

## **Der Doppelcharakter Spike-exprimierender Impfstoffe - Eine Analyse der Verträglichkeit**

### ***Kurzfassung:***

*Das Enzym ACE2 ist Rezeptor für die Spikes der natürlichen SARS-CoV-2-Viren, wie auch für die im menschlichen Organismus exprimierte Spikes nach Impfung. Seine Hemmung oder Funktionsstörung prägt das Covid-19 Krankheitsbild und das spezifische Nebenwirkungsprofil der spike-exprimierenden Impfstoffe. Sowohl die Auslösung von Antikörpern als auch die Auslösung von Effekten im RAAS werden über die Spike-Rezeptorbindungsdomäne S1 realisiert. Dadurch erhält der Impfstoff einen Doppelcharakter – Impfstoff und Wirkstoff zugleich. Der Vergleich von charakteristischen systemischen Nebenwirkungen des Nebenwirkungsprofils der Geimpften mit den Symptomen der Covid-19-Erkrankten lassen Ähnlichkeiten erkennen, die diesen Wirkmechanismus bestätigen. Schwächen der Verträglichkeit der spike-produzierenden Impfstoffe werden bei einem Vergleich der Anzahl aller Impf-Nebenwirkungsmeldungen des Jahres 2014 und Nebenwirkungsmeldungen hochwirksamer Herz-Kreislauf-Arzneimittel deutlich. Die Produkt-Informationen bedürfen einer Anpassung an den aktuellen Erkenntnisstand.*

### **Zur Schlüsselfunktion des Enzyms ACE2**

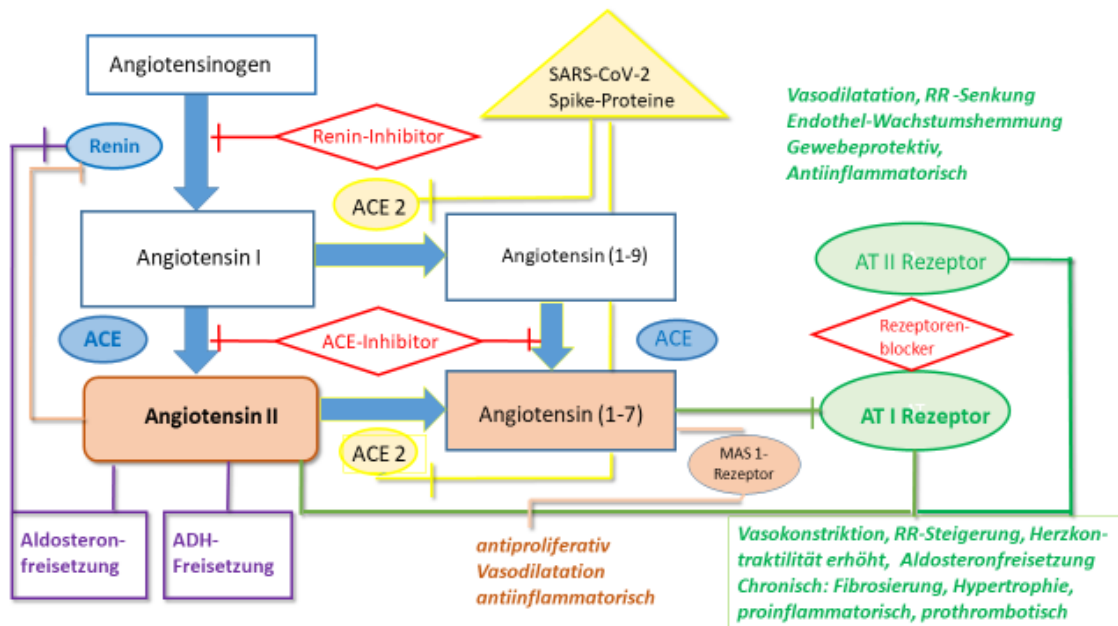
Seit Beginn der SARS-CoV-2 Ausbreitung ist bekannt, daß dieses Virus das Enzym ACE2 als Eintrittspforte benötigt, um sich in menschlichen Zellen vermehren zu können (s. Abb.2). Diese Vermittlerfunktion ist aber nur ein Aspekt des multifunktionalen Enzyms ACE2. Die Einbeziehung dieses Enzyms macht das Virus heimtückisch. Man könnte auch sagen, es stellt das Virus für zahlreiche, über den Befall der Atemwege hinausgehende Begleiterscheinungen, Komplikationen und schwere Verläufe scharf.

Was ist die Ursache dafür? Das **Enzym ACE2** spielt physiologisch eine protektive Rolle im fundamentalen herzkreislauf-regulierenden Renin-Angiotensin-Aldosteron System (RAAS; s. Abb. 1; 1). Das vasokonstriktive, proinflammatorische, prothrombotische und gewebschädigende Angiotensin II wird mittels ACE2 in Angiotensin 1-7 abgebaut. Dieses wirkt durch Gefäßerweiterung, Entzündungs- und Wachstumshemmung den schädlichen Folgen von Angiotensin II entgegen. Eine Hemmung oder Funktionsstörung von ACE2 durch das Virus oder durch die nach Impfstoffapplikation exprimierte Spikes führt akut zu überschießenden Ang II-Wirkungen, wie Gefäßverengung, Blutdruckanstieg, Gewebe-Ischämie und kann zur Bildung von Thromben beitragen. Bei anhaltender Wirksamkeit folgen Erhöhung des Blutvolumens und Gewebeschäden. ACE2 ist nicht nur in der Lunge, sondern in vielen Organen, wie Herz, Niere, Gerinnungssystem, Leber, Magen-Darm-Trakt, ZNS, der Haut und im Gefäßsystem präsent und wirksam. Vielfältige Organ-Manifestationen und einige Spätfolgen von Covid-19 erklären sich vor diesem Hintergrund.

Verantwortlich für die Bindung an den ACE2-Rezeptor sind die Spikes des Virus oder gentechnisch, im menschlichen Organismus durch den Impfstoff produzierte Spikes mit ihrer Rezeptorbindungsdomäne (RBD) S1. Genau diese ist aber auch das Ziel neutralisierender Antikörper, Teil der induzierten Immunabwehr nach der Impfung.

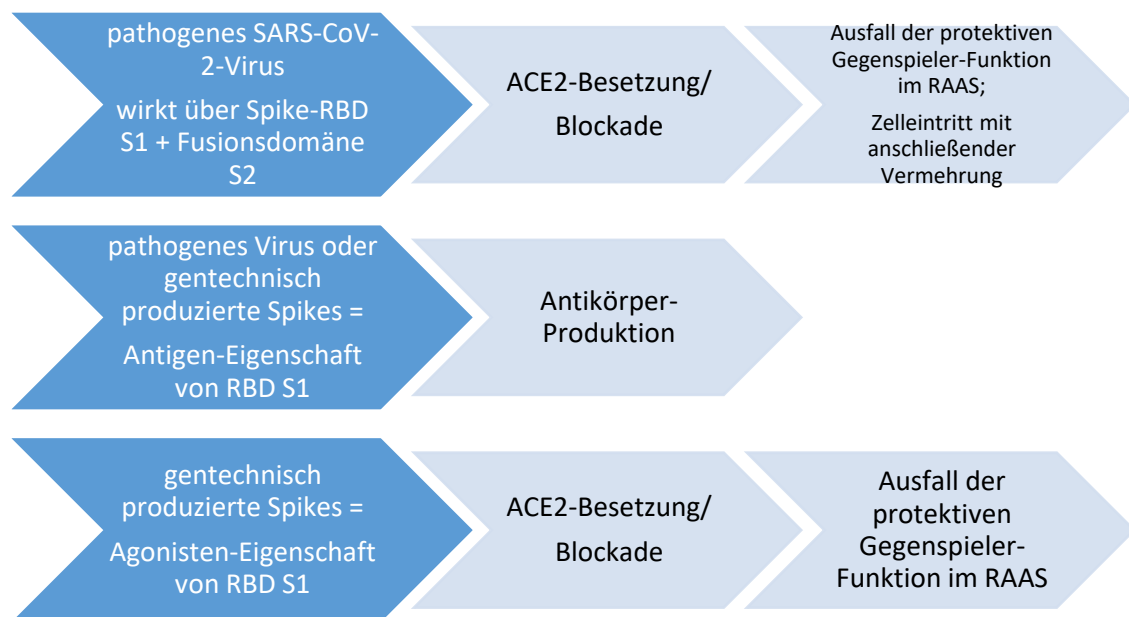
Eine Separation der Immunreaktion von den pathologisch unerwünschten und schädlichen Folgen einer RAAS-Aktivierung erscheint unmöglich, weil für beide die gleiche Rezeptorbindungsdomäne benutzt wird (s. Abb. 2).

**Abb. 1:** ACE2 und die Wirkung von SARS-Cov-2 bzw. Spike-Proteinen im RAAS



**Abb.1:** Das in erster Linie vasokonstriktorisch und blutdrucksteigernde Angiotensin II (Ang II) wird in mehreren Schritten gebildet: Aus Angiotensinogen, entsteht unter Vermittlung von Renin Angiotensin I (Ang I). Dieses wird anschließend mittels des Angiotensin-Converting-Enzyms (ACE) in Angiotensin II umgewandelt. Die Schlüsselfunktion von ACE besteht darin, daß es ebenfalls die Umwandlung von Angiotensin (1-9) in Angiotensin (1-7) und den Abbau des vasodilatatorisch wirksamen Bradykinins (hier nicht dargestellt) vermittelt. Die Haupteffekte von Ang II auf den Kreislauf werden über seinen Rezeptor AT I ausgelöst. Außerdem verstärkt Ang II die Ausschüttung von entzündungsfördernden Zytokinen. Der AT II Rezeptor, der ebenfalls durch Ang II stimuliert wird, löst grundsätzlich unterschiedliche Wirkungen aus. Hemmung wird durch Querstrich angedeutet.

**Abb. 2:** Schematische Darstellung der Wirksamkeit des pathogenen SARS-CoV-2 Virus und der gentechnisch im menschlichen Organismus hergestellten Spikes nach Impfung



Die Biotechnologen der Spike-exprimierenden-Impfstoffe haben während ihres Computer-Impfstoff-Designs diese komplexen Mehrfach-Wirkmechanismen offensichtlich übersehen.

Das Resultat ist: die **Spikes sind nun sowohl Impfstoff wie auch Wirkstoff!** Das hätte tunlichst vermieden werden sollen, denn nun haben alle spike-exprimierenden Impfstoffe mit den Konsequenzen der Hemmung/Funktionsstörung von ACE2 zu kämpfen. Von diesem Mechanismus nicht betroffen sind konventionell hergestellte Covid-19-Impfstoffe.

Die erste Frage, die sich auf Grund der postulierten Hypothese stellt, ist folgende: **Ähneln die beobachteten Nebenwirkungen der spike-produzierenden Impfstoffe den Symptomen einer Covid-19-Erkrankung?**

Die EudraVigilance Datensammlung (European database of suspected adverse drug reaction reports, 2) ermöglicht es, Einblicke in das Nebenwirkungsprofil von Arzneimitteln und Impfstoffen zu erhalten. Sie ist die Grundlage der nachfolgenden Einschätzung von Comirnaty, des ersten spikeproduzierenden Impfstoffes in der EU. Den Nebenwirkungsmeldungen in Deutschland liegt der Sicherheitsbericht des PEI vom 4.3.2021 zugrunde (4). Die Daten zum Krankheitsbild beruhen auf dem aktuellen Steckbrief des RKI (7) und der ausführlichen Analyse extrapulmonaler Covid-19 Symptome von Gupta et al., 2020 (3).

Die systemischen Nebenwirkungen nach Comirnaty ähneln den Symptomen einer Covid-19 Erkrankung stark. Die Häufigkeit der Nebenwirkungen innerhalb des Nebenwirkungsspektrums ist den Krankheitssymptomen in mehreren Fällen ähnlich (s. Tab. 1); für abweichende findet sich eine plausible Erklärung. Lokale Nebenwirkungen und anaphylaktisch/allergische Reaktionen sowie direkte zytotoxische Ereignisse wurden aus verständlichen Gründen in den Vergleich nicht einbezogen.

**Tab. 1:** Comirnaty<sup>R</sup>/Tozinameran - ausgewählte charakteristische systemische Nebenwirkungen in absteigender Reihenfolge (aus EudraVigilance-European database of suspected adverse drug reaction reports bis 13.3.2021, ohne „not specified“, 2) – Vergleich zu den Fallzahlen des PEI-Sicherheitsberichtes vom 4.3.2021 (4) sowie zu allen Symptomen von SARS-CoV-2/COVID-19 (RKI, 7) und zu extrapulmonalen Covid-19 Symptomen (3)

<b>Comirnaty<sup>R</sup> Nebenwirkungsprofil</b>	<b>Fälle insgesamt</b>	<b>% von 102 100 (2)</b>	<b>Covid-19 – Erkrankung</b>
<b>ausgewählte charakteristische systemische Nebenwirkungen</b>	<i>Insgesamt (4)</i>	<i>% von 8368 (4)</i>	<b>extrapulmonale Symptome in % (3)</b>  <i>Symptome von COVID-19 in %, RKI (7)</i>
Anzahl individueller Fälle bis 13.3.2021 (2) bis 26.2.2021 (4)	102 100 8 368		
Kopfschmerz, Spannungskopfschmerz	29 733	29,12% 7%	8-42%
Erhöhte Körpertemperatur, Fieber	27 796	27,22% ca. 7%	27%
Gastrointestinale Störungen <i>Übelkeit+Erbrechen</i>	22 150	21,7% ca. 4%	12-61%
Fatigue	18 080	17,7% 5%	
Frösteln, Schüttelfrost	14 283	14% ca. 5%	

Haut und subcutanes Gewebe	10 304	10,1% <i>ca. 1%</i>	20-44% <i>0,2-1,2%</i>
Asthenie	8 871	8,7% <i>ca. 3%</i>	
Schwindel, Vertigo	6 941	6,8% <i>ca. 3%</i>	12%
Herzstörungen insgesamt	4 432	4,34%	
Tachykardie, Arrhythmie, Palpitationen, Extrasystolen, ventrikuläre ES, Tachyarrhythmie, Herzschlag erhöht	4 075	3,99%  <i>ca. 1,5%</i>	17% bei Hospitalisierten, 44% bei ITS-Pat.
Atemnot, Dyspnoe	3 048	3%	
Hypertonie, hypertensive Krise, hypertensiver Notfall, maligne Hypertonie, abnormaler Blutdruck, Blutdruck gesteigert, systol. Blutdruck gesteigert	2 331	2,28%	
Covid-19, Test positiv, Pneumonie	1 806	1,77%	
Husten	1 685	1,65%	40%
Anaphylakt. Reaktion, Schock, anaphylaktoide Reaktion, Zytokinsturm, Hypersensitivität, Typ I u. IV	1 643  63	1,6%  <i>0,75%</i>	
Oedeme Larynx, Pharynx, Augenlid Angioödem, geschwollene Zunge	1062	1%	
Fazialisparese, -paralyse	727 14	0,7% <i>0,17%</i>	
Nierenstörungen und ableitende Harnwege	485	0,48%	0,5-29-37% 78-90% bei kritisch Kranken
Influenza, <i>grippeähnliche Erkrankung</i>	382	0,37% 5%	
Myokardinfarkt, akuter Herzinfarkt, Herzstillstand, kardiogener Schock, plötzlicher Herztod kardio-respiratorischer Stillstand	331	0,32%	20-30% bei Hospitalisierten; 55% bei Vorgeschiedigten
Ageusie	268	0,26%	5 <i>zusammen 22%</i>
Anosmie	221	0,22%	5 „ „ „ „
Pneumonie	192	0,19%	1,0%
Art. Thrombose, tiefe Venenthrombose, Thrombose, venöse Thrombose, Thrombophlebitis	131	0,13%	bis zu 30% zw. 69-85% bei kritisch Kranken trotz Prophylaxe
Hämorrhagischer Schlaganfall, ischäm. Stroke,	102 24	0,1% <i>0,29%</i>	bis zu 6% der schweren Fälle
Hepatobiliäre Störungen	99	0,1%	14-53%
Koagulopathie, Immunthrombozytopenie, Thrombozytopenie	93  5	0,09%  <i>0,06%</i>	5-36%

C-reaktives Protein	89	0,09%	
Gesteigertes D-Dimer	15	0,01%	bis zu 46% der Hospitalisierten

Bei Kopfschmerz (zw. 7-42%), Fieber (7-27%), gastrointestinalen Reaktionen (12-61%), Hautsymptomen (zw. 0,2-44%), Schwindel (zw. 3-12%), Pneumonie (0,19-1%) und Schlaganfall (0,1-6%) ähnelten sich die Häufigkeiten des Nebenwirkungsspektrums und der Covid-19-Symptomatik.

1,77% der Fälle (n=1806; diese Zahl resultiert aus der Addition der EU-Fallmeldungen) erwähnten eine Covid-19 Erkrankung, z.T. auch positive Testbefunde oder eine Covid-19 Pneumonie. Diese Häufigkeit überrascht. Im Sicherheitsbericht des PEI (4) sind keinerlei Fälle von Covid-19 in Zusammenhang mit der Impfung enthalten, obwohl es mehrere nachweisbare Ausbrüche in Altenheimen nach der Impfung gab.

Quantitativ über den Impfstoff-Nebenwirkungen lagen Covid-19 Symptome bei: Rhythmusstörungen (17-44% bei Schwerkranken vs. 1,5-4%), Husten (40% vs. 1,65%), Nierenstörungen (bis 90% bei Schwerkranken vs. 0,48%), Myokardschäden bis Herz-Stillstand (55% bei Vorgeschädigten vs. 0,32%), Geschmacks- und Geruchsstörungen (22% vs. 0,2-5%), hepatobiliären Störungen (14-53% vs. 0,1%), Koagulopathien/Thrombozytopenie (5-36% vs. 0,06-0,09%), gesteigertem D-Dimer (46% vs. 0,01%), Thrombosen (bis 85% bei kritisch Kranken trotz Prophylaxe vs. 0,13%). Die beobachteten Unterschiede in den Häufigkeiten sind vermutlich auf die Schwere der Vor- und Begleit-Erkrankung von Hospitalisierten gegenüber den nicht-hospitalisierten, mehr oder weniger gesunden Geimpften zurückzuführen. Auch die den Symptomen gewidmete Aufmerksamkeit und der Erfassungsmodus - gezielte Abfrage oder Spontanmeldung - beeinflussen die Häufigkeit in differenzierter Weise.

Obwohl sich aus den Erfahrungen mit Covid-19-Erkrankten eine deutliche Beteiligung des Herz-Kreislauf-Systems abzeichnete, scheint diese Symptomatik nach Comirnaty-Impfung unterrepräsentiert zu sein (0,32-4,34%). Als Ursache kommt hierfür in erster Linie die Unkenntnis der Folgen einer Ausschaltung der kardioprotektiven Eigenschaften von ACE2 durch die exprimierten Spike-Proteine in Frage (1). **Der Zusammenhang von Aktivierung des RAAS mit einer Impfung ist völlig neu, wurde nicht kommuniziert und blieb deshalb bisher unbeachtet.** Das muß sich ändern, damit den Betroffenen schnell und gezielt geholfen werden kann.

Bei kardiovaskulär sensiblen und ungeschützten Personen kann die überschießende Aktivierung des RAAS nach ACE2-Ausfall zu gravierenden Folgen führen. Akut kann es zu Blutdruckanstieg bis hin zur hypertensiven Krise, zu Herzrhythmusstörungen und Minderdurchblutung lebenswichtiger Organe wie Herz, Hirn und Niere einschließlich von Gerinnungsstörungen kommen (s. Abb.1). Die differentialdiagnostischen Erwägungen sollten neben der klinischen Symptomatik und gängiger Diagnostik deshalb auch die Abklärung von Markern des RAAS einschließen. Vorschnelle Erklärungsversuche - hohes Lebensalter und Komorbidität - sollten zu Gunsten einer umfassenden differentialdiagnostischen Abklärung in den Hintergrund treten.

Als Begründung für die prozentual geringeren Herzkreislauf-Reaktionen nach Impfung kommt ebenfalls in Frage, daß der breite Einsatz der bewährten kardio- und gewebe- protektiven ACE-Hemmer und AII-Rezeptorenblocker die Aktivierung des RAAS abschwächt bis blockiert, so daß bei derart vorbehandelten Patienten die zu erwartenden negativen Folgen nicht in Erscheinung treten.

In der Regel lagen die in Deutschland erhobenen Häufigkeiten (4) mit Ausnahme von Schlaganfall (ca. 3x höher) unter denen der EU (ca. 10 bis knapp 50%). Unterschiede im Bekanntheitsgrad des Nebenwirkungsprofils, Unterschiede in den Gesundheitssystemen, in den Erfassungsmodalitäten und die Meldefreudigkeit spielen hierfür eine nicht zu unterschätzende Rolle.

Qualitativ zeigte sich jedoch insgesamt eine überraschende Übereinstimmung zwischen dem Comirnaty-Nebenwirkungs- und dem Covid-19-Symptomen-Spektrum.

Eine weitere zu klärende Frage ist, **wie kann die Verträglichkeit von Comirnaty als Beispiel für spike-produzierende Impfstoffe im Vergleich zu anderen Impfstoffen eingeschätzt werden?**

Hierfür wurden öffentlich verfügbare, nationale Impfkomplicationen aus dem Jahr 2014 (8) zum Vergleich herangezogen. Diese zeigten für Erwachsene und Kinder (n=3720) eine Vielzahl unterschiedlicher Reaktionen (Krämpfe, Epilepsie, Gelenkschmerzen, Mißempfindungen, Weinen, grippeähnliche Erkrankungen, GBS, MS, Fieber etc.). Blutdruckerhöhungen wurden nur bei 0,32% (nach Comirnaty bei 2,28%) beobachtet, Rhythmusstörungen bei 0,4% (nach Comirnaty bei 4%). Das Auftreten von Thrombosen war selten und entsprach etwa der Häufigkeit nach Comirnaty (0,1 vs. 0,13%); Thrombozytopenien und Auto-/Immunthrombozytopenien sowie thrombozytopenische Purpura traten bei 0,7% und damit häufiger als nach Comirnaty (0,06-0,09%) auf.

Dieses deutlich von Comirnaty bzw. Covid-19 abweichende Profil bestärkt das Vorhandensein einer eigenständigen Nebenwirkungs-Spezifität der spike-exprimierenden Impfstoffe.

Daran schließt sich die Frage an: **Ergeben sich Probleme für das Sicherheitsprofil, wenn zur Immunreaktion der spike-exprimierenden Impfstoffe eine weitere Wirkkomponente hinzu kommt?**

Die Sicherheitsanforderungen an alle, dem präventiven Gesundheitsschutz dienenden Impfstoffe, müssen hoch sein, denn sie werden Gesunden appliziert, deren Gesundheit zu schützen ist. Die deutsche Zulassungsbehörde hat sich generell ein sehr ambitioniertes Ziel gesetzt: „Die Risiken, die mit der Anwendung von Impfstoffen verbunden sind, dürfen kaum wahrnehmbar sein.“ (Zitat PEI/RKI, 5). Für Covid-19-Impfstoffe sollte das Sicherheitsprofil besonders nebenwirkungsarm sein, weil die zu bekämpfende Erkrankung in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle (ca. 81%) nur leicht bis mittelschwer verläuft.

Die ersten Erkenntnisse zur Sicherheit lieferten die Zulassungsunterlagen zu Comirnaty<sup>R</sup> (12, 16). Bis zu 84% der Geimpften wiesen die bei lokaler Applikation üblichen Nebenwirkungen auf; diese verschwanden meist innerhalb weniger Tage. Systemische Nebenwirkungen waren bei Jüngeren (<55 J.) häufiger als bei Älteren, insbesondere nach der 2. Applikation und umfaßten eine weite Spanne (0,1-59,4%) unspezifischer Nebenwirkungen, wie Müdigkeit, Kopfschmerzen, Muskel- und Gelenksbeschwerden, Übelkeit, Unwohlsein, Frösteln/Schüttelfrost und Fieber. Auf andere Symptome wurde offensichtlich nicht geachtet. Bis zu 45% mußten nach der 2. Dosis mit fiebersenkenden und/oder schmerz-reduzierenden Arzneimitteln behandelt werden. Auf Grund der kurzen Nachbeobachtungszeit blieben die Erfahrungen bis zur Markteinführung begrenzt und lückenhaft. Bemerkenswert erschien das Auftreten von Fazialispareesen und gehäuften allergisch/anaphylaktischen Reaktionen sowie von 3410 Covid-19 Verdachtsfällen (unter 43 551 Studienteilnehmern), die keiner weiteren Abklärung zugeführt wurden. Wiederholt wurde jedoch darauf hingewiesen, daß es zu einer impfstoff-assoziiert verstärkten Erkrankung (VAED, VAERD) kommen kann. Bereits diese Daten waren nicht dazu geeignet, die Impfstoff-Nebenwirkungen als „kaum wahrnehmbar“ einzuschätzen. Fakt ist, daß bis zum Abschluß der letzten geplanten Studien Ende 2023 keine endgültige Nutzen-Risiko-Bewertung vorgenommen werden kann.

Inzwischen sind die Erfahrungen im Umgang und der Anwendung mit den Covid-19 Impfstoffen gewachsen.

Die ungewöhnlich hohe Gesamtzahl der Nebenwirkungen der ersten drei in den Markt eingeführten spike-exprimierenden-Impfstoffe überraschte eigentlich nicht, sondern bestätigte

ihren Doppelcharakter – Impfstoff und Wirkstoff. In Deutschland gingen für diese Impfstoffe bis zum 26.2.2021 zwischen 10 – 135 Nebenwirkungsmeldungen/Tag ein.

**Tab. 2: Nebenwirkungen im Vergleich**

**A** An Gesunde verabreichte, ACE2-hemmende, Spike-produzierende Impfstoffe

**B** Erkrankten verabreichte therapeutisch wirksame ACE-Hemmer

	<b>Nebenwirkungs-Meldungen in EU</b> (EUDRAVigilance in EU und wenigen weiteren Nicht-EU-Ländern bis 13.3.2021, 2)	<b>Nebenwirkungs-Meldungen in Deutschland</b> A: Sicherheitsbericht PEI bis 26.2.2021 (4)  B: EudraVigilance (2) März 2020 bis 13.3.2021
<b>A</b> Comirnaty (seit 8.12.20 in UK)	102 100/95 Tage = <b>1074/Tag</b>	8 368/62 Tage = <b>135/Tag</b>
<b>A</b> Moderna (seit ca. 11.1.21)	5 939/62 Tage = <b>95,8/Tag</b>	484/47 Tage = <b>10,3/Tag</b>
<b>A</b> Astra Zeneca (seit ca. 1.2.21)	54 571/41 Tage = <b>1331/Tag</b>	2 765/26 Tage = <b>106,3/Tag</b>
<b>B</b> Enalapril	12 234/365 Tage = <b>33,52/Tag</b>	1191/365 Tage = <b>3,3/Tag</b>
<b>B</b> Captopril	2 111/365 Tage = <b>5,78/Tag</b>	583/365 Tage = <b>1,6/Tag</b>
<b>B</b> Lisinpril	15 732/365 Tage = <b>43,1/Tag</b>	554/365 Tage = <b>1,5/Tag</b>
<b>B</b> Ramipril	17 584/365 Tage = <b>48,2/Tag</b>	3641/365 Tage = <b>9,98/Tag</b>

Vergleichsweise wenige Nebenwirkungen zeigten die seit Jahrzehnten bekannten und sehr breit eingesetzten, hochwirksamen blutdrucksenkenden Arzneimittel aus der Gruppe der ACE-Hemmer. Für diese wurden lediglich 1,5-9,98 Nebenwirkungsmeldungen/Tag in Deutschland registriert. Für die gesammelten EU-Daten klappte das Verhältnis Impfstoff zu ACE-Hemmern noch deutlicher zu Ungunsten der Impfstoffe auseinander (s. Tab. 2).

Verglichen mit **allen Impfnebenwirkungsmeldungen** des Jahres 2014 lagen die drei Covid-19 Impfstoffe in Deutschland 2021 um den Faktor **19 darüber**; bei den Todesfällen sogar um den **Faktor 177** (s. Tab. 3). Letzterer würde noch drastischer ausfallen, wenn man nur die Erwachsenen in die Kalkulation einbezöge, denn die Covid-19 Impfstoffe wurden bisher bekanntermaßen nur an Erwachsene verimpft (Faktor 662,5!).

Bei 0,32% der Geimpften führte das Auftreten einer unerwünschten Reaktion im Zusammenhang mit Covid-19-Impfstoffen zur Meldung in Deutschland (4, 9). Die nach Covid-19-Impfungen bis zum 26.2.2021 beobachteten 330 Todesfälle (2,8% der Nebenwirkungen, s. Tab. 3) entsprechen 0,009% der bis dahin Geimpften (Erstimpfung n= 3 759 906; 9). Das sind, für sich betrachtet, keine großen Zahlen. Doch der Vergleich zur Gesamtzahl von Impfnebenwirkungen und der Zahl der in Zusammenhang mit der Impfung Verstorbenen des Jahres 2014 (s. Tab. 3) verdeutlicht, daß die spikeproduzierenden Impfstoffe nicht über ein vernachlässigbares Nebenwirkungspotential verfügen, wohl eine Folge ihres Doppelcharakters.

**Tab. 3: Nebenwirkungsmeldungen und Todesfälle nach Impfungen in Deutschland**

	Gesamtzahl der Nebenwirkungsmeldungen	Todesfälle
Jahressumme aller gemeldeten Impf-Nebenwirkungs-Fälle 2014 in Deutschland (8)	3 720 = 10,2/Tag	Erwachsene: 3 Kinder: 9 Summe = 12 = <b>0,03/Tag</b>
Covid-19-Impfnebenwirkungen innerhalb von maximal 62 Tagen bis 26.2.2021 (4)	11 915 = 192/Tag  = 0,32% der Geimpften	<b>330 = 5,3/Tag</b>  = 2,8% der NW-Meldungen
<b>Faktor</b>	<b>19</b>	<b>177</b>

Die Covid-19-Impfstoffe werden bei Nichtbeachtung aller anderen Bemühungen als die einzige Alternative herausgestellt, um die „Krise“ beenden zu können. Deshalb stellt sich die zusätzliche Frage: **Konnte die Impfung bisher Effekte auf den epidemiologischen Verlauf zeigen?**

In Deutschland, in dem seit 27.12.2020 zunächst Comirnaty<sup>R</sup>, seit der 3. Januarwoche 2021 Moderna und seit 1.2.2021 Astra-Zeneca verimpft werden, sanken die Infizierten- und Verstorbenen-Zahlen nicht (s. Tab.4).

Im Gegenteil, die Zahlen nach Beginn der Impfkampagnen stiegen sowohl in Deutschland, wie auch in Großbritannien kontinuierlich weiter an. **Mindestens 50% aller Covid-19-Sterbefälle** ereigneten sich innerhalb von 81-100 Tagen nach Impfbeginn im Vergleich zur Gesamtzahl der Infizierten während der anhaltenden Infektionsausbreitung. Ähnlich verhielten sich die Zahlen der Infizierten. **37-59% aller Infektionen** ereigneten sich erst nach dem Impfstart. Weder Lock-down Maßnahmen noch Impfungen führten zu einer Trendumkehr in Großbritannien. In Deutschland kam es zwischen 18.12.2020 und 8.2.2021 vorübergehend zu einem Abfall der Zahlen auf hohem Niveau; seitdem steigen die Zahlen wieder an. Ein nachhaltiger Effekt von Lock-down Maßnahmen und/oder Impfungen zeichnete sich bisher ebenfalls nicht ab.

**Tab. 4: Zahl der Verstorbenen und Infizierten vor und nach Impfbeginn**

Land	Verstorbene (V) und Infizierte (I) vor der Impfung	Verstorbene (V) und Infizierte (I) nach Beginn der Impfkampagne
Deutschland (9)	V bis 28.12.2020: 30 126	V: ab 28.12.2020-18.3.2021: 44 006 innerhalb von 81 Tagen entspricht <b>59,36%</b> der bis zum 18.3.2021 Verstorbenen ( $n_{\text{insgesamt}} = 74 132$ )
	I bis 28.12.2020: 1 651 834	I: ab 28.12.2020-18.3.2021: 960 434 innerhalb von 81 Tagen entspricht <b>36,76%</b> der bis zum 18.3.2021 Infizierten ( $n_{\text{insgesamt}} = 2 612 268$ )
Großbritannien (10)	V bis 8.12.2020: 62 130	V ab 8.12.2020-18.3.2021: 64033 innerhalb von 100 Tagen entspricht <b>50,75%</b> der bis zum 18.3.2021 Verstorbenen ( $n_{\text{insgesamt}} = 126 163$ )



	I bis 8.12.2020: 1 755 341	I ab 8.12.2020-18.3.2021: 2 538 987 innerhalb von 100 Tagen entspricht <b>59,12%</b> der bis zum 18.3.2021 Infizierten ( $n_{\text{insgesamt}} = 4\,294\,328$ )
--	----------------------------	---

Was könnte hinter diesem Phänomen stecken? Dafür gibt es verschiedene Erklärungsmöglichkeiten und Kombinationen aus diesen, den Doppelcharakter der spikeproduzierenden Impfstoffe eingeschlossen:

1. Der Impfbeginn und das langsame Voranschreiten der Impfungen fällt zusammen mit der jährlich wiederkehrenden Grippesaison (KW 40-KW 20) und wird von dieser möglicherweise kaschiert. Wäre denkbar, doch fehlen Hinweise auf eine verstärkte Aktivität von Grippeviren.
2. Mutanten erhöhen die Krankheitslast – Mutanten sind aber bereits seit mehreren Monaten aktiv, die ansteckendere britische Variante B.1.1.7. seit September 2020 (11).
3. Gegen schwere Erkrankungen hat sich beispielsweise der BioNTech-Impfstoff als nicht ausreichend wirksam erwiesen (12, 16). Die nicht abgeklärten, nicht näher spezifizierten 3410 Verdachtsfälle in der BioNTech-Phase III-Studie und das Auftreten von Covid-19 Erkrankungen nach Impfung (1,77% des Nebenwirkungsprofils, s.o.) nähren Zweifel an der 95%igen präventiven Wirksamkeit des Impfstoffes.
4. SARS-Cov-2 Viren werden trotz Impfung weitergegeben – dazu fehlen für die bereits verwendeten Impfstoffe entsprechende Erkenntnisse.
5. Die immunisierende Wirksamkeit der spikeproduzierenden Impfstoffe wird damit erklärt, daß eine Antigen- bzw. Spike Protein-Produktion ausgelöst wird, die die gewünschte Entwicklung von schützenden Antikörpern nach sich zieht (13). Untrennbar mit dieser Wirkung ist verbunden, daß die produzierten Spike-Proteine ihren Rezeptor, nämlich ACE 2 (s. Abb. 1 u. 2) mit hoher Affinität blockieren bzw. seine Expression senken, wie es das krankheitsauslösende SARS-Cov-2 Virus in gleicher Weise tut. Ob Spike-Proteine allein in der Lage sein könnten, kurzfristig und kurzdauernd krankheitsauslösend zu sein, ist unbekannt. Hinweise darauf existieren (s. auch Tab. 1: 1806 Fälle! oder Covid-19 Ausbrüche in Alten- und Pflegeheimen kurz nach der Impfung oftmals bei vorher negativ Getesteten, 1). Diese Fälle wurden von der deutschen Zulassungsbehörde PEI weder als Impfmißerfolg oder Impfdurchbruch noch als Impfnebenwirkung betrachtet. Sie wurden komplett ignoriert; jeder Hinweis im Sicherheitsbericht fehlt.  
Plausibel ist, daß Spike-Proteine durch die Blockade des protektiv wirksamen Enzyms ACE 2 zu schweren Krankheitsbildern bis hin zum Tod nach der Impfung führen können.
6. Eine Überlappung der pharmakologisch/pathophysiologischen Wirkeffekte der spikeproduzierenden Impfstoffe mit immunologischen Fehlreaktionen nach der Impfung ist wahrscheinlich.  
Die Bildung infektionsverstärkender, nicht-neutralisierender Antikörper käme in Frage für Reaktionen (antibody dependent enhancement-ADE, 14), die erst nach einer gewissen Zeit und nach Zweitinfektion eintreten. Für Reaktionen, die kurzzeitig nach der Impfstoffgabe ablaufen, ist diese Erklärung weniger plausibel, es sei denn, es hatte bereits vor der ersten Impfung einen Kontakt mit SARS-Cov-2 oder einem verwandten Virus gegeben.  
Bei Personen, die vor der Impfung seronegativ waren, kann es durch Kontakt mit SARS-Cov-2 nach der Impfung, auch noch Jahre später, zu schweren Krankheitsausbrüchen

kommen, die VAED (Vaccine associated enhanced disease) verdächtig sind (15). Die Abgrenzung zu Impfmisserfolgen ist schwierig. Deshalb müssen alle Impfmisserfolge bzw. -durchbrüche sorgfältig auf das Vorliegen von VAED hin analysiert werden. Die Symptome einer VAED können die Atemwege, das Herz-Kreislauf-System bis hin zum kardiogenen Schock, das Immunsystem und das hämatopoetische System, die Nieren, das gastrointestinale System, das ZNS u.a. betreffen und zu einem tödlichen Ausgang führen. Inwieweit hierfür die pharmakologisch bekannten schädlichen Folgen eines Wegfalles des ACE 2-bedingten Abbaues von Angiotensin II zum Tragen kommen, bedarf der Abklärung. Ang II wird u.a. für eine Zytokin-Ausschüttung verantwortlich gemacht.

Folgende Ereignisse bei Personen mit bestätigter Infektion und nach Ausschluß anderer Ursachen und Komorbiditäten lassen an eine VAED denken:

- Tod einer Person ohne Mortalitätsrisiko oder höhere Verstorbenen-Inzidenz als erwartet
- Hospitalisierung, Hospitalisierungsrate höher als erwartet
- Verschlechterung des Zustandes, insbesondere bei Abweichungen vom natürlichen Verlauf der Erkrankung
- verlängerter klinischer Verlauf und das Auftreten von
- Komplikationen.

Experten (Brighton Collaboration VAED working group) raten, auch bei ansteigender Inzidenz der eigentlich zu vermeidenden Erkrankung Covid-19 (!) an eine VAED zu denken (15, Tab. 1 B). Es ist längst an der Zeit, diesem Ratschlag zu folgen.

### **Resümee:**

Die spike-exprimierenden Impfstoffe verfügen über einen Doppelcharakter. Sie sind Impfstoff und Wirkstoff zugleich. Beide Komponenten - Antigen und Agonist - sind untrennbar über die gleiche Rezeptorbindungsdomäne S1 der Spikes aneinander gekoppelt. Die Realisierung der pathologischen Herzkreislauf-Effekte erfolgt über die Ausschaltung der kardio- und gewebe- protektiven, antiproliferativen und antiinflammatorischen vermittelten Effekte von ACE2. Die Wirkstoffkomponente prägt das spezifische Neben-Wirkprofil und unterscheidet diesen Impfstoff von anderen. Die Wirkstoffkomponente macht den Impfstoff virusähnlich und verschlechtert das Sicherheitsprofil drastisch. Die Häufigkeit von Nebenwirkungen liegt um ein Vielfaches über der Nebenwirkungs-Häufigkeit herkömmlicher Impfstoffe oder über der von breit eingesetzten blutdrucksenkenden ACE-Hemmern. Die Anzahl der in Zusammenhang mit der Covid-19-Impfung Verstorbenen übersteigt die Zahl der durch/mit andere(n) Impfstoffen Verstorbenen in beachtlichem Ausmaß. Beachtenswert ist die Anzahl von Covid-19 Erkrankungen unter den Geimpften mit Nebenwirkungen (1,77%).

Eine Reduktion der Häufigkeit einer unerwünschten Reaktion durch die Impfung um den Faktor 1000, wie bei der Masern-Enzephalitis (6), wurde in keinem Fall gefunden.

Die Impfung hat bisher weder in Großbritannien noch in Deutschland Einfluß auf die Infektionsausbreitung genommen. Im Gegenteil, seit Beginn der Impfkampagne wuchsen die Zahlen der Infizierten und Verstorbenen. Die Beteiligung von VAED an dieser Zunahme sollte dringend abgeklärt werden. In die Interpretation der unerwarteten Zunahme von Verstorbenen muß die über eine pathologische Aktivierung des RAAS wirkende ACE2-Hemmung einbezogen werden. Exprimierte Spikes sind sicherlich labormäßig nachweisbar; inwieweit sie auch in der Lage sein könnten, einen Krankheitsprozeß auszulösen, ist hingegen unbekannt.

Sporadische Mitteilungen über einzelne, aber auch gehäuft aufgetretene Covid-19 Ausbrüche und/oder Verstorbene in zeitlich engem Zusammenhang mit der Impfung signalisieren Abklärungsbedarf. Neben klinisch üblicher Diagnostik, wie Blutdruck- und Pulsmessung, ggf. permanente Überwachung, Röntgen, EKG, ECHO, Sonographie, ggf. Angiographie sind hierfür auch gezielte Labor-Untersuchungen notwendig, wie Virusbestimmung und –

quantifizierung, Bestimmung der Immunantwort nach der Impfung und zum Zeitpunkt der Infektion, von neutralisierenden und nicht-neutralisierenden AK gegen die spezifischen Epitope, der zellvermittelten und humoralen Immunität, von Entzündungsmarkern und von Zytokinen als Marker für VAED, ggf. Bestimmung des natriuretischen Peptides BNP, auf jeden Fall aber Bestimmung von Noradrenalin, Angiotensin II, Ang 1-7 und der Aktivität von ACE2. Diese Parameter erhöhen die Zuordnungsfähigkeit und Plausibilität der beobachteten Befunde.

Mehr Transparenz des Krankheitsgeschehens und des Fortganges der Impfergebnisse ist zwingend erforderlich. Dazu gehört die Überwachung aller Covid-19-Geimpften bis zu zwei Jahren, um die Übertragungsfähigkeit des Virus durch Geimpfte, die Dauer des Impfschutzes, Impfdurchbrüche, Impfnebenwirkungen, Todesfälle wie auch sehr späte Reaktionen erfassen zu können. Die dabei gesammelten Erkenntnisse ergänzen die Ergebnisse der bis Ende 2023 laufenden klinischen Studien und bilden zusammen das Fundament für die finale Nutzen/Risiko-Bewertung 2023/24.

Zum Schutz der gesunden willigen Impflinge wird empfohlen, die Patienten- und Fachinformation für Comirnaty<sup>R</sup> (besser noch für alle spike-exprimierenden Impfstoffe) auf den neuesten Stand der Erkenntnisse zu bringen (Ergänzung des Wirkspektrums durch Einbeziehung der Auswirkungen im RAAS; Ergänzung von Nebenwirkungen: sehr häufig-gastrointestinale Symptome, häufig bis sehr häufig-Asthenie, Fatigue, häufig bis sehr häufig-Hauterscheinungen, häufig-Covid-19-Erkrankung, häufig-Atemnot und Husten, häufig-Rhythmusstörungen und Blutdruckanstiege einschließlich hypertensiver Krise, häufig-Schwindel, häufig-Herzstörungen, gelegentlich bis häufig-Angioödeme, gelegentlich bis häufig-anaphylaktische Reaktionen, gelegentlich-Nierenfunktionsstörungen, gelegentlich-Fazialisparese, gelegentlich-Myokardischämie, Myokardinfarkt und plötzlicher Herztod, gelegentlich-Schlaganfall, gelegentlich-Influenza und Pneumonie, gelegentlich-Geschmacks- und/oder Geruchsverlust, selten bis gelegentlich-Koagulopathien, Thrombose, Thrombozytopenie, selten bis gelegentlich-hepatobiliäre Störungen).

Dresden, am 24.3.2021

Dr. med. Karla Lehmann

## Quellen:

1. Lehmann K.: Rezeptorvermittelte Wirkungen von Spike-Proteinen und SARS-CoV-2; <https://karla-lehmann.de/medizin-gesellschaft/8.3.2021>
2. [http://www.adrreports.eu/en/search\\_subst.html](http://www.adrreports.eu/en/search_subst.html)
3. Gupta A, Madhavan M V, Sehgal K, Nair N, Mahajan S, Sehrawat T S et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. Nature Medicine 2020 July (Vol.26), 1017-1032
4. Verdachtsfälle von Nebenwirkungen und Impfkomplicationen nach Impfung zum Schutz vor Covid-19, Sicherheitsbericht PEI vom 4.3.2021
5. Pfleiderer M, Wichmann O: Von der Zulassung von Impfstoffen zur Empfehlung durch die Ständige Impfkommission in Deutschland. Kriterien zur objektiven Bewertung von Nutzen und Risiken. Bundesgesundheitsblatt 2015, 58: 263-273
6. Wiedermann-Schmidt U, Kollaritsch H, Bachinger G, Bechter E, Falb P, Holzmann H et al.: Reaktionen und Nebenwirkungen nach Impfungen, Bundesministerium für Gesundheit, SPTM, Dezember 2013
7. RKI: Epidemiologischer Steckbrief zu SARS-CoV-2 du COVID-19, Stand 18.3.2021
8. PEI: Auswertung der Verdachtsmeldungen von Impfkomplicationen (01.01.2014-31.12.2014) liste-impfreaktionen-bewertung-2014.pdf
9. [https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges\\_Coronavirus/Situationsberichte/Gesamt.html](https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Situationsberichte/Gesamt.html); datumspezifisch
10. <https://de.statista.com/statistik/daten/studie/1108082/umfrage/erkrankungs-und-todesfaelle-aufgrund-des-coronavirus-im-vereinigten-koenigreich>, datumspezifisch
11. [https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges\\_Coronavirus/Virusvariante\\_Grossbritannien.html](https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Virusvariante_Grossbritannien.html)
12. FDA Briefing Document, Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine, December 10, 2020
13. Fachinformation Comirnaty<sup>R</sup>
14. Wen Shi Lee, A.K. Wheatley, St. J. Kent and B.J. DeKosky: Antibody-dependent enhancement and SARS-Cov-2 vaccines and therapies. Nature microbiology Vol 5 Oct 2020: 1185-1191
15. Munoz F M, Cramer J P, Dekker C L., Dudley M Z, Graham B S, Gurwith M et al.: Vaccine – associated Enhanced Disease: Case Definition and Guidelines for Data Collection, Analysis, and Presentation of Immunization Safety Data. JVAC-S-20-02520\_mzd.pdf
16. Lehmann K: Was man zum BioNTech Impfstoff Comirnaty(R) wissen sollte! <https://karla-lehmann.de/medizin-gesellschaft/5.1.2021>