

Stellungnahme des Sachverständigen zur EMA-Empfehlung der vollständigen Zulassung des Impfstoffs Moderna Spikevax COVID-19

Michael Palmer, MD

12. Dezember 2022

Abstrakt

In dieser Stellungnahme werden wesentliche Mängel der Bemühungen der EMA und von Moderna im Bereich der Pharmakovigilanz im Zusammenhang mit dem mRNA-Impfstoff COVID-19 von Moderna erörtert. Sie kommt zu dem Schluss, dass es keine solide Grundlage für die Empfehlung der EMA gibt, die volle Zulassung für den Impfstoff zu erteilen.

1 Der Bewertungsbericht der EMA dokumentiert schwerwiegende und anhaltende Probleme mit dem Pharmakovigilanzsystem von Moderna

Laut dem eigenen Bewertungsbericht der EMA zur Verlängerung der Zulassung für den Impfstoff Moderna [1] - im Folgenden Bewertungsbericht - ist es dem Hersteller nicht gelungen, rechtzeitig eine zufriedenstellende Pharmakovigilanz zu implementieren. Auf den Seiten 15ff. des Berichts sind mehrere Inspektionen des Pharmakovigilanzsystems von Moderna aufgeführt, die zwischen Dezember 2020 und Juni 2022 von mehreren internationalen Gesundheitsbehörden, darunter auch der EMA selbst, durchgeführt wurden. Bis auf die allerletzte Inspektion wurden bei allen Inspektionen verschiedene größere und kleinere Probleme angesprochen, die Moderna beheben musste. Die vorletzte Inspektion, die von der australischen TGA im März 2022 durchgeführt wurde, hatte eine kritische Beanstandung sowie eine größere und zwei kleinere Beanstandungen zur Folge.

Die EMA selbst hatte zwischen dem 21. Juni und dem 2. Juli 2021 eine Inspektion (gemeinsam mit Health Canada) durchgeführt. Bei dieser Gelegenheit wurden 5 größere und 5 kleinere Mängel festgestellt. Daraufhin erstellte das Unternehmen einen "CAPA-Plan" für Korrektur- und Vorbeugungsmaßnahmen. Dieser Plan wurde von dem Inspektionsteam akzeptiert. Erstaunlicherweise wurde die zufriedenstellende Umsetzung dieses Plans durch Moderna jedoch nie von der EMA überprüft; und wie

bereits erwähnt, wurden bei nachfolgenden Inspektionen durch andere Gesundheitsbehörden noch Monate nach der EMA-Inspektion größere und sogar kritische Probleme festgestellt.

In Anbetracht dieser seit langem ungelösten Probleme mit dem Pharmakovigilanzsystem von Moderna hätte das Unternehmen nicht einmal eine bedingte Zulassung erhalten dürfen

für ihren Impfstoff, und alle bereits erteilten bedingten Zulassungen hätten unverzüglich widerrufen werden müssen. Alle von diesem System gelieferten Daten können nicht für bare Münze genommen werden und sollten nicht als Grundlage für eine Entscheidung oder Empfehlung zur Erteilung einer bedingungslosen Zulassung für diesen Impfstoff dienen.

2 Die Zurückstellung der Bewertung laufender klinischer Studien

Seite 17 des Bewertungsberichts enthält die folgende Aussage zum Risikomanagementplan (RMP) für den Moderna-Impfstoff:

Die Begründung für eine Aktualisierung des RMP mit einer Neueinstufung der klinischen Studien mRNA-1273-P301, mRNA-1273-P203 und mRNA-1273-P204 von Kategorie 2 zu Kategorie 3 im Pharmakovigilanzplan beruht auf dem Antrag auf Umwandlung der bedingten Zulassung für Spikevax in eine vollständige Zulassung.

Und auf den Seiten 19-20 lesen wir:

Der CHMP ist der Ansicht, dass die Wirksamkeit von Spikevax ausreichend beschrieben ist und dass die Studien P301, P203 und P204 für das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels nicht mehr entscheidend sind. Der CHMP befürwortet daher die Neueinstufung der Studien als Studien der Kategorie 3 im RMP.

Diese Neueinstufung bedeutet, dass die Fristen für diese laufenden klinischen Studien nun verlängert werden und dass die bedingungslose Zulassung auf der Grundlage weniger strenger Beweisstandards erteilt wird, als dies bei der Verlängerung der bedingungslosen Zulassung der Fall gewesen wäre.

Die Frist für die mRNA-1273-P301-Studie lief am 31. Dezember 2022 ab. Im Sinne der Sorgfaltspflicht hätte die EMA zumindest diese fast abgeschlossene Studie bewerten müssen, bevor sie die bedingungslose Zulassung empfiehlt.

3 Erkenntnisse aus der Praxis über das Risiko unerwünschter Ereignisse

Im Bewertungsbericht wird durchweg so getan, als sei alles in Ordnung und als gäbe es keine ungewöhnlichen Gefahrensignale im Zusammenhang mit dem Moderna-Impfstoff. Nichts könnte falscher sein.

3.1 Vergleich des Risikos von unerwünschten Ereignissen zwischen COVID-19 und Grippeimpfstoffen. In einer detaillierten Studie von Montano [2] wurden die Anzahl und der Schweregrad der unerwünschten Ereignisse, die im Zusammenhang mit den vier wichtigsten genbasierten COVID-19-Impfstoffen gemeldet wurden, mit denen der wichtigsten Grippeimpfstoffe verglichen, wobei Daten aus dem US-amerikanischen VAERS-System und dem EU-eigenen EudraVigilance-System verwendet wurden. Die Ergebnisse von Montano sind in Tabelle 1 zusammengefasst,

die das relative Risiko von Todesfällen, lebensbedrohlichen Reaktionen und Krankenhauseinweisungen für jeden der vier wichtigsten COVID-Impfstoffe im Vergleich zu dem aller Grippeimpfstoffe zusammen angibt. In jedem Fall ist das Risiko um ein Vielfaches höher

Tabelle 1 Relative Risiken für Tod, lebensbedrohliche Reaktionen (LTR) und Krankenhauseinweisung im Zusammenhang mit jedem der vier wichtigsten genbasierten COVID-19-Impfstoffe im Vergleich zu allen Grippeimpfstoffen zusammen für den Zeitraum von Dezember 2020 bis Oktober 2021. Daten aus Tabelle 1 in Montano [2]. Der Impfstoff von AstraZeneca wird in den USA nicht verwendet und ist daher in den VAERS-Daten nicht enthalten.

Datenbank		EudraVigilance			VAERS		
		Tod	LTR	Krankenh aus	Tod	LTR	Krankenh aus
COVID-Impfstoff	AstraZeneca	68	135	89			
	Janssen	33	49	35	364	289	242
	Moderna	97	108	96	403	201	195
	Pfizer	30	33	31	299	179	177
Alle COVID-Impfstoffe		43	56	46	345	197	190
Influenza-Impfstoffe		1	1	1	1	1	1

laut der EU-eigenen EudraVigilance-Datenbank und hundertfach höher laut dem amerikanischen VAERS-System. In beiden Fällen belegt Moderna den ersten Platz in Bezug auf das relative Todesrisiko.

Diese Daten wurden bereits Ende 2021 veröffentlicht [2]. Die eigenen Experten der EMA hätten natürlich über diese höchst bedenkliche Entwicklung Bescheid wissen müssen, ohne darauf zu warten, dass unabhängige Forscher darauf hinweisen. Dass die EMA *auch nach* Bekanntwerden dieser Daten weiterhin so tut, als sei alles in Ordnung, ist völlig unververtretbar.

3.2 Systematische Untererfassung in Datenbanken für unerwünschte Ereignisse.

Der von Montano gewählte Ansatz, der eher auf dem relativen als auf dem absoluten Risiko basiert, ist angemessen, da es sehr schwierig ist, festzustellen, welcher Anteil der auftretenden und als solche erkannten unerwünschten Ereignisse tatsächlich an Datenbanken wie VAERS und EudraVigilance gemeldet wird. Zunächst ist festzustellen, dass die Anzahl der schweren unerwünschten Ereignisse im Zusammenhang mit COVID-Impfstoffen in den beiden Datenbanken nach Anpassung an die Größe der Risikopopulation

[3] sind recht ähnlich, was darauf hindeutet, dass sie in einem vergleichbaren Ausmaß untererfasst sind.

Bei VAERS wird geschätzt, dass weniger als 1 % aller auftretenden unerwünschten Ereignisse tatsächlich gemeldet werden [4]. Diese Schätzung stammt aus dem Jahr 2010. Obwohl man hoffen könnte, dass diese sehr niedrige Melderate nicht auf die

COVID-19-Impfstoffe zutrifft, gibt es keine Belege für diese Annahme.

Für die EU-Länder können wir aus einem einfachen Vergleich der Meldequoten zwischen den Ländern klare Hinweise auf eine erhebliche Untererfassung ableiten. Dies wurde getan

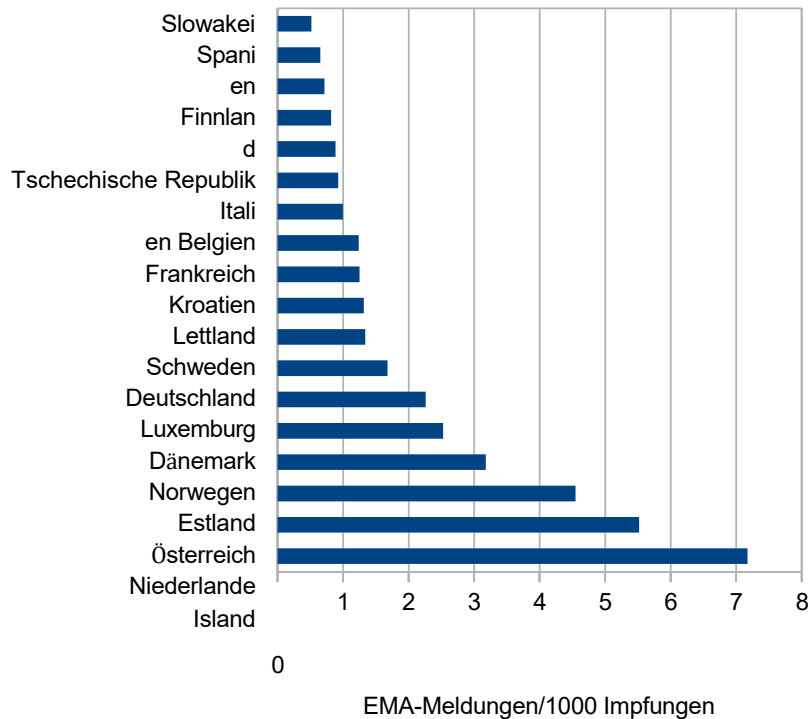


Abbildung 1 Gemeldete unerwünschte Ereignisse pro 1000 Injektionen von COVID-19-Impfstoffen für 18 EU-Mitgliedstaaten. Impfquoten aus [5], Anzahl der gemeldeten unerwünschten Ereignisse aus [6] und Stand: 9. September 2022. Die Impfquoten stammen aus dem Zeitraum von einer Woche vor oder nach diesem Datum, mit Ausnahme von Island, der Slowakei und Lettland, für die die letzten verfügbaren Impfquoten bis zu sechs Monate zurückliegen. Dadurch wird das Verhältnis zwischen den gemeldeten unerwünschten Ereignissen und den Impfungen tendenziell aufgebläht.

in Abbildung 1. Das höchste Verhältnis von Meldungen unerwünschter Ereignisse pro 1000 Impfstoffinjektionen ist für Island angegeben. In diesem Fall reicht die Zählung der Impfungen jedoch nur bis Ende März 2022, während die Zahl der unerwünschten Ereignisse am 9. September gezählt wurde. Für die Niederlande gilt eine solche Verzerrung nicht, da sich die beiden Daten nur um eine Woche unterscheiden. Wir können daher die niederländische Meldequote als Referenz verwenden.

In der Slowakei beträgt die Meldequote nur ein Zehntel der niederländischen. Selbst wenn wir also sehr optimistisch davon ausgehen, dass in den Niederlanden alle unerwünschten Ereignisse gemeldet werden, müssten wir immer noch zu dem Schluss kommen, dass in der Slowakei nur eines von zehn unerwünschten Ereignissen gemeldet wird. Auch in den bevölkerungsreichsten Ländern - Deutschland, Frankreich, Italien und Spanien - ist die Meldequote eher niedrig. Insgesamt liegt die Meldequote in allen aufgeführten Ländern ohne die Niederlande bei 21 % der niederländischen Meldequote. Auch wenn diese Zahl höchstwahrscheinlich immer noch deutlich zu hoch ist, zeigt sie doch, dass das Problem der unzureichenden Berichterstattung erheblich

und ernst ist.

3.3 Schätzungen der COVID-19-Impfstoff-Todesfälle aus einer repräsentativen Umfrage in den Vereinigten Staaten Der Wirtschaftswissenschaftler Mark Skidmore [7] hat eine repräsentative Umfrage zu COVID-19-Impfstoffentscheidungen und -Erfahrungen in den Vereinigten Staaten durchgeführt. Aus seiner Analyse-

Auf der Grundlage dieser Daten kommt er zu dem Schluss, dass es bis Ende 2021 rund 300.000 impfbedingte Todesfälle gegeben hat, und zwar nur in den Vereinigten Staaten. Würde man jetzt eine ähnliche Erhebung durchführen, wäre diese Zahl wahrscheinlich noch wesentlich höher. Es gibt keinen Grund zu der Annahme, dass die Situation in der Europäischen Union noch rosiger aussieht.

3.4 Eine kritische Bewertung der Daten aus den klinischen Studien. In unserem früheren Gutachten zu den Impfstoffen von Moderna und Pfizer [8] haben wir gezeigt, dass die Bewertungsberichte der FDA und der EMA zu den Impfstoffen von Pfizer und Moderna eindeutige Hinweise auf Datenbetrug bei den klinischen Studiendaten enthalten, die den Regulierungsbehörden von Pfizer und Moderna vorgelegt wurden. Darüber hinaus haben Fraiman et al. [9] argumentiert, dass das Risiko dieser Impfstoffe ihren Nutzen übersteigt, *selbst wenn man diese höchst zweifelhaften klinischen Studiendaten für bare Münze nimmt*. Der Bewertungsbericht geht in keiner Weise auf die Herausforderung ein, die sich aus Fraimans kritischer Analyse ergibt.

4 Beweise für Impfschäden aus pathologischen Fallberichten

Ein altes Sprichwort in der Politik lautet: "Patriotismus ist die letzte Zuflucht des Schurken". Wir können dieses Sprichwort auf die medizinische Wissenschaft übertragen, indem wir "Patriotismus" durch das Klischee "Korrelation ist nicht Kausalität" ersetzen. Es stellt sich jedoch heraus, dass diese letzte Zuflucht nicht mehr zur Verfügung steht, da eindeutige kausale Beweise für die Schädlichkeit von Impfstoffen aus histopathologischen Studien vorliegen. Bevor wir uns mit diesen Beweisen befassen, werden wir einige der zugrunde liegenden Konzepte betrachten.

4.1 Der immunologische Mechanismus der Schädigung, der aus den ersten Prinzipien zu erwarten ist. Der pathogenetische Mechanismus der Schädigung, der bei der Verwendung von mRNA-Impfstoffen zu erwarten ist, ergibt sich direkt aus ihrer Wirkungsweise. Die Expression eines fremden Antigens in unseren eigenen Körperzellen wird das Immunsystem veranlassen, diese Zellen anzugreifen. An diesem Angriff sind sowohl der zelluläre als auch der humorale Arm des adaptiven Immunsystems beteiligt, und wie wir gleich sehen werden, kann der eine oder der andere dominieren, je nach dem betreffenden Organ und offenbar auch je nach dem Patienten. Obwohl manchmal argumentiert wird, dass dies genau so sein sollte und sich nicht von Virusinfektionen oder Lebendvirusimpfstoffen unterscheidet, gibt es tatsächlich wichtige Unterschiede zwischen Viren und mRNA-Impfstoffen:

1. mRNA-Impfstoffe werden von sehr vielen Zelltypen aufgenommen, auch von Gefäßendothelzellen (siehe unten), und können daher eine Entzündung der Blutgefäße verursachen. Die meisten Viren infizieren keine Endothelzellen, aber

diejenigen, die dies tun, verursachen schwere Krankheiten (z. B. Ebola- und Marburg-Viren).

2. Bei einer Virusinfektion ist das anfängliche Inokulum sehr klein, so dass das Immunsystem eine Chance hat, das Virus zu überwinden, bevor es eine große Anzahl von Zellen infiziert. Bei den meisten Viren stellt eine zuvor erworbene Immunität dieses Ergebnis sicher. Unter

Im Gegensatz dazu wird bei mRNA-Impfstoffen im Vorfeld ein vergleichsweise sehr großes Inokulum verabreicht. Dies ist in Verbindung mit dem nächsten Punkt besonders nachteilig.

3. Im Gegensatz zu Viruspartikeln (Virionen) enthalten mRNA-Impfstoffpartikel keine Kopien des von ihnen kodierten Proteinantigens. Daher kann kein Grad an bereits bestehender Immunität ihre Aufnahme in Körperzellen verhindern. Eine solche Immunität *wird* jedoch den Immunangriff auf die Zellen verstärken, sobald sie das Antigen exprimieren. Mit einem Wort, eine zuvor erworbene Immunität schützt vor Viren, aber sie verschlimmert die Schäden durch mRNA-Impfstoffe.

Es sei darauf hingewiesen, dass der Angriff des Immunsystems auf die Zellen, die die mRNA des Impfstoffs aufnehmen und exprimieren, mechanistisch gesehen den Autoimmunkrankheiten ähnelt. Der Unterschied betrifft lediglich die Herkunft des Antigens, das den Stimulus liefert, aber das Spektrum der schädlichen Effektormechanismen, die bei der Immunantwort auf diesen Stimulus aktiviert werden, ist das gleiche. Wir können daher mit pathologischen Merkmalen rechnen, die der Autoimmunität ähneln; dementsprechend werden viele der nach einer Impfung beobachteten Krankheiten häufig als verschiedene Formen von Autoimmunerkrankungen diagnostiziert.

4.2 Beweise für die weite Verbreitung und langfristige Persistenz von mRNA-Impfstoffen. Wichtige Faktoren für die Schädlichkeit von Impfstoffen sind das Ausmaß, in dem sich die Impfstoffe nach intramuskulärer (oder versehentlich intravenöser) Injektion im Körper verteilen, und die Dauer der Persistenz und Expression der Impfstoffe. Unser früherer Bericht Palmer et al. [8] fasste die damals aktuellen Belege für die lang anhaltende Persistenz und Expression von mRNA-Impfstoffen in geimpften menschlichen Patienten zusammen. Hier werden wir nur zwei neuere Studien besprechen.

Hanna et al. [10] wiesen die mRNA des Impfstoffs in der Muttermilch von 5 von 11 stillenden Müttern kurz nach der Impfung nach. Dies ist zwar kein unmittelbarer Beweis für eine pathogene Wirkung, bestätigt aber die weite Verbreitung des Impfstoffs im Körper auch nach intramuskulärer Injektion.

Fertig et al. [11] wiesen Impfstoff-mRNA im Blutplasma geimpfter Patienten bis zu 15 Tage nach der Injektion nach - längere Zeitintervalle wurden nicht untersucht, vermutlich weil man davon ausging, dass alle Proben nach einer so langen Beobachtungszeit negativ werden würden. Im krassen Gegensatz zu dieser Erwartung waren jedoch *alle Proben auch am letzten Tag noch positiv*, was stark darauf hindeutet, dass zumindest bei einigen dieser Personen eine wesentlich längere Persistenz hätte festgestellt werden können.

Die überraschenden und besorgniserregenden Ergebnisse dieser beiden Studien

verdeutlichen auf dramatische Weise die Notwendigkeit angemessener pharmakokinetischer Studien zu diesen neuartigen genbasierten Arzneimitteln. Auf solche Studien einfach zu verzichten, wie es die EMA getan hat, indem sie sie als "Impfstoffe" bezeichnete, ist eindeutig weder angemessen noch ausreichend. Die Erteilung einer bedingungslosen Zulassung ist nicht einmal in Erwägung zu ziehen.

Die Zulassung ohne derartige Studien und angesichts solcher Beweise ist ein klarer Verstoß gegen die Sorgfaltspflicht.

4.3 Nachweis von Entzündungen, die durch die impfstoffvermittelte Expression des SARS-CoV-2-Spike-Proteins ausgelöst werden. Der direkteste Beweis für die Beteiligung der mRNA-Impfstoffe an der Verursachung von Entzündungen stammt aus Studien, in denen die impfstoffvermittelte Expression des Spike-Proteins in den Krankheitsherden mit immunologischen Methoden nachgewiesen wurde.

4.3.1 Impfstoff-induzierte Expression von Spike-Protein in vaskulären Endothelien. Der Pathologe Dr. Michael Mörz hat eine immunhistochemische Methode zum Nachweis der Expression von SARS-CoV-2-Spike- und Nukleokapsidproteinen in Gewebeproben entwickelt und veröffentlicht [12]. Abbildung 2 veranschaulicht diese Methode an zwei kleinen Blutgefäßen, die sich in der Wand eines größeren Gefäßes (einer Koronararterie) befinden. Das braune Pigment in Feld A der Abbildung stellt das Spike-Protein dar, das offensichtlich in der Wand der beiden kleinen Gefäße exprimiert wird. In Tafel B wurde mittels Immunhistochemie versucht, das Nukleokapsid des SARS-CoV-2-Virus nachzuweisen. Das Fehlen des braunen Pigments zeigt an, dass das Nukleokapsid nicht vorhanden ist.

Bei einer Infektion mit dem Virus sollten Spike-Protein und Nukleokapsid gemeinsam exprimiert und nachgewiesen werden. Die genbasierten COVID-19-Impfstoffe hingegen kodieren nur für das Spike-Protein. Der Nachweis des Spike-Proteins allein bestätigt daher, dass seine Expression durch die Impfung und nicht durch eine nicht diagnostizierte Infektion mit dem Virus verursacht wurde.

In dem veröffentlichten Fallbericht [12] beschreibt Mörz den Autopsiebefund eines älteren Patienten, der vier Wochen nach der letzten seiner drei COVID-19-Impfstoffinjektionen starb. Die Expression von Spike (aber nicht von Nukleokapsid) wurde sowohl im Herzen als auch im Gehirn dieses Patienten nachgewiesen, und eine leichte Myokarditis sowie eine ausgeprägte nekrotisierende Enzephalitis - d.h. eine Entzündung des Gehirns, die zum Absterben von Hirngewebe führt - waren ebenfalls vorhanden. Die Enzephalitis hatte vor dem Tod des Patienten zu epileptischen Anfällen geführt.

Mörz hat in einem kürzlich erfolgten öffentlichen Auftritt erklärt, dass er bei etwa 20 weiteren Patienten eine impfstoffinduzierte Spike-Protein-Expression nachgewiesen hat. Ein anderes Team von Pathologen hat über mehrere Fälle von Myokarditis nach Impfung berichtet, bei denen die Expression von Spike-Protein in Herzmuskelbiopsien nachgewiesen wurde [13]. Insgesamt ist also klar, dass es sich bei den in Mörz' veröffentlichtem Fallbericht berichteten Befunden nicht um einen Ausrutscher handelt. Die beobachtete impfstoffinduzierte Spike-Protein-Expression innerhalb der Entzündungsherde und Organschäden ist ein sehr starker Beweis für

eine Verursachung.

4.3.2 Beweise für die Persistenz und Expression von Impfstoff-mRNA bei Hepatitis nach der Impfung. Die Zahl der veröffentlichten Fallberichte über Hepatitis nach einer Impfung ist recht hoch, aber die meisten dieser Studien liefern keine ausreichenden molekularen

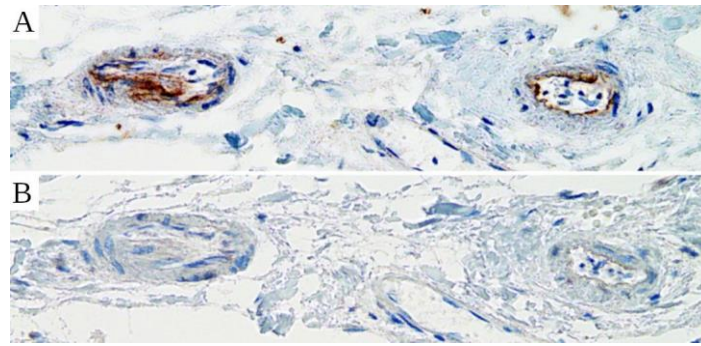


Abbildung 2 Querschnitt durch zwei kleine Blutgefäße, die sich in der Wand eines größeren Gefäßes (einer Koronararterie) befinden. Immunhistochemie für SARS-CoV-2-Spike-Protein (A) und Nucleocapsid (B). Ablagerungen von braunem Pigment weisen auf das Vorhandensein des betreffenden Antigens hin. Nur das Spike-Protein ist nachweisbar, was darauf hindeutet, dass seine Expression durch den Impfstoff und nicht durch eine Infektion mit dem Virus verursacht wurde, da letztere auch die Expression des Nucleokapsidproteins verursacht hätte. Mit freundlicher Genehmigung des Pathologen Michael Moerz, MD.

Details, aus denen man auf den pathogenetischen Mechanismus schließen könnte. Zwei Fallberichte stechen jedoch in dieser Hinsicht hervor. Der erste, veröffentlicht von Martin-Navarro et al. [14], zeigt das Vorhandensein von Impfstoff-mRNA in einer Leberbiopsie durch in situ Hybridisierung. Die mRNA ist in der gesamten untersuchten Gewebeprobe in großer Menge vorhanden. In der Studie wurde nicht versucht, die Translation der nachgewiesenen RNA in Spike-Protein zu messen.

Die zweite Studie von Boettler et al. [15] macht dort weiter, wo die erste aufgehört hat - sie zeigt die Expression von Spike-Protein in diesen Leberzellen, aber indirekt und mit einer interessanten Wendung: sie zeigt das Vorhandensein im Lebergewebe nicht von intaktem Spike-Protein selbst, sondern von zytotoxischen T-Lymphozyten (CTL), die für ein bestimmtes kleines Peptid spezifisch sind, das aus der intrazellulären Fragmentierung des Spike-Proteins entstehen wird. Die Autoren versuchten auch, das Vorhandensein von intaktem Spike-Protein durch immunhistochemische Untersuchungen nachzuweisen, aber das Ergebnis war negativ. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass Leberzellen das intakte Spike-Protein nicht in großen Mengen exprimieren, sondern dass die Fragmente, die beim Abbau des exprimierten Proteins entstehen, ausreichen, um eine spezifische zelluläre Immunreaktion hervorzurufen.

4.3.3 Komplement-vermittelte autoimmunähnliche Entzündung. Es ist davon auszugehen, dass Zellen, die das Spike-Protein in seiner intakten Form exprimieren, Antikörper binden, die dann ihrerseits die Proteine des Komplementsystems binden und aktivieren. Es gibt zwar noch keine Studie, die alle Schritte des gesamten Mechanismus nachweisen würde, aber es gibt einige sehr suggestive Fallberichte. Der Bericht von Choi et al. [16] betrifft einen tödlichen Fall von Myokarditis nach der ersten Dosis eines mRNA-Impfstoffs. Das Entzündungsmuster, bei dem eher

Neutrophile und Histiozyten als Lymphozyten vorherrschen, deutet auf einen komplementvermittelten Immunangriff hin, und Ablagerungen von aktivierten Komplementpro-

tein wurden tatsächlich auf den betroffenen Herzmuskelzellen innerhalb der Läsionen nachgewiesen. Außerdem wurde eine so genannte *Kontraktionsbandnekrose* von Herzmuskelzellen beobachtet, was auf einen intrazellulären Kalziumüberschuss als Ursache des Zelltods hinweist. Auch diese Beobachtung passt in das Bild der Komplementaktivierung.

Insgesamt liefern die Studien in diesem Abschnitt starke Beweise für einen sehr direkten Zusammenhang zwischen der impfstoffinduzierten Spike-Protein-Expression und Organschäden.

4.4 Impfstoffbedingte Entzündungen in verschiedenen Organen. Es muss davon ausgegangen werden, dass die in den zitierten Studien [12, 15] aufgezeigten autoimmunähnlichen Entzündungsmechanismen auch in anderen Organen und insbesondere auch in den Blutgefäßen ablaufen. An den Orten der Gefäßentzündung und -schädigung wird die Blutgerinnung aktiviert, was zu Schlaganfall, Herzinfarkt und Venensinusthrombose führt; und solche Ereignisse sind sowohl in den Meldesystemen als auch in der medizinischen Literatur häufig, wie wir bereits in unserem vorangegangenen Evidenzbericht dargelegt haben. In diesem Abschnitt soll gezeigt werden, dass die oben beschriebenen Mechanismen eines autoimmunähnlichen Angriffs auch in verschiedenen wichtigen Organen wirken. Er erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit in Bezug auf die betroffenen Organe und die Literatur zu den besprochenen Organen.

4.4.1 Klinische Fallberichte über mRNA-Impfstoff-induzierte Hepatitis. Die Zahl der Fallberichte über Hepatitis nach COVID-19-Impfung ist sehr groß; eine Übersicht über solche Fälle findet sich unter [17-20]. Viele dieser Berichte zeigen histopathologische Befunde, die im Großen und Ganzen ziemlich regelmäßig und ähnlich sind. Zu den infiltrierenden Entzündungszellen gehören Lymphozyten, Plasmazellen und manchmal Eosinophile, und sie sind in der Regel um die Äste der Pfortader konzentriert, die das Blut aus dem Darm zur Leber ableitet.

Die meisten Berichte führen ihre Befunde auf eine "Autoimmunhepatitis" zurück, aber in vielen dieser Fälle gibt es nur wenige oder gar keine Hinweise auf Autoantikörper, ohne die diese Diagnose nicht tragfähig ist. So berichten Izagirre et al. [19] über fünf Fälle aus einem einzigen Krankenhaus, aber nur in einem dieser Fälle wurden überhaupt Autoantikörper gefunden. Fimiano et al. [21] berichten über einen einzigen Fall mit sehr hohen Antikörperspiegeln gegen SARS-CoV-2, aber mit keinen anderen Autoantikörpern als gegen Thyreoglobulin, ein Protein, das nur in der Schilddrüse, nicht aber in der Leber vorkommt. Die vorläufige Diagnose lautet Autoimmunhepatitis, die möglicherweise durch Medikamente ausgelöst wurde. Die wahrscheinlichste Ursache ist jedoch nicht Autoimmunität, sondern ein Immunangriff gegen das von den Leberzellen exprimierte Spike-Protein. Wir gehen davon aus, dass

diese Erklärung mangels gegenteiliger Beweise auch auf die meisten anderen Fälle von Autoantikörper-negativer Hepatitis zutrifft, und wahrscheinlich auch auf viele Fälle, die nur ein enges Spektrum von Autoantikörpern aufweisen; sekundäre Autoimmunität ist eine häufige Erscheinung bei Virushepatitis [22, 23], und wir haben allen Grund zu der Annahme, dass dies auch bei mRNA-Impfstoff-induzierter Hepatitis der Fall sein wird.

Efe et al. [24] gaben einen Überblick über 87 Fälle von Hepatitis nach COVID-19-Impfung aus mehreren klinischen Zentren. Darunter waren 34 Patienten, die keine Autoantikörper aufwiesen. Der klinische Verlauf war in diesen Fällen etwas milder als bei denen mit Anzeichen von Autoimmunität, aber ansonsten war das Spektrum der klinischen und pathologischen Befunde ähnlich. Die Autoren stellen ein gutes Ansprechen auf die Kortikosteroidbehandlung und gute Langzeitergebnisse fest; dies ist auch der allgemeine Tenor anderer Berichte. Erwähnenswert ist, dass die meisten der von Efe et al. gemeldeten Fälle durch mRNA-Impfstoffe verursacht wurden, 23 % jedoch durch den von AstraZeneca hergestellten Impfstoff auf Adenovirusbasis.

Auch wenn in den zitierten Studien die Diskussion über den pathogenetischen Mechanismus im Allgemeinen vage bleibt, wird in den meisten Berichten ein Zusammenhang mit der Impfung anerkannt, selbst in den Fällen, die Autoantikörper aufweisen. In einigen Fällen wird die Verursachung durch die Impfstoffe durch wiederkehrende Hepatitisschübe nach wiederholten Injektionen gestützt; siehe z. B. Mahalingham et al. [25] und Zin Tun et al. [26]. Zusammenfassend lässt sich also sagen, dass die vorliegenden Fallberichte über impfstoffinduzierte Lebererkrankungen den oben dargelegten Erwartungen entsprechen, die sich aus dem anerkannten Wirkmechanismus der mRNA-Impfstoffe und ihrer bekannten starken Anreicherung in Leberzellen ergeben.

4.4.2 Enzephalitis. Jarius et al. [27] berichteten über einen Fall von Autoantikörperpositiver Enzephalitis bei einem Patienten, der zunächst zwei Dosen eines auf Adenoviren basierenden Impfstoffs von AstraZeneca erhalten hatte, gefolgt von einer Dosis eines mRNA-Impfstoffs von Pfizer. Bei diesem Patienten war das Autoantigen ein im Gehirn exprimiertes Protein, das *Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein* (MOG). Die Autoren gaben auch einen Überblick über zwanzig zuvor gemeldete Fälle, bei denen das gleiche Autoantigen verwendet wurde. In drei dieser Fälle war ein mRNA-Impfstoff verwendet worden, während die übrigen siebzehn Fälle mit dem Impfstoff von AstraZeneca in Verbindung gebracht wurden. Da keiner dieser Fälle tödlich verlief, wurde kein positiver oder negativer histopathologischer Nachweis einer Spike-Protein-Expression in den entzündlichen Hirnläsionen erbracht.

Asioli et al. [28] berichteten über vier Fälle von Enzephalitis, bei denen Autoantikörper gegen das LGI1-Protein nachgewiesen wurden. Drei dieser Fälle, alle aus der gleichen italienischen Stadt (Bologna), traten nach der Injektion von mRNA-Impfstoffen auf. Ein besonders auffälliger Fall, bei dem eine Gehirnentzündung auftrat, wurde von Poli et al. berichtet [29]. Bei diesem Patienten traten drei verschiedene Autoimmunerkrankungen gleichzeitig auf - demyelinisierende Enzephalitis, Myasthenie und Thyreoiditis. Es wurden jedoch keine spezifischen Autoantikörper

nachgewiesen, die für die Enzephalitis in diesem Fall verantwortlich sein könnten. Dieser Befund deutet darauf hin, dass die Immunreaktion möglicherweise gegen die impfstoffinduzierte Expression des Spike-Proteins gerichtet war, wie in der bereits zitierten Fallstudie von Mörz [\[12\]](#) dokumentiert.

4.5 Myokarditis. Das histopathologische Bild der Myokarditis nach einer Impfung ist recht unterschiedlich. Die Entzündungszellen, die in das Muskelgewebe eindringen, umfassen typischerweise mehrere Formen, aber in einigen Fällen überwiegen Lymphozyten, während in anderen Fällen hauptsächlich Granulozyten und Histiozyten auftreten. Es wurden auch mehrere Fälle mit einer starken Präsenz von eosinophilen Granulozyten berichtet [30, 31].

Bei den Lymphozyten handelt es sich, sofern vorhanden, überwiegend um T-Zellen; unter diesen waren in mindestens einem Fall zytotoxische T-Zellen vorherrschend, wie aus der Expression des für diese Zellen typischen CD8-Zelloberflächenantigens hervorgeht [32].

Entzündliche Infiltrate, die überwiegend Granulozyten und Histiozyten aufweisen, sind mit einer Immunantwort vereinbar, die in erster Linie durch Antikörper und Komplement gesteuert wird, die beide chemotaktische (d. h. anziehende) Signale für diese entzündlichen Zellen liefern. Ein Fallbericht, der dieses Muster veranschaulicht [16], wurde bereits früher besprochen. Ein ähnliches Entzündungsmuster wurde von Gill et al. [33] in zwei Fällen von Myokarditis bei Kindern nach einer mRNA-Impfung beschrieben. Diese Autoren vermuten, dass ihre Befunde "einer Katecholamin-Verletzung" des Herzens ähneln. Der Begriff "Katecholamine" umfasst Epinephrin, Norepinephrin und Dopamin. Krankheitszustände mit übermäßiger Katecholaminfreisetzung - insbesondere Tumore der Nebennieren, die Epinephrin und Noradrenalin produzieren - können in der Tat zu einer Schädigung des Herzens führen, aber der von Gill et al. suggerierte Zusammenhang ist angesichts des tödlichen Ausgangs bei diesen beiden zuvor gesunden jungen Männern dürftig. Wir sind der Meinung, dass die pathologischen Befunde von Gill et al. eher durch einen Antikörpervermittelten Immunangriff auf Spike-exprimierende Herzmuskelzellen zu erklären sind. Diese Frage sollte in künftigen histopathologischen Studien gründlicher geklärt werden.

Im Bewertungsbericht wird lediglich "eine begründete Möglichkeit" eingeräumt, dass der Moderna-Impfstoff Myokarditis auslösen kann. Die in diesem Dokument erörterten Beweise sollten deutlich machen, dass diese laue Aussage weit hinter der erschreckenden Tatsache zurückbleibt, dass die Verursachung von Myokarditis durch die mRNA-Impfstoffe inzwischen über jeden Zweifel erhaben ist. Die Ernsthaftigkeit der Bedrohung wird durch zwei aktuelle Studien unterstrichen. Eine Gruppe der Universität Heidelberg hat 25 Fälle von unerwartetem Tod, die innerhalb von 20 Tagen nach der Impfung auftraten, gründlich obduziert. In vier dieser Fälle wurde eine Myokarditis als einzige plausible Todesursache festgestellt [34]. In einer kürzlich durchgeführten klinischen Studie aus der Schweiz wurden bei 2,8 % der Personen, die ihre dritte Dosis des COVID-19-Impfstoffs erhalten hatten, Laborbefunde für

Herzmuskelschäden festgestellt [35]. Obwohl die meisten dieser Patienten keine unmittelbar sichtbaren klinischen Symptome aufwiesen, muss davon ausgegangen werden, dass selbst kleine Narben, die eine solche subklinische Entzündung hinterlässt, das Risiko plötzlicher und potenziell tödlicher Herzrhythmusstörungen in der Zukunft erhöhen.

5 Schlussfolgerung

Selbst dieser begrenzte und selektive Überblick über die jüngsten Erkenntnisse sollte deutlich machen, dass die EMA die Pharmakovigilanz für den COVID-19-Impfstoff von Moderna nicht mit der gebotenen Sorgfalt durchgeführt hat. Die EMA hat sich nicht vergewissert, dass die zahlreichen Mängel, die sie bei Modernas eigenem Meldesystem festgestellt hat, tatsächlich behoben wurden, und sie hat es versäumt, alarmierende Trends zur Kenntnis zu nehmen, die sich in der EU-eigenen EudraVigilance-Datenbank abzeichnen. Darüber hinaus hat sie den sich häufenden Fallberichten über unerwünschte Ereignisse in der medizinischen Fachliteratur keine Beachtung geschenkt, von denen einige sehr deutliche und eindeutige Beweise für autoimmunähnliche Entzündungen liefern, die durch mRNA-Impfstoffe verursacht werden. Eine derart umfassende Pflichtverletzung durch eine Behörde, die mit der Sicherheit von Arzneimitteln betraut ist, war bisher nicht zu beobachten.

Referenzen

- [1] Anonym: *Beurteilungsbericht über die Erneuerung der Genehmigung für das Inverkehrbringen; Verfahrens-Nr.: EMEA/H/C/005791/R/0074; Phantasiebezeichnung: Spikevax*. 2022. url: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/spikevax-previously-covid-19-vaccine-moderna-h-c-5791-r-0074-epar-assessment-report-renewal_en.pdf.
- [2] D. Montano: Frequency and Associations of Adverse Reactions of COVID-19 Vaccines Reported to Pharmacovigilance Systems in the European Union and the United States. *Frontiers in Public Health* 9 (2021), 756633. pmid: 35186864.
- [3] B. Shilhavy: 76.789 Todesfälle 6.089.773 Verletzungen, die in US-amerikanischen und europäischen Datenbanken nach COVID-19-Impfungen gemeldet wurden. 2022. url: <https://vaccineimpact.com/2022/76789-deaths-6089773-injuries-reported-in-us-and-european-databases-following-covid-19-vaccines/>.
- [4] R. Lazarus et al.: *Elektronische Unterstützung für die öffentliche Gesundheit - Vaccine Adverse Event Reporting System*. 2010. url: <https://digital.ahrq.gov/ahrq-funded-projects/electronic-support-public-health-vaccine-adverse-event-reporting-system>.
- [5] Anonym: *Impfungen gegen das Coronavirus (COVID-19)*. 2022. url: <https://ourworldindata.org/covid-vaccinations>.
- [6] Anonym: *Tagesreport schwerwiegender Nebenwirkungen der Covid-19-Impfungen [Daily report on severe side effects of the COVID-19 vaccines]*. 2022. url: <https://www.impfnebenwirkungen.net/report.pdf>.
- [7] M. Skidmore: Die Rolle von COVID-19-Krankheits- und Impferfahrungen im sozialen Umfeld bei COVID-19-Impfentscheidungen: eine repräsentative Online-Umfrage in der Bevölkerung

der Vereinigten Staaten. *ResearchGate* (2022). url: https://www.researchgate.net/publication/359380328_The_role_of_social_circle_COVID-19_illness_

und _ Impferfahrungen _ in _ COVID - 19 _ Impfentscheidungen _ eine _ repräsentative_Online-Befragung_der_Vereinigten_Staaten_be_völkerung.

- [8] M. Palmer et al.: *Über die Verwendung der COVID-19-mRNA-Impfstoffe von Pfizer und Moderna bei Kindern und Jugendlichen.* 2022. url: <https://doctors4covidethics.org/on-the-use-of-the-pfizer-and-the-moderna-covid-19-mrna-vaccines-in-children-and-adolescents/>.
- [9] J. Fraiman et al.: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse nach einer mRNA-Impfung in randomisierten Studien. *SSRN* (2022). url: <https://ssrn.com/abstract=4125239>.
- [10] N. Hanna et al.: Nachweis von Messenger-RNA COVID-19-Impfstoffen in menschlicher Muttermilch. *JAMA pediatrics* (2022). pmid: [36156636](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36156636/).
- [11] T. E. Fertig et al.: Impfstoff-mRNA kann 15 Tage nach der Impfung im Blut nachgewiesen werden. *Biomedizin* 10 (2022), 1538. doi: [10.3390/biomedicines10071538](https://doi.org/10.3390/biomedicines10071538).
- [12] M. Mörz: Ein Fallbericht: Multifokale nekrotisierende Enzephalitis und Myokarditis nach BNT162b2 mRNA-Impfung gegen Covid-19. *Vaccines* 10 (2022), 2022060308. doi: [10.3390/vaccines10101651](https://doi.org/10.3390/vaccines10101651).
- [13] C. Baumeier et al: Intramyokardiale Entzündung nach COVID-19-Impfung: Eine durch Endomyokardbiopsie nachgewiesene Fallserie. *Int. J. Mol. Sci.* 23 (2022), 6940. pmid: [35805941](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35805941/).
- [14] L. Martin-Navarro et al: In-situ-Nachweis von Impfstoff-mRNA im Zytoplasma von Hepatozyten während COVID19-impfstoffbedingter Hepatitis. *J. Hepatol.* (2022). pmid: [36116717](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36116717/).
- [15] T. Boettler et al: Die SARS-CoV-2-Impfung kann eine CD8-T-Zell-dominante Hepatitis auslösen. *J. Hepatol.* 77 (2022), 653-659. pmid: [35461912](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35461912/).
- [16] S. Choi et al: Myokarditis-induzierter plötzlicher Tod nach BNT162b2 mRNA COVID-19-Vakzinierung in Korea: Fallbericht mit Schwerpunkt auf histopathologischen Befunden. *J. Korean Med. Sci.* 36 (2021), e286. pmid: [34664804](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34664804/).
- [17] H. Shroff et al: Leberschäden nach SARS-CoV-2-Impfung: Eine multizentrische Fallserie. *J. Hepatol.* 76 (2022), 211-214. pmid: [34339763](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34339763/).
- [18] J. M. Pinazo-Bandera et al: Akute Hepatitis mit Autoimmunmerkmalen nach COVID-19-Impfung: Zufall oder impfstoffinduziertes Phänomen? *Gastroenterol. Rep. Oxf* 10 (2022), goac014. pmid: [35498817](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35498817/).
- [19] A. Izagirre et al: Autoimmunhepatitis nach COVID-19-Impfung. *J. Autoimmun.* 132 (2022), 102874. pmid: [35985054](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35985054/).
- [20] L. Camacho-Domínguez et al: COVID-19-Impfstoff und Autoimmunität. Ein neuer Fall von Autoimmunhepatitis und Überblick über die Literatur. *Zeitschrift für translationale Autoimmunität* 5 (2022), 100140. pmid: [35013724](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35013724/).
- [21] F. Fimiano et al.: Autoimmunhepatitis oder medikamenteninduzierte Autoimmunhepatitis nach Covid-19-Impfung? *Liver Int.* 42 (2022), 1204-1205. pmid: [35013724](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35013724/).

[35230737](#).

- [22] F. B. Bianchi: Autoimmunhepatitis: die Lehre aus der Entdeckung des Hepatitis-C-Virus. *J. Hepatol.* 18 (1993), 273-5. pmid: [8228118](#).

- [23] K. H. Meyer zum Büschenfelde et al: Hepatitis-C-Virus (HCV) und autoimmune Lebererkrankungen. *Arch. Virol. Suppl.* 4 (1992), 201-4. pmid: [1333322](#).
- [24] C. Efe et al: Leberschäden nach SARS-CoV-2-Impfung: Merkmale der immunvermittelten Hepatitis, Rolle der Kortikosteroidtherapie und Ausgang. *Hepatology* (2022). pmid: [35567545](#).
- [25] A. Mahalingham et al: Erster Bericht über ein erneutes Auftreten von Autoimmunhepatitis nach einer SARS-CoV-2-mRNA-Impfung nach einer Transplantation. *Transpl. Immunol.* 72 (2022), 101600. pmid: [35390478](#).
- [26] G. S. Zin Tun et al.: Immunvermittelte Hepatitis mit dem Moderna-Impfstoff, nicht länger ein Zufall, sondern bestätigt. *J. Hepatol.* 76 (2022), 747-749. pmid: [34619252](#).
- [27] S. Jarius et al: MOG-Enzephalomyelitis nach Impfung gegen das schwere akute respiratorische Syndrom Coronavirus Typ 2 (SARS-CoV-2): Fallbericht und umfassende Literaturübersicht. *J. Neurol.* (2022). pmid: [35737110](#).
- [28] G. M. Asioli et al.: Anti-LG11-Enzephalitis nach COVID-19-Impfung: eine Fallserie. *J. Neurol.* (2022). pmid: [35751687](#).
- [29] K. Poli et al: Multiple Autoimmun-Syndrome einschließlich akuter disseminierter Enzephalomyelitis, Myasthenia gravis und Schilddrüsenentzündung nach COVID-19-Impfung auf Basis von Messenger-Ribonukleinsäure: Ein Fallbericht. *Front. Neurol.* 13 (2022), 913515. pmid: [35711270](#).
- [30] R. Ameratunga et al: Erster identifizierter Fall einer tödlichen fulminanten nekrotisierenden eosinophilen Myokarditis nach der ersten Dosis des Pfizer-BioNTech mRNA COVID-19-Impfstoffs (BNT162b2, Comirnaty): eine extrem seltene idiosynkratische Überempfindlichkeitsreaktion. *J. Clin. Immunol.* (2022). pmid: [34978002](#).
- [31] A. K. Verma et al: Myokarditis nach Covid-19 mRNA-Impfung. *N. Engl. J. Med.* 385 (2021), 1332-1334. pmid: [34407340](#).
- [32] S. Kazama et al: Durch Biopsie nachgewiesene fulminante Myokarditis, die nach COVID-19 mRNA-Impfung eine mechanische Kreislaufunterstützung erfordert. *CJC Open* 4 (2022), 501-505. pmid: [35187464](#).
- [33] J. R. Gill et al.: Autopsie histopathologischer Herzbefunde bei zwei Jugendlichen nach der zweiten COVID-19-Impfstoffdosis. *Arch. Pathol. Lab. Med.* (2022). pmid: [35157759](#).
- [34] C. Schwab et al: Autopsie-basierte histopathologische Charakterisierung der Myokarditis nach Anti-SARS-CoV-2-Impfung. *Clin. Res. Cardiol.* (2022), 1-10. pmid: [36436002](#).
- [35] G. Le Pessec et al.: *Signifikante Inzidenz von Myokarditis nach der 3. Dosis des RNA-Impfstoffs gegen COVID messenger* 19. 2022. url: <https://www.cardio-online.fr/Actualites/A-la-une/ESC-2022/Inzidenz-nicht-negativer-Myokarditiden-apres-3-dose-vaccin-ARN-messenger-anti-COVID-19>.