Todesfälle / Million), 0,20% an Standorten mit 118–500 COVID-19-Todesfällen / Million Menschen und 0,57% an Orten mit> 500 COVID-19-Todesfällen / Million Menschen. Bei Menschen <70 Jahre, lag die Sterblichkeitsrate bei Infektionen zwischen 0,00% und 0,31% mit rohen und korrigierten Medianwerten von 0,05%. → *Das bedeutet 1 von 2000 Infizierten stirbt an Covid-19 unter 70 Jahre.*

Publikation 3: Okt. 2020 https://www.der-arzneimittelbrief.de/de/Artikel.aspx?J=2020&S=85

Zur Entwicklung genetischer Impfstoffe gegen SARS-CoV-2 – technologische Ansätze sowie klinische Risiken als Folge verkürzter Prüfphasen

(In diesem wird auch die Wirkungsweise der Impfstoffe beschrieben.)

DER ARZNEIMITTELBRIEF

Unabhängige Arzneimittelinformationen

Erweiterte Suche

Home | Aktuelle Ausgabe | Archiv/Suche | Abo/Service | Über uns | Presse | Weiterbildung CME | Kontakt | Login – Logout

CME-Artikel PDF-Version

AMB 2020, **54**, 85

Zur Entwicklung genetischer Impfstoffe gegen SARS-CoV-2 – technologische Ansätze sowie klinische Risiken als Folge verkürzter Prüfphasen

Zusammenfassung: Von den Impfstoffkandidaten gegen SARS-CoV-2, die sich bereits in der Phase III der klinischen Prüfung befinden, sind 60% den genetischen Vakzinen zuzurechnen (nukleinsäurebasierte und virale Vektorimpfstoffe). Bei zwei dieser Kandidaten (einem mRNA- und einem viralen Vektorimpfstoff) werden derzeit (Stand 20.10.2020) von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) im Rahmen eines „rolling review"-Verfahrens bereits erste (nicht klinische) Daten geprüft. Unter dem Zeitdruck der Pandemie wurden die laufenden klinischen Phasen I und II zur Prüfung der Sicherheit durch Zusammenschieben und Zusammenlegen deutlich verkürzt („Teleskopierung"). Durch die Verkürzung üblicher Beobachtungszeiträume erhöht sich das Risiko, dass Nebenwirkungen während der klinischen Prüfung unerkannt bleiben. Somit tangieren die beschleunigten Testphasen auch die gesundheitspolitische Verantwortung bei der staatlichen Vorsorge. Ein weiteres Problem ergibt sich daraus, dass derzeit fast alle Impfstoffe an jüngeren Erwachsenen und nicht an älteren Menschen mit deutlich höherem Risiko für schwere Verläufe getestet werden. Auch wird ein sehr wichtiger Wirksamkeitsendpunkt der Impfstoffe, die „sterile Immunität", in den laufenden Studien kaum berücksichtigt. Würde durch eine Impfung eine anhaltende sterile Immunität erreicht – die ideale Wirkung einer Impfung – könnten Infektionsketten unterbrochen werden. Die bisher publizierten Ergebnisse der laufenden Impfstudien lassen das aber kaum erwarten.

Hintergrund: Im Januar 2020 wurde das Genom des SARS-CoV-2 erstmals sequenziert (1). Seither steigt die Zahl der bei der Weltgesundheitsorganisation (WHO) gemeldeten Impfstoffe kontinuierlich an. Am 2.10.2020 umfasste die Meldeliste weltweit 192 Kandidaten (2), von denen sich am 19.10.2020 insgesamt 44 in klinischer Testung befanden. Davon waren 20 Impfstoffe den genetischen Impfstoffen zuzurechnen (s. Abb. 1 und 2). Sie lassen sich schneller herstellen und in großen Mengen produzieren, jedoch sind die klinischen Erfahrungen mit dieser Technologie noch sehr begrenzt. Genetische Impfstoffe lassen sich in zwei Kategorien einteilen: nukleinsäurebasierte Impfstoffe und virale Vektorimpfstoffe.

Schlagworte zum Artikel

Arzneimittel, AZD1222-Impfstoff, BNT162b2-Impfstoff, Coronavirus, COVID-19, Impfstoffe, Impfung, Medikamente, Oxford-Impfstoff, SARS-CoV-2,

Newsletter

Aktuelle Themen im ARZNEIMITTELBRIEF

Werden Sie Abonnent!

- 12 Ausgaben pro Jahr
- Onlinezugang zum Archiv mit über 3000 Artikeln
- 36 CME Punkte pro Jahr für Ihr Konto bei der Ärztekammer

Auf Seite 4 der pdf Version:
(Der Arzneimittelbrief)

Die Beschleunigung der Prüfung eines Impfstoffs verkürzt zwangsläufig die Beobachtungszeitraume. Dies birgt Risiken in sich, da insbesondere in der klinischen Phase III, die aus guten Gründen oft Jahre dauert, seltene und verzögert auftretende Impfnebenwirkungen (Reaktogenität) klinisch relevant werden können. Die Teleskopierung birgt auch Risiken zur Einschätzung der klinischen Wirksamkeit der Impfung. Hier ist zwischen Immunogenität und klinischer Wirksamkeit zu unterscheiden. Der Nachweis der Immunogenität erfolgt serologisch durch den Nachweis neutralisierender Antikörper und T-Zell-vermittelter Immunität in Phase II. Der Nachweis der klinischen Wirksamkeit erfolgt in Phase III. Als wirksam kann ein Impfstoff nur dann eingestuft werden, wenn er menschliche Probanden beim natürlichen Kontakt mit dem Erreger vor der Infektion schützt. Der experimentelle Kontakt ist, insbesondere im Rahmen der beschleunigten Phasen zur Prüfung der Impfstoffsicherheit ebenfalls denkbar, medizinethisch aber umstritten.

Auf Seite 5 der pdf Version:
(Der Arzneimittelbrief)

Der renommierte Genetiker und Virologe William Haseltine äußerte sich in einem Aufsatz im *Scientific American* zu den gegenwärtigen Strategien (15): „Die Teleskopierung von Testabfolgen und Genehmigungen setzt uns alle einem unnötigen Risiko im Zusammenhang mit der Impfung aus. (…) Schon *eine* ernste Nebenwirkung pro 1.000 Impfungen bedeutet bei 100 Mio. Menschen für 100.000 einen Schaden, obwohl sie zuvor gesund waren“. Die potenziellen Impfnebenwirkungen müssen gegen den Nutzen (Wirksamkeit und sterile Immunität) eines Impfstoffs – insbesondere hinsichtlich harter Endpunkte wie Tod oder bleibende Behinderungen – abgewogen werden. Wenn man von einer Letalität bei COVID-19 von im Median ca. 0,05% bei < 70-Jährigen weltweit ausgeht (16), wird es sehr schwer, in dieser Gruppe überhaupt einen Nutzen eines Impfstoffs nachzuweisen. Daher müssten die Impfstoffe eigentlich vorwiegend in der Gruppe der > 70-Jährigen getestet werden, was aber zurzeit nicht geschieht. Es ist auch zu befürchten, dass Impfstoffe für Ältere gar nicht zugelassen werden, weil sie bei ihnen nicht geprüft wurden. Ein weiterer wichtiger Nutzen wäre die Unterbrechung der Infektionskette, also die Erzeugung einer sterilen Immunität.

Publikation 4: Dez. 2020 https://www.nytimes.com/2020/12/08/health/covid-vaccine-mask.html

Hier ist, warum geimpfte Menschen immer noch eine Maske tragen müssen

The New York Times SUBSCRIBE NOW

The Coronavirus Outbreak › | LIVE Latest Updates | Maps and Cases | Risk Near You | Vaccine Rollout | New Variants Tracker

Here's Why Vaccinated People Still Need to Wear a Mask

The new vaccines will probably prevent you from getting sick with Covid. No one knows yet whether they will keep you from spreading the virus to others — but that information is coming.

45

Scientists worry that if vaccinated people are silent spreaders of the virus, they may keep it circulating in their communities, putting unvaccinated people at risk. Max Whittaker for The New York Times

By Apoorva Mandavilli

Published Dec. 8, 2020 Updated Feb. 3, 2021

Leer en español

The new Covid-19 vaccines from Pfizer and Moderna seem to be remarkably good at preventing serious illness. But it's unclear how well they will curb the spread of the coronavirus.

"A lot of people are thinking that once they get vaccinated, they're not going to have to wear masks anymore," said Michal Tal, an immunologist at Stanford University. "It's really going to be critical for them to know if they have to keep wearing masks, because they could still be contagious."

"Viele Menschen denken, dass sie nach der Impfung keine Masken mehr tragen müssen", sagte Michal Tal, Immunologe an der Stanford University. "Es wird wirklich wichtig sein, dass sie wissen, dass sie weiterhin Masken tragen müssen, weil sie immer noch ansteckend sein können."

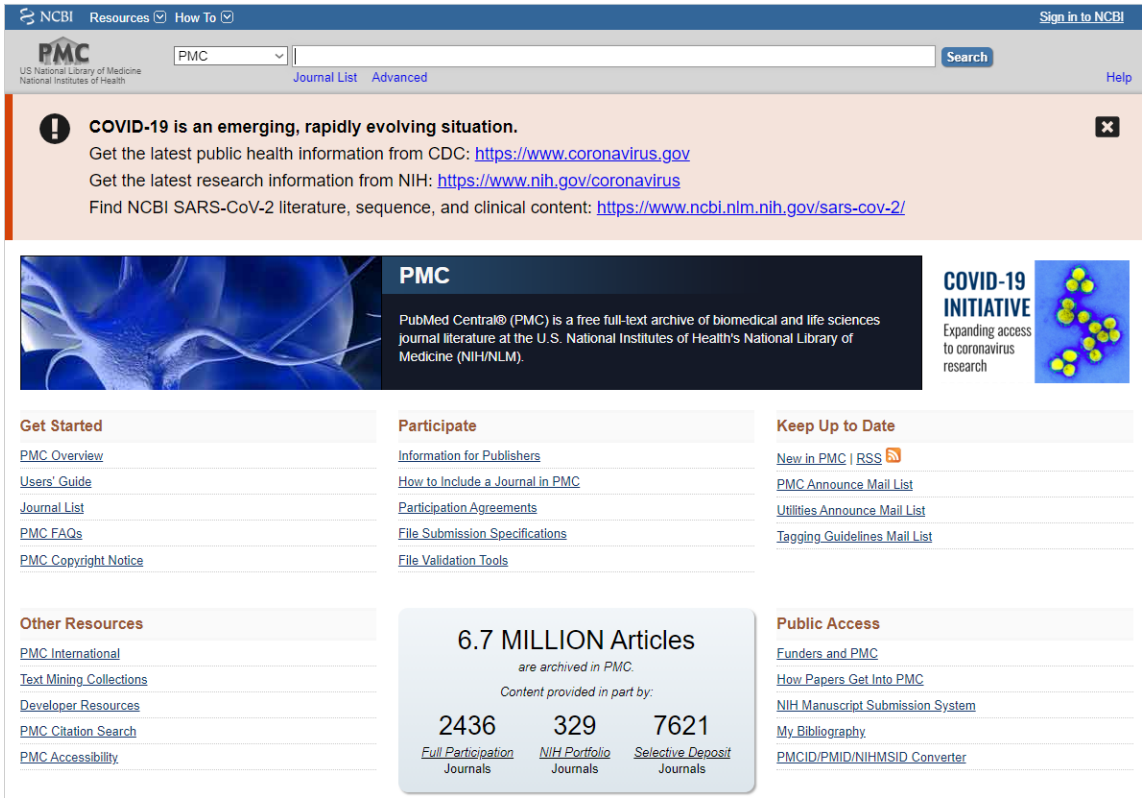
Studien QUELLEN Homepages:

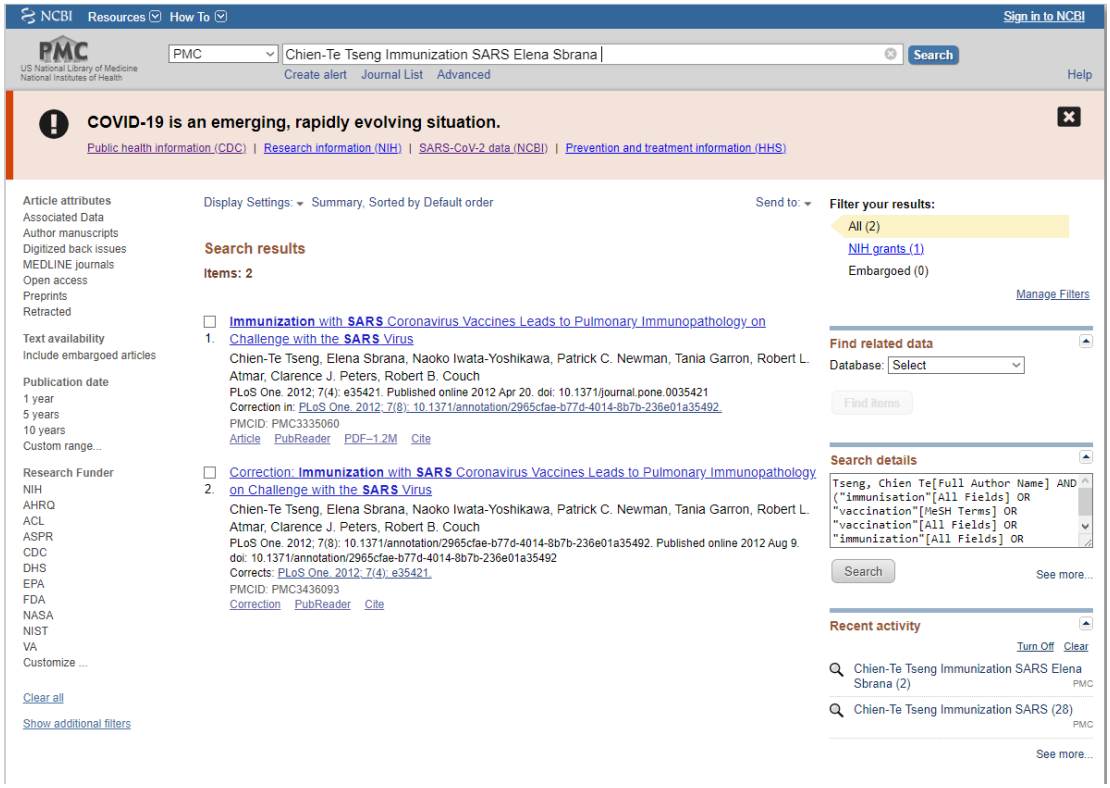
Seite wo die Impfstoffstudie heruntergeladen wurde:
https://www.ncbi.nlm.nih.gov
National center for Biotechnology Information **USA Government = US-Regierung**
Auf der dritten angegebenen Seite ist die Literatur.

PMC
US National Library of Medicine (US-Nationale Bibliothek der Medizin)
National Institute of Health (Nationales Institut der Gesundheit)
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/

Studie 2

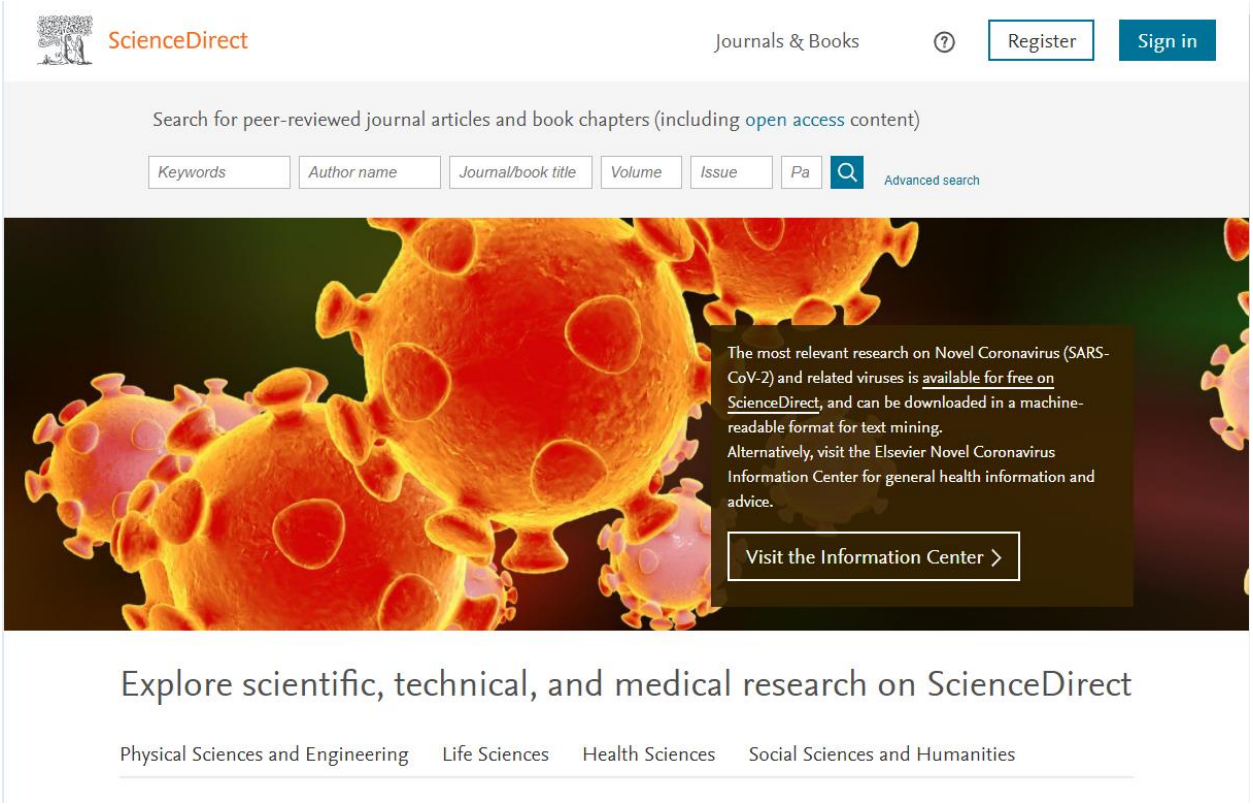
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3335060/pdf/pone.0035421.pdf





Homepage

https://www.sciencedirect.com



Schlussbemerkungen:

- Die Übersetzungen wurden nach bestem Wissen gemacht. Durch Angabe der Quellen ist jederzeit eine eigene Prüfung möglich.
- Die Angaben zu angeführten Autoren beziehen sich nur auf die angesprochenen Textteile.

- Bei einem Medikament bekommen wir immer eine Packungsbeilage mit den Nebenwirkungen. Bei einer Impfstraße ist dies kaum möglich.
- Wenn ich merke, dass ich nach der ersten Tablette starke Nebenwirkungen habe, kann ich jederzeit aufhören. Bei der Impfung habe ich mindestens eine Hälfte schon bekommen.
- Vertrauen Sie Ihrem eigenem Denken und setzen Sie es ein. Die Dinge sollten logisch sein. Wenn Denken und Gefühl anspringen, ist meistens etwas dran.
- Es ist für viele in unserer Gesellschaft nicht vorstellbar, dass die Herrschenden sich nicht um uns sorgen. Nur - wie viele Könige, Diktatoren, Präsidenten von Großmächten, Mächtige haben sich jemals davor gescheut, Kriege zu führen oder Dinge zu machen, bei denen klar war, dass Menschen sterben oder Schaden erleiden? Und so manches ist aus Unwissenheit geschehen.
- Die meisten Menschen suchen laut dem Philosophen Karl Jaspers nicht die Wahrheit, sondern nach einem Halt. Wer nach Halt sucht, ist manipulierbar. Hab keine Angst!
- Jeder Mensch hat die freie Entscheidung, sich impfen oder nicht impfen zu lassen. Er sollte dies aber nach einer gründlichen Information tun.