



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

Berliner Zeitung
Herrn Dr. Michael Maier, Herausgeber
Alte Jakobstraße 105
10969 Berlin

Ihre Zeichen, Ihre Nachricht vom

Meine Zeichen, meine Nachricht vom

Telefon (0341)
97 36112

Telefax (0341)
97 36115

Leipzig,
31 Jan. 2022

Antwort und Nachfrage auf die BioNTech Antwort „Eindruck einer leichten Färbung normal“

Sehr geehrter Herr Dr. Maier,
sehr geehrte Damen und Herren,

wir, die Unterzeichner, hatten in einem offenen Brief vom 20. Januar 2022 direkt Fragen an BioNTech Gründer, Herrn Prof. Sahin, bezüglich der Qualität und Sicherheit der seit neuestem eingesetzten Covid-19-Impfstoffe formuliert und haben bislang noch keine direkte Antwort erhalten. Auf Basis des offenen Briefes wurden auch von der Berliner Zeitung Fragen an BioNTech gestellt. Dankenswerterweise wurde jetzt von BioNTech auf einige der Fragen der Berliner Zeitung geantwortet, wobei die von BioNTech gegebenen Antworten teilweise recht unspezifisch sind, sodass die von uns geäußerten Bedenken keineswegs ausgeräumt sind. Weiterhin ergeben sich aus einigen Äußerungen von BioNTech neue Fragen, auf die wir im Folgenden näher eingehen möchten, auch, um die von uns geäußerten Bedenken im Sinne einer Qualitätssicherung der neuen Impfstoffe zu präzisieren.

BioNTech antwortet bezüglich unserer Bedenken zu den für die Herstellung der Lipid-Nanopartikel eingesetzten **Stoffe ALC-0159 und ALC-0315**: „*Die im Impfstoff verwendeten Materialien werden unter Anwendung der gültigen Qualitätsanforderungen (Good Manufacturing Practice) hergestellt und geprüft. Sie sind als Bestandteil unseres COVID-19 Impfstoffs für die Anwendung am oder im Menschen zugelassen.*“

Natürlich gehen wir davon aus, dass die verwendeten Materialien unter Anwendung der gültigen Qualitätsanforderungen hergestellt und geprüft werden. Das erwarten wir von jedem Produkt der chemischen bzw. pharmazeutischen Industrie. Bezüglich der Zusatzstoffe ALC-0159 und ALC-0315 wurde im Rahmen der bedingten Zulassung des COVID-19-Impfstoffs von der Zulassungsbehörde EMA besondere Verpflichtungen (*specific obligations*) ausgesprochen. Diese sind auch bei der Beantragung der jährlichen Verlängerung (*Procedure no.: EMEA/H/C/005735/R/0046*) der bedingten Zulassung immer noch als andauernd (*ongoing*) beschrieben. Weshalb wurden diese Auflagen bisher nicht erfüllt bzw. wie ist der aktuelle Stand der Studien zu diesen wichtigen Auflagen, die auch die Zusatzstoffe ALC-0159 und ALC-0315 betreffen?

Auf die von uns gestellten Fragen zur **Vergleichbarkeit der einzelnen Chargen**, d.h. zur Qualitätssicherung, z.B. zur Kontrolle der Konzentration an mRNA-Wirkstoff und wie die Konzentration an Wirkstoff in den Lipid-Nanopartikeln im Verhältnis zu derjenigen außerhalb der Partikel sichergestellt wird, antwortet BioNTech leider sehr unspezifisch und allgemein: *Die Kombination von Lipid-Nanopartikeln und mRNA wird seit einigen Jahrzehnten untersucht und ist in einer Vielzahl von Publikationen dokumentiert. Eine umfangreiche Übersicht gibt zum Beispiel folgende Publikation im Wissenschaftsjournal Nature Reviews: Lipid nanoparticles for mRNA delivery von Hou et al. (2021).*

Die Qualität jeder Charge wird umfangreich durch den Hersteller sowie unabhängig davon, zudem durch die zuständige Bundesbehörde geprüft. In Deutschland ist dies das Paul-Ehrlich-Institut.

In der Tat wird der Einsatz von mRNA als Wirkstoff ebenso wie die Nutzung von LNP-Dispersionen als Arzneistoffträgersysteme seit geraumer Zeit untersucht. LNP-Dispersionen kamen unseres Wissens bisher lediglich in der Krebstherapie und der Behandlung anderer schwerster Krankheiten und Symptome (z.B. post-operativen Schmerzen, RDS bei Frühgeborenen) zum Einsatz sowie zur Formulierung von Amphotericin B (Behandlung von invasiven Pilzinfektionen in besonderen Fällen) und Medikamenten zur Behandlung seltener Erkrankungen für die es praktisch keine anderen Therapiemöglichkeiten gibt. Bei derart schweren Erkrankungen kann mit den LNP-Dispersionen möglicherweise ein gutes Risiko-Nutzen-Verhältnis erreicht werden. Bei weniger schwerwiegenden Erkrankungen sieht das jedoch anders aus, und es müssen die Nebenwirkungen stärker in den Blick genommen werden. Die Überprüfung der Qualitätskontrolle durch das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) ist sinnvoll, wobei wir uns fragen, in welchem Maße diese Überprüfung erfolgt. Werden hier eigenständige Untersuchungen durchgeführt oder werden nur die Testprotokolle überprüft? Hier behalten wir es uns vor, beim PEI direkt nachzufragen.

Auf die Frage nach der **Farbe**, die ja als „weiße bis grauweiße Dispersion“ beschrieben ist, erklärt BioNTech *„Der Terminus „weiße bis grauweiße Dispersion“ ist ein „Terminus technicus“, der bei der Beschreibung pharmazeutischer Produkte verwendet wird. Im Englischen lautet er „white to off-white“. Dies entspricht im Deutschen am ehesten der Bezeichnung „gebrochenes Weiß“ oder „Cremeweiß“ – und weniger einem „grau“. Produkte, die Nanopartikel enthalten, zeichnen sich im Allgemeinen durch diese Eigenschaft aus.“* Sie erklären weiterhin *„Ein vergleichbarer Effekt führt auch zur weißen Farbe bei Milch. Hier entsteht der Eindruck der weißen Milch durch die Streuung und Reflektion des Lichtes durch die Fettkügelchen in der Oberflächenschicht.“*

Wir müssen festhalten, dass die Information, die in der deutschsprachigen Beilage steht („weiß bis grauweiß“), zumindest missverständlich ist, was uns als nicht hilfreich erscheint. Der richtige Farbton ist demnach also „gebrochenes weiß“ bis „cremeweiß“. Leider ist immer noch nicht klar, ob die Farbe einheitlich ist oder ob es verschiedene Farbtöne zwischen „weiß“ und „cremeweiß“ je nach Charge gibt.

Der Farbton der Dispersion wird maßgeblich durch die Überlagerung von Lichtstreuung und Lichtabsorption (sowie dem Blickwinkel relativ zum einfallenden Licht) hervorgerufen. Daher wird er von Brechungsindex, Größe und Form der kolloidalen Teilchen, sowie vom Absorptionsspektrum der verwendeten Substanzen unter Berücksichtigung von deren molekularen Wechselwirkungen in den Partikeln bzw. mit dem Dispersionsmedium beeinflusst. Der Farbton spiegelt also Details des komplexen strukturellen Aufbaus der Dispersionen und der spezifischen Eigenschaften sowie der Reinheit der verwendeten Substanzen wider.

Ändert sich die Teilchengrößenverteilung der Dispersion, etwa durch Agglomeration bzw. Koaleszenz, so würde sich wohl auch der Farbeindruck ändern. Daher nehmen wir an, dass die Firma BioNTech Ärzten nicht empfehlen würde, einen Impfstoff mit gräulichem Farbton zu verwenden. Sicherlich würde auch niemand von uns empfehlen, Milch mit gräulichem Farbton zu trinken. Wir danken der Firma für den Hinweis, dass nicht alle verwendeten Stoffe farblos sind. Hier möchten wir BioNTech freundlich bitten, uns mitzuteilen, welche Stoffe denn nicht farblos sind. Welche Reinheiten weisen die verwendeten Substanzen auf, und um welche Stoffe handelt es sich bei den jeweiligen Verunreinigungen?

Bezüglich der Anfrage nach der Häufung von **Nebenwirkungen bei bestimmten Chargennummern** wurde von BioNTech geantwortet „*Woher stammen diese Informationen? Leider wurde diese Behauptung ohne Quellenangabe veröffentlicht. Bis heute sind BioNTech keine Chargen-spezifischen Nebenwirkungsmeldungen bekannt.*“

Diese Antwort finden wir etwas irritierend. Unsere Information haben wir von der Internetseite *How bad is my batch*, welche, wie es dort angegeben ist, auf Daten der VAERS-Datenbank basiert. Dabei findet man eine gewisse Häufung von Nebenwirkungen bei bestimmten Chargennummern. Wir wollten nur wissen, ob die dort gelisteten Daten valide sind und ob analoge Daten auch von BioNTech im Rahmen der Pharmakovigilanz nach Chargennummern erhoben werden. Solche Daten werden sicherlich im Rahmen der aktuell laufenden klinischen Studie III erhoben, vor allem auch für die schon bekannten Nebenwirkungen wie z.B. Myokarditis. Diese Nebenwirkung ist ja auch im Beipackzettel gelistet. Werden solche Daten auch für Deutschland erhoben? Gibt es hier auch Chargen, bei denen mehr oder weniger häufig Nebenwirkungen auftreten? Welche Untersuchungen hinsichtlich der Ursachen der Nebenwirkungen werden durchgeführt bzw. sind geplant?

Bezüglich der **Qualitätssicherung** gibt BioNTech weiterhin an: *Jede hergestellte Charge des Comirnaty-Impfstoffes unterliegt einer umfangreichen Qualitätstestung. Die Kontrolle umfasst dabei 12 Prüfparameter auf der Stufe des Wirkstoffs (mRNA), sowie 21 Prüfparameter auf der Stufe des Impfstoffes. Dabei werden die Identität, Zusammensetzung, Stärke, Reinheit, Abwesenheit von produkt- und prozessbedingten Verunreinigungen sowie die mikrobiologische Reinheit der jeweiligen Produktcharge bewertet und auf die definierten Vorgaben geprüft. Eine Chargenfreigabe erfolgt nur, sofern die Charge allen Qualitätsanforderungen entspricht. Darüber hinaus wird jede Fertigproduktcharge von einem unabhängigen, behördlich überwachten Kontrolllabor einer zusätzlichen Qualitätskontrolle unterzogen. Diese werden mit Impfstofffläschchen aus der jeweiligen Charge und für jede Charge durchgeführt. Erst nach erfolgreichem Abschluss aller Testungen werden die Chargen zum Verimpfen freigegeben.*“

Auch hier begrüßen wir es, dass nach eigenen Angaben umfangreiche Qualitätstestungen durchgeführt werden, wobei wir uns freuen würden, wenn wir Zugang zu der Liste der Prüfparameter, samt den erlaubten Abweichungen bekommen. Hier wäre auch interessant zu erfahren, wie die Spezifikationen sind. Weiterhin wäre es interessant, zu erfahren, wie die zusätzliche Qualitätskontrolle durch das unabhängige behördlich überwachte Kontrolllabor erfolgt und welche der Prüfparameter hier validiert werden. Werden auch die 12 Prüfparameter auf der Stufe des Wirkstoffs (mRNA) durch eine unabhängige Kontrolle validiert?

Die bisher gegebenen Antworten von BioNTech, werfen leider aktuell noch mehr Fragen auf, als sie Antworten liefern. Drängende Fragen bezüglich der Nebenwirkungen der Impfstoffe und deren Ursachen bleiben immer noch ungeklärt.

Weiterhin ist BioNTech bislang nicht auf unsere Frage bezüglich der instantan nach der Impfung auftretenden Nebenwirkungen eingegangen. Solche Nebenwirkungen hängen sicher nicht mit der Bildung der Spike-Proteine zusammen, sondern sind eher einer toxischen oder allergischen Reaktion zuzuschreiben. Diesbezüglich könnten weiterführende Untersuchungen zu den Inhaltsstoffen helfen. Darum fragen wir, ob solche Untersuchungen im Gange oder geplant sind, um die Sicherheit der neuen mRNA Impfstoffe zu erhöhen?

Unserer Ansicht nach sind kritische Fragen und transparente Antworten im Sinne der Sorgfaltspflicht unabdingbar, gerade in einem solchen Fall einer nur bedingten Zulassung, von der dennoch praktisch jeder betroffen ist.

Wir würden uns freuen, wenn Ihre Zeitung unsere Diskussion mit der Firma BioNTech weiterhin unterstützen würde.

Gerade weil wir Impfstoffe und Arzneimittel für bedeutende Säulen der Medizin erachten, ist eine sorgfältige Prüfung von Effektivität und Sicherheit Grundvoraussetzung für deren Einsatz; selbstverständlich ist darin auch eine ausgezeichnete Qualität des Impfstoffs sowie Transparenz der Qualitätskontrolle eingeschlossen.

Mit freundlichen Grüßen
und im Namen aller Unterzeichner



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