

KOMMENTAR ZUM INTERVIEW VON HERRN PROF. CICHUTEK IN DER BERLINER ZEITUNG AM 2.9.2022 [1]

KONTEXT

Seit Januar 2022 bemühen wir, die fünf Unterzeichner, uns von der Herstellerfirma BioNTech und vom Paul-Ehrlich-Institut Informationen zu Eigenschaften, zur Qualitätskontrolle und zur möglichen Toxizität der Covid-Impfstoffe zu erhalten. Die Herstellerfirma hat zwar nicht uns, aber der Berliner Zeitung (BZ) einmal kurz und oberflächlich geantwortet (BZ vom 28. Januar 2022). Das PEI hat uns per Bescheid mitgeteilt (datiert auf den 27. Juli 2022), dass es die meisten unserer Fragen nicht beantworten will. Nun wurde der Präsident des PEI, Herr Professor Klaus Cichutek, von der BZ auch zu unseren Fragen interviewt.

Wir halten es für einen Skandal, dass unsere Fragen nicht umgehend und vollständig vom PEI beantwortet werden, unabhängig von der separaten Kommunikation mit der BZ. Es handelt sich um detaillierte Fragen zur Sicherheit von Comirnaty (BioNTech, Pfizer), deren Beantwortung von höchstem öffentlichem Interesse ist. Wir fordern das PEI daher erneut auf, unsere Fragen umgehend und vollständig zu beantworten. Wie nachfolgend erläutert, sind auch die Ausführungen von Professor Cichutek in der BZ nicht geeignet, unsere Fragen zu beantworten, sondern werfen umso mehr Fragen auf.

(1) FARBWahrnehmung

1.1 Exaktheit der Definition des Impfstoffs

Prof. Cichutek sagte: *„Ein Impfstoff wird nicht stillschweigend während der Anwendung angepasst. Die Zulassung ist an den exakt definierten Impfstoff geknüpft.“*

Leider ist diese exakte Definition nicht öffentlich bekannt. Wenn geleakte Dokumente [2] stimmen, sind die Toleranzen jedoch immens groß. Der pH-Wert zum Beispiel darf für diese höchst labilen molekularen Gebilde um eine Einheit variieren. Dieser Toleranzbereich ist von Dr. W. vom PEI in einer Anhörung vor dem Bundesverwaltungsgericht bestätigt worden. Ebenso darf der Gehalt an aktivem Wirkstoff (mRNA) von Impfung zu Impfung um über einen Faktor 3,7 variieren (Berechnung nach den Angaben in Tab. P.5-1 in [2]). Deshalb fragen wir das PEI: Können Sie dies bestätigen, d.h kann der Gehalt an aktiver mRNA in Comirnaty im Extremfall von Impfung zu Impfung unter Einhaltung der Qualitätsvorgaben um bis zu einem Faktor 3,7 variieren?

Hinzu kommt die Variation der Menge an Spike-Protein, die pro verabreichtem mRNA-Molekül im Körper der geimpften Personen produziert wird. Und es ist wohl das Spike-Protein, welches als eigentlich wirksame Substanz im Sinne einer Impfung anzusehen ist. Es drängt sich uns die Frage auf: Gibt es zum Variationsbereich der nach der Impfung im Patienten gebildeten Gesamtmenge an Spike-Proteinmolekülen quantitative Untersuchungsergebnisse? Gibt es ferner Daten zum zeitlichen Verlauf der Proteinbildung nach der Impfung? Welcher Anteil der gebildeten Spike-Proteine trägt tatsächlich zur Bildung von Antikörpern bei?

Übrigens sind die Covid-Impfstoffe nicht „zugelassen“, sondern lediglich „bedingt zugelassen“.

¹ <https://www.berliner-zeitung.de/wirtschaft-verantwortung/paul-ehrlich-institut-praesident-beantwortet-fragen-zu-impf-nebenwirkungen-li.262815>

² Rapporteur's Rolling Review assessment report, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), COVID-19 mRNA Vaccine BioNTech, BNT162b2, 5'capped mRNA encoding full length SARS-CoV-2 Spike protein, Procedure No. EMEA/H/C/005735/RR, Applicant: BioNTech Manufacturing GmbH, 19.11.2020

1.2 Partikelbildung

Prof. Cichutek sagte: *„Untersucht werden im Rahmen der Chargenprüfung nicht nur die Kolorierung, sondern u.a. auch eine (unerwünschte) Partikelbildung. Diese Untersuchung ist ebenfalls in der European Pharmacopoeia festgelegt: „2.9.20. Particulate contamination: visible particles“.“*

Hier ist dem PEI ein Fehler unterlaufen: Das PEI verwies in seiner Antwort an uns vom 25. Mai 2022 auf zwei Monographien der Europäischen Pharmakopöe (Edition 10.8):

2.2.2: *Degree of Coloration of Liquids*

2.9.22: *Softening time determination of lipophilic suppositories*

Dass das PEI sich bei letzterer Referenz vertan hatte, war offensichtlich, da diese Referenz nichts zum Thema beiträgt. Wir freuen uns, dass durch dieses Interview der Fehler nun korrigiert wurde. Wieso aber wird lediglich auf Anwesenheit von sichtbaren Partikeln nicht aber von "sub-visible" Partikeln entsprechend Eur. Ph. 10.8 Monographie 2.9.19 geprüft, denn die Teilchengröße ist doch für die Wirksamkeit der Impfstoffe wesentlich? Könnten die Verunreinigungen im „sub-visible“ Bereich in einem Impfstoff nicht doch ein Risiko darstellen?

1.3 Größe der Nanopartikel

Prof. Cichutek sagte: *Getestet wird die „Encapsulation“, also das Verhältnis von freier zu in Lipidpartikel verpackter mRNA. Außerdem wird die Größe der Impfstoffpartikel (LNP) gemessen. Sie liegt im vorgegebenen Bereich von 40 bis 120 nm (bisher bei keiner Charge eine Ausnahme). Wie der Impfstoff (farblich) auszusehen hat, ist in der Produktinformation beschrieben – eine grau-weiße Dispersion (siehe Antwort auf Frage 15). Dies wird ebenfalls bei der Chargenprüfung überprüft.*

Die Partikelgröße erscheint uns für die Verteilung des Wirkstoffs im Körper und deren Aufnahme in Körperzellen und somit für die Wirksamkeit und Sicherheit der Impfung erheblich zu sein. Bezieht sich die Angabe des Größenbereichs auf die mittlere Teilchengröße oder müssen alle Teilchen in dem angegebenen Größenbereich liegen? In der Praxis ist das ein enormer Unterschied. Wenn es sich um Mittelwerte handelt, beziehen diese sich auf die Massen-, Volumen- oder Anzahlverteilung der Teilchen oder werden methodenspezifische Größenangaben wie sie z.B. bei dynamischer Lichtstreuung üblich sind verwendet, wenn ja welche genau? Gibt es Erkenntnisse über die erwartbare erhebliche Abhängigkeit der Wirksamkeit bzw. von Nebenwirkungen des Impfstoffs von der Größe der LNPs?

Wenn Prof. Cichutek angibt, dass die Größe der Lipid-Nanopartikel in einem Bereich von 40 – 120 nm liegt, verweisen wir auf Ausführungen des Bayerischen Landesamtes für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit [3]. Dort wird ausgeführt, dass in der Größenordnung **unter ca. 100 nm** physikalische und chemische wesentliche Eigenschaften der Nanopartikel wie Löslichkeit, Farbe, Transparenz und Leitfähigkeit verändert sein können. Auch die Aufnahme in den Körper und die Mobilität im Körper ist bei kleineren Partikeln erhöht, was zur Folge haben kann, dass die Blut-Hirn-Schranke überwunden wird. Wenn gerade die Größe unter 100 nm offensichtlich entscheidend für die Eigenschaften der LNP sind, wie kommt es, dass die Größe zwischen 40 und 120 nm variieren darf? Kann bei dieser Varianz überhaupt eine homogene Wirkung der Arzneimittel angenommen werden? Variieren die Nebenwirkungen je nachdem, ob eine Charge Nanopartikel von einer Größe bis 100 nm oder darüber aufweist?

Es ist darüber hinaus bekannt, dass die Grenzfläche von Nanopartikeln zum Dispersionsmittel ihre Verteilung im Körper wesentlich beeinflusst. Wird die Grenzfläche der in den Injektionen enthaltenen Nanopartikel überprüft?

1.4 Impfstoff bei Verfärbung nicht verwenden

Prof. Cichutek sagte: *„Vor dem Verdünnen kann die aufgetaute Dispersion weiße bis grauweiße, undurchsichtige, amorphe Partikel enthalten; sowie: Der verdünnte Impfstoff sollte als grauweiße*

³ https://www.nanowissen.bayern.de/nanowissen/mit_nano_sicher_umgehen/partikel/index.htm

Dispersion ohne sichtbare Partikel vorliegen. Verwenden Sie nicht den verdünnten Impfstoff, wenn Partikel oder Verfärbungen vorhanden sind.“ sowie: „Zu dieser Frage haben die Professoren die entsprechende Passage aus dem Europäischen Arzneibuch (European Pharmacopoeia) erhalten. Diese hier vollständig wiederzugeben sprengt den Rahmen. Eine Kopie der Vorschrift „2.2.2. Degree of coloration of liquids “ aus der "European Pharmacopoeia 10.5 erhalten Sie zusätzlich zu diesen Antworten.“

Verwirrend ist, dass wir bei jeder Nachfrage andere Antworten zum farblichen Eindruck der Dispersion von BioNTech bzw. vom PEI erhalten. Beobachtet wird unter normalen natürlichen Lichtbedingungen u.a. eine rötliche Farbe im Durchlicht und eine bläuliche Farbe unter Auflichtbedingungen (Rückstreuung). Diese Farbeindrücke sind aus physikalischer Sicht verständlich (Rayleigh-Streuung), erlauben aber keine sichere Bewertung des Zustands des Impfstoffs im ärztlichen Alltag. Auf dieser Grundlage müssten unseres Erachtens die Ärzte bei strikter Anwendung Ihrer bisherigen Empfehlungen alle Impfstoffe vor der Anwendung verwerfen. Auch der bloße Verweis auf die Arzneibuchmonographie 2.2.2. ist hier wenig hilfreich. Gibt das PEI einen Winkel relativ zum Lichteinfall für die Betrachtung der Probe vor? Hat das PEI gedruckte Farbkarten als Grenzmuster? Falls ja: Wie bekommt das PEI den Rayleigh-Streueffekt in die Farbkarten? Welches ganz konkrete Vorgehen schlagen Sie den Ärzten vor?

(2) QUALITÄTSKONTROLLE

2.1 Zulassungsverfahren

Prof. Cichutek sagte: *„Die Sicherheit und Verträglichkeit von Impfstoffen wird bereits im Rahmen der Zulassung intensiv untersucht.“*

Wie Analysen von Fraiman et al. [4] zeigen, liegt der Schaden der mRNA-Injektionen deutlich über deren Nutzen. Im Vergleich zu anderen Impfstoffen sind die Nebenwirkungen und Impfschäden der Covid-19 Impfstoffe auch um Größenordnungen höher, wie z.B. aus der VAERS-Datenbank eindeutig hervorgeht, bei der 94-99% der gemeldeten Nebenwirkungen auf die Covid-19 Impfstoffe zurückzuführen sind [5].

Aus den Beurteilungsberichten [6] geht hervor, dass diese Substanzen eben nicht zufriedenstellend beurteilt wurden. Die EMA hat ihre Beanstandungen zur Qualität in Hauptbedingungen, Unterbedingungen und „Empfehlungen für die weitere Qualitätsentwicklung“ aufgeteilt. Insgesamt waren es bei Comirnaty 52 (!) und bei Spikevax 130 (!) dokumentierte Unzulänglichkeiten in der Qualität.

Dabei sind zahlreiche Aspekte gar nicht geprüft worden: bei der Präklinik fehlten beispielsweise Prüfungen zur sekundären Pharmakodynamik, Sicherheitspharmakologie, Genotoxizität, Karzinogenität und zur Mutagenität. In den klinischen Studien wurden sowohl bei Comirnaty als auch bei Spikevax die Placebogruppen kurze Zeit nach Zulassungserteilung aufgelöst, indem den Teilnehmern die Impfungen auf Wunsch verabreicht wurden. Wurden bzw. werden die von der EMA geforderten „placebo-kontrollierten“ Studien durchgeführt bzw. sind sie in Planung? Wie genau werden diese Studien nun durchgeführt?

⁴ Joseph Fraiman, Juan Erviti, Mark Jones, Sander Greenland, Patrick Whelan, Robert M. Kaplan, Peter Doshi (2022) Vaccines, online. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2022.08.036>

⁵ S. Seneff, G. Nigh, A. M. Kyriakopoulos, P. A. McCullough, Food and Chemical Toxicology, 164 (2022) 113008.

⁶ https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/comirnaty-epar-public-assessment-report_en.pdf, https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/spikevax-previously-covid-19-vaccine-moderna-epar-public-assessment-report_en.pdf

2.2 Überwachung im Rahmen der Pharmakovigilanz

Prof. Cichutek sagte: *„Sind die Impfstoffe dann zugelassen und auf dem Markt, werden Sicherheit und Verträglichkeit – wie auch bei allen anderen Arzneimitteln – im Rahmen der so genannten Pharmakovigilanz fortlaufend überwacht und bewertet.“*

Das ist in der Tat die korrekte Beschreibung der Pflicht des PEI. In der Verhandlung beim Bundesverwaltungsgericht am 7. und 8.6.2022 wurde offensichtlich, dass das PEI dieser Pflicht nicht nachkommt. So stellte das Gericht z.B. fest, dass das PEI seiner gesetzlichen Pflicht, die Daten der Krankenkassen in die Bewertung aufzunehmen, nicht nachgekommen ist. Sind die vor dem BVerwG durch das PEI eingeräumten Computerprobleme bei Erfassung und Auswertung inzwischen behoben?

2.3 Meldesystem für Verdachtsfälle

Prof. Cichutek sagte: *„Das Paul-Ehrlich-Institut erhält Verdachtsfallmeldungen auf Impfnebenwirkungen und Impfkomplicationen verpflichtend von Ärztinnen und Ärzten und den Zulassungsinhabern, aber auch aus verschiedenen anderen Quellen und auf verschiedenen Wegen. ... Für Verdachtsfälle schwerwiegender Nebenwirkungen lag die Melderate für alle COVID-19-Impfstoffe bei 0,2 Verdachtsfallmeldungen / 1000 Impfungen (Impfdosen). ... Die schwerwiegenden Nebenwirkungen der COVID-19-Impfstoffe sind in der Tat sehr selten, weniger als 10 Fälle per 100.000 Impfungen.“*

Ärzte berichten, dass sie keine Zeit zum Ausfüllen dieses Formulars haben. Auch Daten der Krankenkassen zeigen eine erhebliche Untererfassung beim PEI. Das Underreporting wurde auch vom Bundesverwaltungsgericht nach der mündlichen Verhandlung am 6. und 7.7.2022 festgestellt und ist mittlerweile auch medienbekannt. Auch der Sachverständige des PEI machte vor dem Bundesverwaltungsgericht die Aussage, dass selbst das PEI intern mit einem Underreporting von 50 Prozent rechnet. Hat das PEI hier mittlerweile sein Vorgehen korrigiert? Wenn ja: Wie genau wird nun verfahren? Muss das PEI seinem gesetzlichen Auftrag entsprechend nicht an der Ermittlung der tatsächlichen Impfrisiken interessiert sein?

Wieso werden im selben Interview unterschiedliche Zahlen genannt? Oben heißt es, 2 von 10.000 Impfungen führen zu einem Verdachtsfall, unten hingegen ist es nur 1 von 10.000. Neben einer vermutlich erheblichen Untererfassung ist auch die alleinige Feststellung von Mittelwerten problematisch. So ist z.B. für junge Männer (12-24 Jahre) das Risiko alleine für eine Myo- oder Prikarditis bei vollständiger Impfung (Erst- und Zweitimpfung) mit Comirnaty bereits größer als 2:10.000. [7]. Warum wird das Risiko nur pro Impfung berichtet, und nicht auch pro Person? Bei einer dreifach geimpften Person ist das Risiko in Wirklichkeit um das dreifache erhöht.

2.4 Fehlerhafte Observed-versus-Expected-Analyse

Prof. Cichutek sagte: *„Dem Paul-Ehrlich-Institut sind die Argumente, die in diesem Artikel dargelegt werden, bekannt und sie sind falsch. Die Observed-versus-Expected-Analyse (OvE-Analyse) ist eine in der Pharmakovigilanz international anerkannte Methode zur Risikosignaldetektion, auf deren Stärken und Limitationen im Methodenteil der periodischen Sicherheitsberichte des Paul-Ehrlich-Instituts zu den in Deutschland eingesetzten COVID-19-Impfstoffen hingewiesen wird. Die Methode, die das Paul-Ehrlich-Institut verwendet, wurde dabei bereits vor Jahren in einem Peer-Review-Journal publiziert. Aus Sicht des Paul-Ehrlich-Instituts beurteilt die Gruppe, die in dem Artikel zitiert wird, die OvE-Methode und deren Ergebnisse nicht gründlich. So zeigen die Ergebnisse, dass sich die Schlussfolgerung selbst bei einem erheblichen Underreporting nicht ändern würde. Zudem sollte nicht unerwähnt bleiben, dass das Paul-Ehrlich-Institut nicht nur solche Meldungen in seine Analysen*

S.H. Buchan et al., JAMA Network Open. 2022;5(6):e2218505.
doi:10.1001/jamanetworkopen.2022.18505
(<https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2793551>)

einbezieht, bei denen der Verdacht eines ursächlichen Zusammenhangs mit der Impfung nach Maßgaben des Infektionsschutzgesetzes (IfSG) vermutet wurde, sondern grundsätzlich alle Meldungen mit tödlichem Ausgang, also auch solche Meldungen, bei denen eine andere Todesursache nachgewiesen wurde“

Die OvE-Analyse des PEI ist offensichtlich fehlerhaft und folgt in Wirklichkeit nicht den methodischen Vorschriften in der einschlägigen Literatur. Fatalerweise führt dieser Fehler dazu, dass sich beispielsweise selbst bei einer extrem hohen Anzahl an gemeldeten impfbedingten Verdachtstodesfällen kein Warnsignal ergeben würde, und das PEI fälschlicherweise behaupten würde, dass die COVID-Impfstoffe sicher seien. Die Ausführungen von Prof. Cichutek verdecken diese Tatsache nur.

Bei einer OvE-Analyse wird geprüft, ob in einem bestimmten Zeitraum nach den Impfungen – zum Beispiel 30 Tage – mehr Personen verstorben sind (beobachtete Todesfälle), als eigentlich zu erwarten war (erwartete Todesfälle). Ist das der Fall, ergibt sich ein Warnsignal. Bei der Bestimmung der Anzahl der erwarteten Todesfälle werden dabei alle Todesfälle über alle Ursachen hinweg unabhängig von der konkreten Todesursache gezählt. Dementsprechend müssen bei der Bestimmung der Anzahl der beobachteten Todesfälle auch alle Todesfälle über alle Ursachen hinweg unabhängig von der konkreten Todesursache gezählt werden. Genau so steht es auch in der Grundlagenliteratur, nach der sich das PEI laut den PEI-Sicherheitsberichten richtet [8].

Es wäre unsinnig, bei den beobachteten Todesfällen nur die kleine Teilmenge von Todesfällen zu zählen, die mit Verdacht auf einen Impfungszusammenhang beim PEI gemeldet wurden, und diese Zahl mit der Gesamtanzahl an erwarteten Todesfällen über alle Todesursachen hinweg zu vergleichen. Denn dann ergäbe sich selbst dann kein Warnsignal, wenn ein Impfstoff so viele Todesfälle erzeugen würde, wie aufgrund aller anderen Todesursachen (Krebs, Herzkrankheiten, Schlaganfälle u.v.a.) zusammengenommen auftreten, und diese auch noch alle gemeldet werden würden.

Aber genau diesen methodischen Fehler macht das PEI. Man kann das anhand des aktuellen Sicherheitsberichts vom 07.09.2022 illustrieren. Dort wird beispielsweise für die bis zum 30.6.2022 mit dem Comirnaty-Impfstoff geimpften Personen berechnet, dass im Zeitraum von 30 Tagen nach den Impfungen mit 138.077 Todesfällen unabhängig von den Impfungen zu rechnen ist. Diese Anzahl an erwarteten Todesfällen über alle Todesursachen hinweg wird dann mit der Anzahl der für den Comirnaty-Impfstoff gemeldeten impfbedingten Verdachtstodesfälle verglichen, welche bei 1.436 liegt. Und aus der Tatsache, dass die Zahl der gemeldeten Verdachtstodesfälle in Höhe von 1.436 nicht statistisch signifikant höher ist als die Zahl der über alle Todesursachen hinweg erwarteten Todesfälle in Höhe von 138.077, schließt das PEI, dass es kein Warnsignal gäbe. Dass sich bei einer solchen OvE-Analyse praktisch prinzipiell kein Warnsignal ergeben kann, ist augenscheinlich.

2.5 „Signal“ für ein Risiko durch den Impfstoff

Prof. Cichutek sagte: „Wird ein Signal, also ein Hinweis auf ein Risiko durch einen Impfstoff erkannt, erfolgt sowohl eine Bewertung durch die Expertinnen und Experten des Paul-Ehrlich-Instituts ...“

Wie die vorherigen Ausführungen aufzeigen, werden die Anforderungen an ein „Signal“ vom PEI aufgrund der verwendeten OvE-Analyse so hoch angesetzt, dass selbst bei gemeldeten impfbedingten Verdachtstodesfällen in sechsstelliger Höhe noch kein Signal ausgelöst werden würde. Dies wurde auch im Zuge der Verhandlung vor dem Bundesverwaltungsgericht explizit bestätigt. Auf die Frage *„Ist es korrekt, dass das PEI selbst bei 75.000 gemeldeten Todesfällen mit Verdacht auf einen Impfungszusammenhang [diese Zahl bezog sich auf den Sicherheitsbericht vom 19.8.2021] behaupten würde, dass der Impfstoff sicher sei?“* antwortete die geladene

⁸ Mahaux O et al.: Pharmacoepidemiological considerations in observed-to-expected analyses for vaccines. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2016 Feb;25(2):215-22250

Sachverständige Dr. O. vom PEI: *"Das ist korrekt." Auf Nachfrage der RichterIn, ob inzwischen die für ein Warnsignal zu übertreffende Schwelle im sechsstelligen Bereich liegen würde, wurde auch das von Dr. O. bestätigt.* Es ist offensichtlich, dass das vom PEI verwendete Warnsignal nicht einmal geeignet ist, vor flächendeckend auftretenden Nebenwirkungen von katastrophalem Ausmaß zu warnen. Mit welcher Begründung wird diese Praxis nicht umgehend geändert?

2.6 Verantwortliches Personal im PEI

Prof. Cichutek sagte: *„Die Dateneingabe im Paul-Ehrlich-Institut erfolgt durch medizinisch geschultes Personal, um beispielsweise unplausible Meldungen (Fake-Meldungen) erkennen zu können. ... Oft werden die meldenden Ärztinnen und Ärzte zur genaueren Abklärung der Reaktion kontaktiert, wenn Informationen zur Bewertung fehlen, sofern die meldende Person Kontaktinformationen in der Meldung vermerkt hat.“*

Herr Dr. M vom PEI hat in der Verhandlung vor dem Bundesverwaltungsgericht angegeben, dass das PEI insgesamt 13 Mitarbeiter für die Erfassung der Impfkomplicationen beschäftigt. Dabei handele es sich oftmals um Werkstudenten. Ist es realistisch, dass dieses kleine Team die Flut von Meldungen kompetent bearbeiten kann? Wie wird also sichergestellt, dass ausreichende Kapazitäten mit hinreichender medizinischer Expertise für die Bewertung der eingehenden Meldungen zur Verfügung stehen?

2.7 Sicherheitsberichte des PEI

Prof. Cichutek sagte: *„Gibt es Hinweise auf Risikosignale, informiert das Paul-Ehrlich-Institut darüber und über den Fortgang der Bewertung bzw. die Entscheidung der EU-Kommission in seinen periodisch erscheinenden Sicherheitsberichten über „Verdachtsfallmeldungen von Impfnebenwirkungen und Impfkomplicationen mit den zugelassenen COVID-19-Impfstoffen“.*

Wieso erscheinen diese Sicherheitsberichte eben nicht periodisch, sondern in immer größeren zeitlichen Abständen?

2.8 Übersterblichkeit

Prof. Cichutek sagte: *„dass die mRNA-COVID-19-Impfstoffe wie alle zugelassenen COVID-19-impfstoffe ein günstiges Nutzen-Risiko-Verhältnis aufweisen und alle zugelassenen COVID-19-Impfstoffe einen großen Anteil daran haben, dass schwere Krankheitsverläufe und Todesfälle aufgrund von COVID-19 abgenommen haben.“*

Fakt ist, dass die Übersterblichkeit im Jahre 2021 zugenommen hat [9]. Die Rolle der Impfung dabei muss geklärt werden. Ist es nicht ebenso die Aufgabe des PEI weitere Risikosignale wie z.B. die Anzahl der Krebsleiden, der Herzkreislauferkrankungen, der psychischen Erkrankungen, der Rückgang der Geburtenrate [10] in Betracht zu ziehen und genau auszuwerten?

2.9 Ablehnung einer Impfstoff-Charge

Prof. Cichutek sagte: *Weder bei der experimentellen Prüfung durch das Paul-Ehrlich-Institut oder eines der anderen Prüflabors in den Mitgliedstaaten, die im OMCL-Netzwerk zusammengeschlossen sind, gab es bisher Ergebnisse, die zu einer Ablehnung der Chargenfreigabe eines COVID-19-impfstoffs in Deutschland führten.*

⁹ <https://lakaruppropet.se/public-health-agency-reporting-has-distorted-mortality-rates-for-the-unvaccinated-and-vaccinated/>

¹⁰ expose-news.com/2022/06/04/athlete-deaths-18x-higher-than-expected; Stéphane Le Vu et al. (2022) Nature Communications 13:3633, <https://doi.org/10.1038/s41467-022-31401-5>, Øystein Karlstad et al. JAMA Cardiol. doi:10.1001/jamacardio.2022.0583

https://www.aetheia-scimed.ch/de/document/geburtenrueckgang-in-den-schweizer-kantonen_13-08-2022/

<https://www.theepochtimes.com/adults-aged-35-44-died-at-tw...hUmFvSXDChjilG6Mn8lRap9qA1b5z%2F4g6l%2FA9SPM%2Bb4Xg%3D%3D>

Dr. W, beim PEI für die Chargenprüfung zuständig, sagte vor dem Bundesverwaltungsgericht aus, dass nur diese vier Untersuchungen durchgeführt würden: (i) Farbeindruck, (ii) pH-Wert, (iii) Identität und (iv) Integrität der mRNA. Wieso werden für ein solch komplexes Arzneimittel lediglich diese ganz rudimentären Aspekte der Arzneimittelqualität geprüft?

2.10 Probenauswahl

Prof. Cichutek sagte: *„Der jeweilige Hersteller sendet zufällig ausgewählte Impfstoffproben aus der laufenden Produktions-Charge an das experimentell prüfende OMCL-Labor, beispielsweise das Paul-Ehrlich-Institut.“*

Wir erachten es als unerlässlich, dass regelmäßig unangekündigte Stichproben aus der laufenden Impfstoffproduktion von den Aufsichtsbehörden bei den Herstellern ausgewählt und anschließend alle für Wirkung und Nebenwirkungen relevanten Parameter des Arzneimittels untersucht werden. Die Freigabeprotokolle mit allen relevanten Angaben sollten zumindest für Fachkreise einsehbar sein.

2.11 Gute Herstellungspraxis, GMP

Prof. Cichutek sagte: *„Die Zulassung eines Impfstoffs setzt, ebenso wie die klinische Prüfung, die Herstellung nach den strengen Vorgaben der Guten Herstellungspraxis GMP („Good Manufacturing Practice“), eine Inspektion und eine behördliche Herstellungserlaubnis nach Inspektion voraus. ... Da die Herstellung nach den Vorgaben der Guten Herstellungspraxis (Good Manufacturing Practice, GMP) erfolgt, was behördlich überprüft wird, sollten Verunreinigungen im Produktionsprozess grundsätzlich ausgeschlossen werden bzw. ggf. unter einer erlaubten Höchstmenge liegen.“*

Die genaue Zusammensetzung der Impfstoffe inkl. der erlaubten Variationsbreite der Konzentrationen der Einzelkomponenten und der Höchstmengen von etwaig erlaubten Verunreinigungen, sollte zumindest Fachkreisen zugänglich gemacht werden. Auch sollten diese Konzentrationen für alle Inhaltsstoffe zur routinemäßigen behördlichen Stichprobenkontrolle der Impfstoffe gehören. Wie sind die strengen Vorgaben der GMP mit den erlaubten erheblichen Variationen in der Konzentration der aktiven mRNA (s. 1.1) vereinbar? Wieso vertraut das PEI darauf, dass die Wirkung von Comirnaty bei jeder Impfung ausreichend ist, auch wenn die Menge des aktiven Arzneistoffs derart starken Schwankungen unterliegen kann? Wie wird sichergestellt, dass eine Impfdosis nicht zu wenig und eine andere nicht zu stark wirkt und dass auch die Nebenwirkungen bei zu hoher Dosierung nicht maßgeblich ansteigen?

Ein Medikament, bei dem die Wirkstoffmenge um einen Faktor 3.7 schwanken darf, sollte unserer Meinung nach keine Zulassung erhalten, zumindest solange nicht gezeigt ist, dass diese Schwankungen für die gewünschte Wirkung und unerwünschte Nebenwirkungen unerheblich sind.

Die MedBVS (Medizinischer Bedarf Versorgungssicherstellungsverordnung) erlaubt Abweichungen von den strengen Vorgaben der GMP nach entsprechender Stellungnahme des PEI. Hat das PEI solche Stellungnahmen erstellt und falls ja, in Bezug auf die Ausnahme von welchen Vorschriften der Arzneimittel- und Wirkstoffherstellerverordnung wurde die Erlaubnis erteilt?

2.12 PEI prüft jede Charge

Prof. Cichutek sagte: *„Das Paul-Ehrlich-Institut prüft jede Charge von COVID-19-Impfstoffen, bevor sie in Deutschland in Verkehr gebracht wird. Wie oft das geschieht, hängt von der Produktion der Herstellungsstätten ab – je nach Standort sind die Abfüllmengen für eine produzierte Charge unterschiedlich.“*

„Das Paul-Ehrlich-Institut prüft jede Charge von COVID-19-Impfstoffen, bevor sie in Deutschland in Verkehr gebracht werden. Bei einigen Chargen inklusive der experimentellen Überprüfung – dann stellt das Paul-Ehrlich-Institut Zertifikate für die anderen Mitgliedstaaten aus. Es gibt aber auch andere OMCL, die die experimentelle Prüfung auch von Comirnaty-Chargen übernehmen und dann Zertifikate ausstellen. Die dann vom Paul-Ehrlich-Institut überprüft und akzeptiert werden.“

Hier widerspricht sich Prof. Cichutek, denn das PEI prüft nur einige Chargen, für das es selbst OMCL ist, und akzeptiert ansonsten die Freigaben der anderen OMCL. §32 Abs. 1 S. 3 AMG verpflichtet das PEI zur Freigabe, wenn ein anderes OMCL die Chargenprüfung durchgeführt hat. Unseres Wissens nach ist das PEI OMCL für Comirnaty, nicht aber für Spikevax. Prüft das PEI dann doch nicht die Proben, sondern lediglich die Zertifikate?

2.13 Bedeutung des pH-Werts

Prof. Cichutek sagte: *„Der Einwand bzgl. des pH-Wertes ist aus Sicht des Paul-Ehrlich-Instituts nicht nachvollziehbar. Ein pH-Bereich ist für Impfstoffe etabliert. Es liegen keine Hinweise darauf vor, dass dies für Comirnaty bzw. die enthaltenen LNPs Probleme verursachen könnte“*

Die Nanopartikel des neuartigen Impfstoffs sind außerordentlich instabil. Aus chemischer Sicht gibt es dabei eine Vielzahl von Problemstellungen. Veränderung des pH-Werts führt zu (De-)Protonierung von basischen Gruppen, verändert die Ladungs-Architektur und damit die Stabilität des Komplexes. Eine Veränderung des pH-Werts um eine Einheit verändert die Zahl der freien Wasserstoffionen (Oxoniumionen) um einen Faktor 10. Dr. W, der Chargen-Prüfer des PEI, sagte vor dem Bundesverwaltungsgericht aus, dass er die pH-Abhängigkeit der Stabilität des Impfstoffs nicht gemessen habe, obwohl dieses Experiment sehr naheliegend ist. Insofern ist es nachvollziehbar, dass es keine Hinweise auf „Probleme“ für Comirnaty oder die enthaltenen LNPs in Abhängigkeit von dem pH-Wertes gibt. Ist es nicht die Aufgabe des PEIs, das zu untersuchen bzw. eine derartige Studie vom Hersteller zu verlangen?

(3) TOXIZITÄT

3.1 Prüfung durch Zulassungsbehörden

Prof. Cichutek sagte: *„Wenn hier das allgemeine Datenblatt zu den Substanzen als allgemeine Laborchemikalien gemeint sein sollte, liegen dem Paul-Ehrlich-Institut keine Informationen zu einer Anpassung vor. Es ist grundsätzlich so, dass Substanzen, die in Arzneimitteln eingesetzt werden, in ihrer Verwendung auf die Eignung für den Menschen geprüft werden. Dies sowohl vom Hersteller als auch im Rahmen der Zulassung durch die zuständigen Zulassungsbehörden. Auch bei Comirnaty sind die entsprechenden Informationen Teil des Zulassungsdossiers. Grundsätzlich gilt, dass ein Impfstoff, der krebsauslösend wäre, keine Zulassung erhält.“*

Substanzen, auch Hilfsstoffe, die in Arzneimitteln eingesetzt werden, müssen also auf die Eignung für den Menschen geprüft werden. Welche Tests auf Genotoxizität und Kanzerogenität wurden bei den beiden Lipid-Hilfsstoffen ALC-0315 und ALC-0159 gemacht? Falls diese Tests nicht stattfanden, warum? Könnten Sie uns die Ergebnisse zukommen lassen, falls die Tests doch stattfanden?

3.2 Toxizität des Lipids ALC-0315

Prof. Cichutek sagte: *„Im öffentlichen Bewertungsbericht wird ausführlich über die Untersuchungen mit ALC-0315 berichtet. Dieser Bericht sowie nachfolgende Berichte, beispielsweise bei Indikationserweiterungen, sind frei verfügbar in der Rubrik „Assessment History“[5] des EPAR.“*

Wo sind die Daten zu Kanzerogenitätsuntersuchungen von ALC-0315 und ALC-0159? In dem Bericht heißt es, dass keine Genotoxizität untersucht wurde und dass insbesondere zu den neuen Lipiden ALC-315 und ALC-159 keine Angaben vorliegen. Zitat: *“No genotoxicity studies have been provided. This is acceptable as the components of the vaccine formulation are lipids and RNA that are not expected to have genotoxic potential.*

The novel excipient ALC-0159 contains a potential acetamide moiety. Risk assessment performed by the Applicant indicates that the risk of genotoxicity relating to this excipient is very low based on literature data where acetamide genotoxicity is associated with high doses and chronic administration (21000 mg/kg/day). Since the amount of ALC-0159 excipient in the finished product

is low (50 µg/dose), its clearance is high and only two administrations of the product are recommended for humans, the genotoxicity risk is expected to be very low."

Im übrigen ist es schwer nachzuvollziehen, dass Substanzen, die für die Bindung an DNA und RNA optimiert wurden, nicht als potentiell genotoxisch betrachtet werden. Selbst auf den expliziten Hinweis auf das Sicherheitsdatenblatt von ALC-0315 mit dem Warnhinweis "may cause cancer" (ab dem 14.02.2022 gelöscht), behauptet Prof. Cichutek sinngemäß, dass alle eingesetzten Substanzen überprüft seien und dass "ein Impfstoff, der krebsauslösend wäre, keine Zulassung erhält." Aufgrund welcher Daten geht Prof. Cichutek davon aus, dass Comirnaty und insbesondere ALC-0315 und ALC-0159 nicht krebserregend sind?

3.3 Reste von DNA im Impfstoff

Prof. Cichutek sagte: *„Da die Herstellung nach den Vorgaben der Guten Herstellungspraxis (Good Manufacturing Practice, GMP) erfolgt, was behördlich überprüft wird, sollten Verunreinigungen im Produktionsprozess grundsätzlich ausgeschlossen werden bzw. ggf. unter einer erlaubten Höchstmenge liegen.“*

Wir würden gerne wissen, ob bei BioNTech in den Jahren 2021 und 2022 Inspektionen seitens der Überwachungsbehörden durchgeführt wurden.

3.4 Höchstwerte von DNA im Impfstoff

Prof. Cichutek sagte: *„Das in der Produktion eingesetzte DNA-Template wird nach erfolgter mRNA-Synthese enzymatisch (DNase I) abgebaut und zusätzlich werden potenzielle Restmengen bei der Freigabetestung quantifiziert und dürfen einen vorgegebenen Höchstwert nicht überschreiten.“*

Wir würden gerne wissen, wie hoch diese „Restmengen“ sein dürfen. Wie wurde der Höchstwert festgelegt? Gibt es Studien, aus denen sich ergibt, dass mögliche „Restmengen“ kein Gesundheitsrisiko darstellen?

3.5 Frage der BZ: Prüft das PEI die Zusammensetzung von verkürzter mRNA, welche Proteine dadurch codiert werden und welche Wirkung diese haben?

Prof. Cichutek sagte: *„Bei der Chargenprüfung von mRNA-Impfstoffen wird die Identität, die Menge und Konzentration sowie die Integrität, der im Impfstoff enthaltenen mRNA untersucht. Zusätzlich wird der Anteil der RNA bestimmt, der in Lipidpartikeln verpackt ist. Zudem wird das Aussehen des Impfstoffs geprüft. Kritische Qualitätsparameter sind Integrität und Identität der mRNA sowie die Größe der Lipidnanopartikel.“*

Leider wurde die gestellte Frage in keiner Weise beantwortet. Prüft nun das PEI die Zusammensetzung des Anteils der fehlerhaften mRNA und ob diese im Körper Proteine erzeugen können oder nicht? Wird ferner geprüft welche Wirkung diese Proteine haben?

3.6 Beimengung von RNA mit anderer Codierung

Prof. Cichutek sagte: *„Für die Beimengung von RNA mit anderer Codierung gibt es keine Hinweise und ist aufgrund der hohen Standardisierung und Qualitätssicherung des Herstellungsprozesses unwahrscheinlich. Zwar werden, um RNA spezifisch mittels RT-PCR nachzuweisen, sequenzspezifische Oligonukleotid-Primer eingesetzt. ... Falls RNA mit anderer Codierung vorhanden wäre, würde dies auf Kosten der mRNA-Menge pro Dosis und ggf. der Wirksamkeit gehen.“*

Die Qualität zwischen dem Produkt für die klinische Prüfung und dem Produkt der kommerziellen Herstellung wich erheblich voneinander ab. Aus den Bemerkungen zur Qualität ergibt sich, dass die Standardisierung und auch die Qualitätskontrolle zum Zeitpunkt der Zulassung noch nicht ausreichend waren. Es sind keine Dokumente veröffentlicht worden, anhand derer die Qualitätssicherung für die Öffentlichkeit nachvollziehbar wäre (fehlende Beurteilungsberichte zu der Erfüllung der Qualitätskriterien).

Welche Abschnitte der mRNA werden mit sequenzspezifischen Oligonukleotid-Primern geprüft?

Zudem erlauben die Spezifikationen eine Variabilität der Konzentration aktiver mRNA um einen Faktor 3,7. Das spricht nicht für einen hohen Grad an Standardisierung und Qualitätssicherung. Geht man z.B. im Extremfall davon aus, dass 49% der mRNA eine andere Codierung aufwiese, wäre der Impfstoff noch immer innerhalb der Toleranz und nicht zu beanstanden, aber die Hälfte des Wirkstoffes würde den Körper veranlassen andere Proteine als die Zielproteine mit unbekanntem Gefährdungspotential zu synthetisieren. Wie schließt das PEI aus, dass dieser Fall nicht eintritt?

Diesbezüglich erinnern wir daran, dass im ursprünglichen Beurteilungsbericht für Comirnaty im Hinblick auf die Besondere Bedingung SO 1, a) verlangt wurde, dass Charakterisierungsdaten für die gebildeten Proteine (außer dem beabsichtigten Spike-Protein) generiert und bewertet werden sollten. In SO 1 (c) wurde festgestellt, dass Abweichungen in Bezug auf das theoretisch errechnete Molekulargewicht von S1S2 bestehen. Es wurde angenommen, dass dies auf die Glykosilierung zurückzuführen ist und gefordert, dass eine enzymatische Deglykosilierung der gebildeten Proteine, gefolgt von einer Western Blot Analyse durchgeführt würde. Ob diese Bedingungen tatsächlich erfüllt wurden und welche Ergebnisse die auferlegten Untersuchungen erbrachten, ist der Öffentlichkeit mangels Veröffentlichung nicht bekannt. Leider sind die Beurteilungsberichte zu den Entscheidungen und die Bedingungen, die Auflagen für erledigt zu erklären, nicht bekannt. Könnten Sie uns die entsprechenden Informationen zur Verfügung stellen?

3.7 Kontakt zu Pathologen

Prof. Cichutek sagte: *„Das Paul-Ehrlich-Institut steht in konkreten Einzelfällen in Kontakt mit Pathologen und erhält die Ergebnisse von Obduktionen spontan oder auf Anfrage.“*

Warum hat das PEI bis heute auf die Schreiben des Pathologen Prof. Burkhardt vom 16.3. und 24.3.2022 nicht geantwortet? Dieser hatte seine alarmierenden Ergebnisse spontan dem PEI zur Verfügung gestellt. Wurden Untersuchungen angestellt, die diese Ergebnisse prüfen? Wenn nicht, warum nicht?

Wenn das PEI doch mit Pathologen in Kontakt steht, welche Informationen teilen diese dem PEI mit? Gibt es Hinweise dieser Pathologen, die die Ergebnisse von Prof. Burkhardt bestätigen oder widerlegen?

3.8 Chargen-Freigabe

Prof. Cichutek sagte: *„Weder bei der experimentellen Prüfung durch das Paul-Ehrlich-Institut oder eines der anderen Prüflabors in den Mitgliedstaaten, die im OMCL-Netzwerk zusammengeschlossen sind, gab es bisher Ergebnisse, die zu einer Ablehnung der Chargenfreigabe eines COVID-19-Impfstoffs in Deutschland führten.“*

Das analytische Programm dieser Institute ist offenbar höchst eingeschränkt. Uns Chemie-Professoren haben uns bekannte europäische Laborleiter Daten gezeigt, die Verunreinigungen aufwiesen, die aber nicht mit den o.g. vier Methoden erkannt werden können. Wir können dem PEI nur dringend empfehlen, das analytische Programm auch auf die Detektion möglicher anorganischer und bio-organischer Verunreinigungen und insbesondere auch auf solche partikulären Verunreinigungen im Größenbereich $< 100 \mu\text{m}$ zu erweitern!

FAZIT

Wir sind sehr erfreut, dass Prof. Cichutek die grundlegenden Aufgaben des PEI darlegt. Seine umfangreichen Ausführungen beschreiben die Situation, wie sie sein sollte. Die Erläuterungen von Herrn Prof. Cichutek werfen aber leider mehr Fragen auf als sie beantworten.

Wir erwarten weiterhin eine fachlich fundierte Beantwortung unserer ans PEI gestellten Fragen sowie die Gewährung von Einsicht in die von uns spezifizierten Unterlagen.

Prof. Jörg Matysik, Leipzig (Kontakt)

Prof. Gerald Dyker, Bochum

Prof. Andreas Schnepf, Tübingen

Prof. Tobias Unruh, Erlangen

Prof. Martin Winkler, Winterthur

10. September 2022