



UNIVERSITÄT
LEIPZIG

Fakultät für Chemie und Mineralogie
Institut für Analytische Chemie
Prof. Dr. Jörg Matysik, Direktor
E-mail: joerg.matysik@uni-leipzig.de
Linnéstraße 3, 04103 Leipzig

An das
Paul-Ehrlich-Institut
Herrn Präsident Prof. Klaus Cichutek
Paul-Ehrlich-Str. 51-59
63225 Langen

Ihre Zeichen, Ihre Nachricht vom

Meine Zeichen, meine Nachricht vom

Telefon (0341)
97 36112

Telefax (0341)
97 36115

Leipzig,
11. Feb. 2022

Sorge zur Zulassung des BioNTech-Impfstoffs

Sehr geehrter Herr Präsident, sehr geehrter Herr Kollege Cichutek,
sehr geehrte Damen und Herren,

Ihr Institut ist zuständig für die Zulassung und Chargenfreigabe von Impfstoffen und biomedizinischen Arzneimitteln und trägt wesentlich zur Sicherheit dieser Arzneimittel in Deutschland bei. Wir, die Unterzeichner dieses Briefes, sind Professoren in den Bereichen Chemie und Physik an fünf deutschsprachigen Universitäten und schätzen Ihre wichtige Tätigkeit. Die Einhaltung des Nürnberger Kodex von 1946/47, einer fundamentalen Niederschrift des Menschenrechts, ist natürlich zentraler Teil Ihres Auftrags.

Wir, die Unterzeichner dieses öffentlichen Briefes, sind überzeugt, dass mRNA-basierte Arzneistoffe einen neuen und sehr vielversprechenden Weg etwa in der Krebsbehandlung eröffnen könnten. Forschung in dieser Richtung erscheint daher als durchaus sinnvoll. Der Einsatz entsprechender Arzneimittel darf aber nur erfolgen, wenn ihre Wirkungsvorteile im Verhältnis zu ihren Nachteilen auf Grundlage valider und hinreichend umfangreicher Studien nachgewiesen wurde.

Bezüglich Qualität und Sicherheit des neuartigen Impfstoffs Comirnaty der Firma BioNTech haben wir allerdings erhebliche Bedenken. So wird bereits vom Schütteln des Arzneimittels nach der vorgeschriebenen Verdünnung abgeraten und eine Verwendbarkeit nach der Verdünnung von maximal sechs Stunden angegeben. Das deutet unseres Erachtens auf eine wenig ausgereifte Formulierung des Arzneistoffs hin. Ärzte teilten uns mit, dass von dem Aspirieren, welches reflektiert, wo die Injektion im Körper stattfindet (Vene, Lymphbahn, Fettgewebe), abgeraten wurde.

Wir haben BioNTech zwei Briefe mit Fragen gesandt, die uns als Chemiker offensichtlich erscheinen. Beide Briefe wurden nicht direkt beantwortet, wir fanden lediglich eine kurze Erwiderung in der Berliner Zeitung auf den ersten Brief, die unsere Sorge allerdings weiter erhöhte. Auf der anderen Seite erhielten wir zahlreiche Nachrichten von Menschen, die über erhebliche Impfnebenwirkungen berichteten. Da Sie als Kontrollbehörde dem Corona-Impfstoff der Firma BioNTech erneut eine bedingte Zulassung erteilt haben, möchten wir Ihnen kollegial unsere außerordentlich große Sorge mitteilen, dass dieser neuartige Impfstoff möglicherweise NICHT zum Vorteil für die Gesundheit der Bevölkerung in Deutschland ist. Das gilt umso mehr für den Fall, dass es zur Umsetzung einer eingeschränkten oder allgemeinen Impfpflicht in Deutschland kommt.

Als Professoren in den Bereichen Chemie und Physik müssen wir auf die Klärung folgender Punkte drängen. Daher bitten wir dringend um Antworten:

1. Keine Monographie für ALC-0159 und ALC-0350 in der *Ph. Eur.*

(1.1) Für die Komponenten ALC-0159 und ALC-0315, die für die Herstellung der Lipid-Nanopartikel (LNP) verwendet werden, existieren unseres Wissens nach keine Einzelmonographien in der *Ph. Eur.* Anders ausgedrückt bedeutet das, dass es keine allgemeingültigen Standards für die pharmazeutische Verwendung dieser Substanzen bezüglich ihrer Eigenschaften, Anwendung, Anwendungsbereiche, Qualität und Qualitätsprüfungen gibt. Auch ein flächendeckender Einsatz von LNP in einem intramuskulär (IM) zu verabreichenden Arzneimittel bei gesunden Menschen ist neu. Wir verstehen, dass in Ausnahmesituationen, etwa bei schwer an Krebs erkrankten Patienten, der Einsatz derartiger neuer Medikamente gerechtfertigt sein kann. Für eine Behandlung weiterer Teile der gesunden Bevölkerung muss unseres Erachtens ein unumstößlicher Unbedenklichkeitsnachweis derartiger Arzneiformen vorliegen. Wir fragen daher: Welche relevanten Großstudien zur Unbedenklichkeit von LNP-Dispersionen nach IM Injektion bei gesunden Menschen existieren? Welche Unbedenklichkeitsnachweise liegen vor? Welche Standards müssen für den Einsatz der beiden oben genannten Lipide beim Impfstoff Comirnaty (BioNTech) nach gegenwärtigem Stand eingehalten werden? Könnten Sie uns diese Vorgaben bitte möglichst im Sinne vollständiger Arzneibuchmonographien zukommen lassen?

(1.2) Laut Sicherheitsdatenblatt von *Cayman Chemical Co.* ist zu ALC-0315 beschrieben, dass ALC-0315 sowohl Augen als auch Haut und Schleimhaut reizt. Weiterhin ist angegeben, dass die Substanz Krebs auslösen kann. Die Mitarbeiter in unseren chemischen Laboratorien würden wir mit Nachdruck auffordern, diese Substanz nur unter strenger Einhaltung geeigneter Sicherheitsmaßnahmen (u.a. Mund-Nase-Schutzmaske, Laborabzug, Handschuhe, Laborbrille) zu handhaben. Nun aber werden sie direkt in den Körper gespritzt! Auf welcher Datengrundlage haben Sie den Hilfsstoff ALC-0315 im Rahmen der bedingten Zulassung des mRNA Impfstoffs von BioNTech und damit für eine Zubereitung zur IM Injektion zugelassen? Gibt es Studien zur zeitabhängigen örtlichen Verteilung und einer möglichen lokalen Anreicherung der LNP nach der Injektion?

2. Qualitätssicherung

Auch wenn wir die wissenschaftliche Idee des versprochenen Impfstoffs sehr attraktiv finden, haben wir außerordentliche Bedenken bezüglich der Qualitätssicherung des auf den Markt gebrachten Produkts:

(i) Selbstverständlich werden von einem medizinischen Produkt mit völligem Recht höchste Qualitätsansprüche erwartet. Dem haben Sie selbstverständlich auch stets Rechnung getragen. Dafür sei Ihnen von uns als Bürgern herzlich gedankt!

Wäre es aber angesichts der neuartigen mRNA Impfstoffe möglich, eine transparente Kommunikation der Qualitätssicherung für die breite Bevölkerung aber auch für interessierte Fachleute und Spezialisten zur Verfügung zu stellen. Wir bitten Sie daher als deutsche Bürger aber auch als Chemiker und Spezialisten für analytische Messmethoden darum, die chargenbezogenen Prüfungen, Methoden, SOPs (*standard operation procedures*, d.h. die Anweisungen für die laborpraktische Überprüfung) und Akzeptanzintervalle für die Prüfparameter zur Qualitätssicherung an einer öffentlich einsehbaren Stelle bereitzustellen? Es wäre hilfreich neben einem für die Allgemeinheit leicht verständlichen Überblick auch alle notwendigen Details zur Analytik für Spezialisten anzugeben oder zumindest auf Anfrage zur Verfügung zu stellen.

Sehr hilfreich wären klar kommunizierte Antworten auf Fragen wie: Wie wird die Konzentration an mRNA-Wirkstoff in den einzelnen Chargen kontrolliert und wie die Konzentration an Wirkstoff in den LNP im Verhältnis zu derjenigen außerhalb der Partikel? Welche Methoden werden zur jeweiligen Konzentrationsbestimmung der mRNA, die sich ja lediglich im nanomolaren Bereich bewegt, verwendet? Welches sind die Toleranzbereiche der beiden genannten mRNA Konzentrationen für die Freigabe einer Charge? Hier möchten wir Sie freundlich, aber nachdrücklich um eingehende kollegiale Information bitten. Könnten Sie uns den vollständigen aktuellen „*Rapporteur's Rolling Review assessment report*“ inkl. ASMF zur Verfügung stellen?

(ii) Wir, Professoren mit ausgewiesener Expertise im chemisch-analytischen Bereich, fragen uns, wie eine hinreichende Sicherheit bezüglich der Wirkung und eine Minimierung der Nebenwirkungen einer augenscheinlich recht instabilen Formulierung durch ein Qualitätssicherungsverfahren

sichergestellt werden kann. Daher müssen wir Sie dringend auffordern, uns und der Öffentlichkeit das Verfahren und die Maßstäbe der Qualitätssicherung offenzulegen! Bitte senden Sie uns das vollständige Protokoll zur Qualitätskontrolle!

(iii) In der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels ist Folgendes zu lesen: „der Impfstoff ist eine weiße bis grauweiße Dispersion“. Wir fragten BioNTech, ob der Grauton auf Verunreinigungen zurückzuführen sei. Firma BioNTech teilte uns mit, die Substanz habe keinen Grauton, sondern sei „gebrochenes weiß bis cremeweiß“. Hier werden offenbar die impfenden Ärzte auf nachlässige und geradezu verantwortungslose Weise fehlinformiert. Der Farbton (nur durch Streuung des Lichts hervorgerufen, sofern keine weiteren farbigen Verunreinigungen vorliegen) ist ein Parameter, der mit der Partikelgröße korreliert und daher auch den Zustand der Dispersion widerspiegelt. Firma BioNTech ließ uns über die Berliner Zeitung wissen, dass „nicht alle der verwendeten Inhaltsstoffe farblos“ sind. Wir können jedoch in der angegebenen Mischung keine Komponente erkennen, für die wir eine Eigenfarbe erwarten würden. Wir möchten Sie bitten, uns neben geeigneten optischen Spektren zur verlässlichen Charakterisierung der Farbigkeit und Streustärke der Dispersion auch die Methoden zur Bestimmung von Identität und Menge von Verunreinigung zur Verfügung zu stellen, damit wir die Ursache der unterschiedlichen Farbeindrücke beurteilen können.

(iv) Gibt es neben der Qualitätssicherung in der produzierenden Firma eine weitere unabhängige Kontrollbehörde, die die Qualität der einzelnen Chargen überprüft? Übernehmen Sie diese Kontrolle? Gibt es eine weitere unabhängige prüfende Institution? Finden diese Kontrollen nur anhand der Sichtung der Prüfberichte statt oder werden für jede Charge auch vollständige Analysen zufälliger Stichproben durchgeführt?

(v) Bezüglich der Zusatzstoffe ALC-0159 und ALC-0315 wurden im Rahmen der bedingten Zulassung des COVID-19-Impfstoffs von Ihnen besondere Verpflichtungen (*specific obligations*) ausgesprochen. Diese wurden auch bei der Beantragung der jährlichen Verlängerung (*Procedure no.: EMEA/H/C/005735/R/0046*) der bedingten Zulassung noch als andauernd (*ongoing*) beschrieben. Einem Artikel der Berliner Zeitung vom (<https://www.berliner-zeitung.de/welt-nationen/biontech-keine-chargenspezifischen-nebenwirkungen-bekannt-li.209996>) ist zu entnehmen, dass BioNTech behauptet, alle Auflagen bereits erfüllt zu haben. Könnten Sie uns bitte die Richtigkeit dieser Behauptung von BioNTech bestätigen?

3. Nebenwirkungen

(i) Wir haben außerdem mit großer Sorge zur Kenntnis genommen, dass laut Ihrer Datenbank (letzter Berichtszeitraum 27.12.2020 bis 30.11.2020) sowie der amerikanischen VAERS-Datenbank (*Vaccine Adverse Event Reporting System*) eine erhebliche Anzahl teils schwerer Nebenwirkungen der neuen mRNA Impfstoffe dokumentiert wurde, unter anderem die Bildung von Thrombosen sowie das Auftreten von Myokarditis, um nur zwei Beispiele zu benennen. Wir erhielten dazu zahlreiche Zuschriften, auch aus dem Ausland (u.a. auch: Hautausschlag, Gelenkbeschwerden, Autoimmunkrankheiten). Gibt es hier Bestrebungen von Ihrer Seite, die Ursachen der Nebenwirkungen zu untersuchen? Dazu möchten wir Sie freundlich bitten, uns über die geplanten und laufenden Untersuchungen zu informieren. Hier besteht offensichtlich ein erheblicher Handlungsbedarf, um die Sicherheit und Qualität der neuen mRNA-Impfstoffe zu erhöhen.

(ii) Einige Nebenwirkungen, die nichts mit dem für Impfung wünschenswerten Schema, sondern schlicht mit den chemischen Eigenschaften der Substanzen zu tun haben, treten schnell nach der Impfung auf und zwar deutlich schneller als man das erwarten würde, wenn dies mit der Bildung des Spike-Proteins zusammenhinge. Hier käme u.a. eine toxische oder allergische Reaktion in Frage, was durch weiterführende Untersuchungen zu den Inhaltsstoffen eingegrenzt werden könnte. Sind solche Untersuchungen im Gange oder geplant? Von der Firma BioNTech haben wir dazu bedauernswerterweise KEINE Information erhalten.

(iii) Es gibt eine wachsende Zahl von Berichten, dass die Nebenwirkungen mit den Chargennummern korreliert sind (z.B. Internet-Seite „*how bad is my batch*“). Auch uns haben zahlreiche Ärzte und Patienten ihre Not hinsichtlich der Häufung von Nebenwirkungen berichtet. Wie lässt sich dieser Umstand, falls richtig, erklären, was unterscheidet diese Chargen von den anderen und sind Bestrebungen im Gange diesen wichtigen Aspekt näher zu untersuchen, vor allem auch in Bezug auf die Qualitätssicherung? Uns ist bewusst, dass es zahlreiche Gründe (auch von der Arzneimittelqualität völlig unabhängige) geben kann, wieso es zu chargenspezifischen

Häufungen von Nebenwirkungen kommen kann. Es erscheint uns aber doch geboten, herauszufinden, welche spezifischen Eigenschaften diese Unterschiede bedingen. Auf einer solchen Grundlage können dann eine höchstmögliche Qualität und Sicherheit dieser neuen Impfstoffe im Speziellen und der neuen LNP-basierten mRNA-Technologie im Allgemeinen erreicht werden.

4. Aufklärung für Ärzte

(i) Wir sind beunruhigt, dass impfende Ärzte nicht mit zufriedenstellender Information versorgt werden: Welche Farbe haben intakte Impfstoffe genau? Wie kann diese überprüft werden? Welche Farbe haben Impfstoffe, die durch Aggregation, Alterung o.ä. Prozesse „inaktiv“ (unbrauchbar, damit potentiell schädlich) sind? Wäre die Ausgabe von Farbmustern sinnvoll? Warum fand das nicht bereits statt?

(ii) Vielfach müssen die Impfstoffe vor der Verwendung verdünnt werden. Anschließend muss das verdünnte Arzneimittel „homogenisiert“ werden, was jedoch ohne Schütteln zu erfolgen hat. Werden zum Verdünnen geeichte Spritzen verwendet und wie wird das Personal geschult, um eine gleichbleibende Qualität des Arzneimittels zu gewährleisten? Werden zum Aufziehen der 300 µL der Dispersion geeichte Spritzen verwendet, sodass eine gleichbleibende Menge Wirkstoff pro Impfung verabreicht wird?

(iii) Patienten berichteten uns, dass Ärzte negative Impfeffekte nicht melden wollten. Ärzte berichten davon, dass sehr viele Patientendaten, die sie oft gar nicht haben, in die Meldung eingegeben werden müssen. Ferner wird uns von einem Zeitaufwand von 10 bis 30 min pro Meldung berichtet, der unentgeltlich neben der Arbeitszeit verrichtet werden muss. Ist vor diesem Hintergrund alles getan worden, um sicherzustellen, dass möglichst alle Verdachtsfälle auf Impfschäden zu Ihnen durchdringen? Gibt es eine Verpflichtung von Ärzten bei Krankheitsbildern, die einen Impfschaden als möglich erscheinen lassen, den Impfstatus zu erfragen? Uns erreichten zahlreiche Berichte von medizinischem Personal, dass der Impfstatus in solchen Fällen systematisch NICHT erfolgt. Bitte lassen Sie uns wissen, welche Maßnahmen Sie ergreifen, wenn Sie statistisch relevante Häufungen bestimmter Impfschäden beobachten.

Wir bedanken uns herzlich im voraus für Ihre freundlichen und hilfreichen Antworten. Mit freundlichen und kollegialen Grüßen sowie den allerbesten Wünschen, den Auftrag Ihres Institutes im Sinne des Gesetzgebers und für die Gesundheit und das Wohl aller Menschen in Deutschland zu erfüllen.

(Jörg Matysik)

Unterzeichner:

Prof. Dr. Jörg Matysik, Analytische Chemie, Universität Leipzig (Kontakt)

Prof. Dr. Gerald Dyker, Organische Chemie, Ruhr-Universität Bochum

Prof. Dr. Andreas Schnepf, Anorganische Chemie, Universität Tübingen

Prof. Dr. Tobias Unruh, Physik der kondensierten Materie, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg

Prof. Dr. Martin Winkler, Materials and Process Engineering, Zürcher Hochschule der angewandten Wissenschaften