

Zpráva 38: Ženy mají dvaapůlkrát vyšší riziko nežádoucích příhod než muži. Riziko pro ženské reprodukční funkce je stále vyšší.

DC dailyclout.io/women-have-three-times-the-risk-of-adverse-events-than-men-risk-to-the-reproductive-organs-is-even-greater-report

August 20, 2022

20. srpna 2022 • Dr. Robert W. Chandler, MD, MBA



Dokumenty společnosti Pfizer ukazují silný signál, že ženy mají mnohem více nežádoucích účinků než muži, zejména pokud jde o reprodukční orgány a funkce. Primární zdrojový materiál od společnosti Pfizer vykazuje výrazný rozdíl v nežádoucích příhodách (AE) vázaných na pohlaví. Dvě hlavní kolekce dat, Reedice časopisu Pfizer 5.3.6 Kumulativní analýza hlášení o nežádoucích příhodách po registraci PF-07302048 (BNT162B2) přijatých do 28. února 2021“ a „PŘÍLOHA 2.1 Kumulativní počet hlášení případů (závažných a nezávažných, lékařsky potvrzených a nepotvrzených) ze zdrojů dat po uvedení na trh, celkově podle pohlaví, země, věkových skupin a ve zvláštních populacích a souhrnná tabulka podle preferovaného termínu a MedDRA Třída orgánových systémů“, vykazují podstatně vyšší počet nežádoucích příhod u žen ve srovnání s muži. Tento

signál je zvláště silný pro reprodukční orgány a jejich funkce. Ženy mají přibližně třikrát vyšší riziko nežádoucích účinků než muži a specifické riziko pro reprodukční orgány a jejich funkce je ještě silnější.

Dvě velké datové sady v Sbírka důvěrných dokumentů Pfizer, uvolněné na základě soudního příkazu, hlásí konzistentní rozdíly mezi pohlavími v absolutním počtu a procentu nežádoucích příhod (AE) a Adverse Events of Special Interest (AESI). Tato zpráva prozkoumá primární zdrojové dokumenty, které shromažďují nežádoucí příhody ve dvou časových bodech – 28. února 2021, tedy na konci prvních dvou a půl měsíců po rozsáhlém očkování vakcínou Pfizer COVID-19a poté podruhé s koncem 15. března 2022.

Zdá se, že většina AE byla hlášena spontánně prostřednictvím mechanismu, o kterém veřejnost stále čeká, až se o něm dozví, což znamená, že nebyly součástí dobře regulovaného a proaktivního sledovacího programu a mohou podceňovat skutečnou frekvenci takových událostí.

Mnoho lidí, kteří mají komplikaci související s prolékem ribonukleové kyseliny (LNP/mRNA) společnosti Pfizer, BNT162b2 (vakcína Pfizer COVID-19), neví, jak nahlásit nebo nemohou nahlásit závažné komplikace. Alternativně může být hlášení aktivně potlačováno.

Z přehledu záznamů v příloze 2.1, 170stránkový registr 4 563 770 nežádoucích příhod přihlášených do 15. dubna 2022 ukazuje, že je možné nadměrné hlášení a v některých případech sporná relevance hlášení u některých kategorií onemocnění. .

Pohlavní rozdíly Příklad 1:

Opětovné vydání 5.3.6 Kumulativní analýzy hlášení o nežádoucích událostech po udělení povolení společnosti Pfizer PF-07302048 (BNT162B2) přijatých do 28. února 2021

FDA znovu vydala 1. dubna 2022 dokument Pfizer 5.3.6 Nežádoucí události a nabízí souhrn nežádoucích událostí a nežádoucích událostí zvláštního zájmu po injekci BNT162b2, LNP/mRNA vakcíny Pfizer.

Tento soubor dat obsahuje 42 086 subjektů z prvních dvou a půl měsíců následujících Povolení k nouzovému použití (EUA) vydané Úřadem pro kontrolu potravin a léčiv (FDA) dne 11. prosince 2020.

stůl 1 níže ukazuje přehled nežádoucích příhod a nežádoucích příhod zvláštního zájmu podle orgánových systémů z dokumentu 5.3.6 Reissue, ačkoli je třeba zdůraznit, že některé případy byly autorem přeřazeny do kategorií orgánů.

Například myoperikarditida byla přesunuta z Pfizer's Autoimmunity přiřazení k Cardiac na základě postiženého orgánu spíše než předpokládaného chorobného procesu.

Tabulka 1: AE a ASEI do 28.2.2021

V každé kategorii ženy výrazně převažují nad muži. Grafy 1 a 2 jsou grafickým znázorněním těchto dat.

Studie	Ženy %	Muži %	F	M	N =	Unk	p
Tabulka 1 z 5.3.6	77%	23%	29914	9182	42086	2990	p < 0,001
Tabulka 7 z 5.3.6							
Autoimunitní	81%	19%	682	156	838	N/A	p < 0,001
Srdeční	77%	21%	1076	291	1403	36	p < 0,04
COVID-19	66%	34%	1650	844	3067	573	p < 0,001
Dermatologické	94%	6%	17	1	19	1	Viz poznámka níže Graf 1
Hematologické	75%	25%	676	222	898	0	p = 0,385
Jaterní	61%	37%	43	26	70	0	p = 0,019

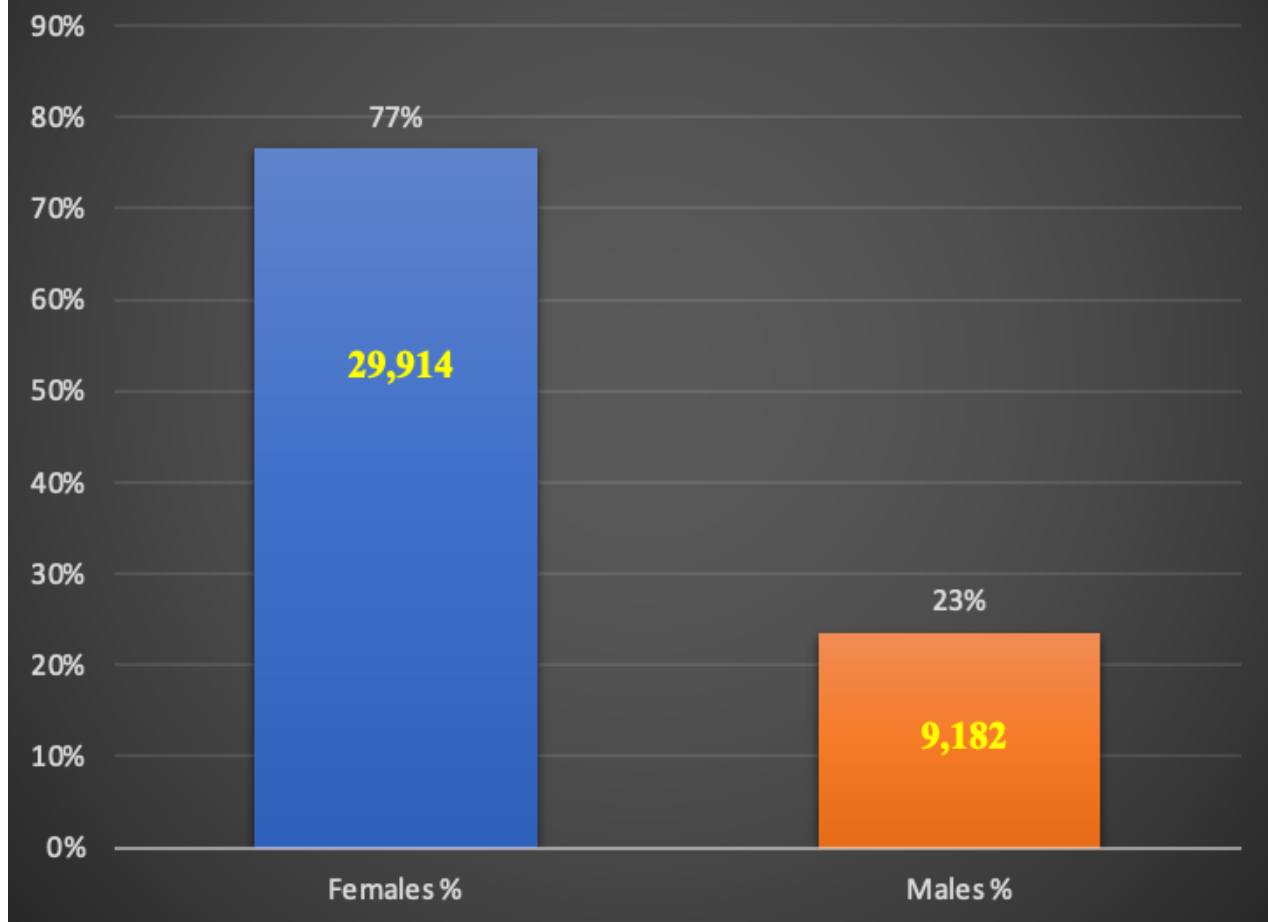
Muskuloskeletální	80%	20%	2760	711	3471	0	p < 0,001
Neurologické	69%	31%	623	283	927	21	p < 0,001
Jiné (pyrexie a herpes)	76%	24%	5969	1860	7829	0	p = 0,527
Renální	67%	33%	46	23	69	0	p = 0,085
Respirační	55%	45%	72	58	130	0	p < 0,001
Mrtvice	67%	33%	182	91	273	0	p = 0,001
Tromboembolická událost	62%	38%	89	55	144	0	p < 0,001
Vaskulitida	81%	19%	26	6	32	0	p = 0,549
Celkem bez Neznámý	75%	25%	13911	4627	18538		

Graf 1 ilustruje toto zjištění s 29 914 ženami s AE ve srovnání s pouze 9 182 u mužů. (tj. p < 0,001).

Je třeba poznamenat, že „p“, jak je uvedeno v p < 0,001 výše, označuje hladinu významnosti. Běžně je p < 0,05 minimální úroveň přijatelnosti, což znamená, že existuje 95% šance, že číslo je skutečné číslo s určitým intervalem spolehlivosti. Proto p < 0,001 označuje 99,999% pravděpodobnost, že se číslo nevyskytlo náhodou. Takto nízké hodnoty „p“ jsou v klinických lékařských studiích pozorovány jen zřídka.

Graf 1: Poměr ženy/muži u 39 096 subjektů

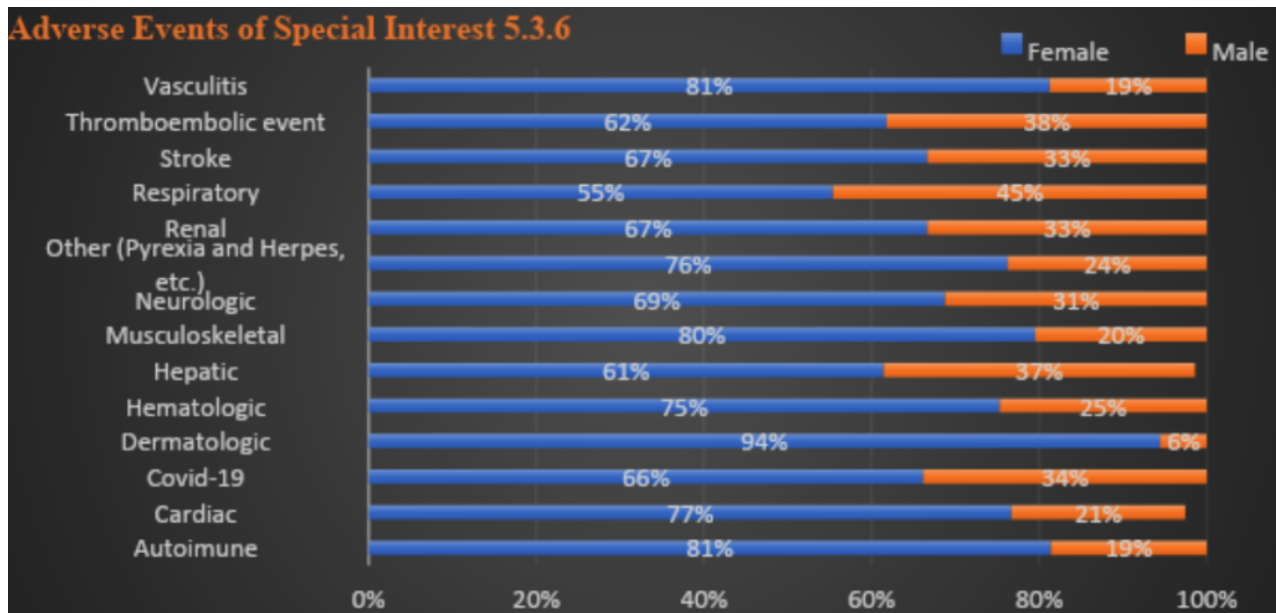
Adverse Events (N= 18,538): Table 1 from 5.3.6 % F/M As of 2/28/2021



Tento trend pokračuje Tabulka 7 (AESI) , od 5.3.6 Znovuvydání. Graf 2 ukazuje poměr mezi ženami a muži jako procenta pro každý orgánový systém, jak je uvedeno. Všimněte si, že počet žen podstatně převyšuje počet mužů ve všech kategoriích a celkově více než trojnásobně.

Neexistuje žádná kategorie, ve které by počet případů u mužů převažoval nad ženami. Statistická významnost existuje při $p < 0,05$ ve srovnání četností jednotlivých typů AE u žen oproti mužům. Hematologické, dermatologické, jiné (pyrexie a herpes), renální a vaskulitida se všechny objevují jako výjimky s hodnotami $p > 0,05$.
Poznámka : Dermatologická byla hodnocena pomocí Fisherova exaktního testu kvůli malé velikosti vzorku, $p = 0,093$.

Graf 2: Detail orgánového systému



Pohlavní rozdíly Příklad 2: Příloha 2.1

Druhá velká série nežádoucích příhod souvisejících s dokumentem o vakcíně BNT162b2 společnosti Pfizer, příloha 2.1, se nedávno objevila na základě žádosti FOIA od Australského úřadu pro terapeutické zboží (TGA) a sestává ze 170stránkového dokumentu, který uvádí nežádoucí příhody podle diagnózy u 1 348 079 subjektů. (tj. pacientů). Pohlaví bylo známo v 1 282 113 případech – 923 194 žen (72 % těch se známým pohlavím a 68 % všech sérií včetně neznámého pohlaví) a 358 919 mužů. Sběr dat skončil 15. dubna 2022.

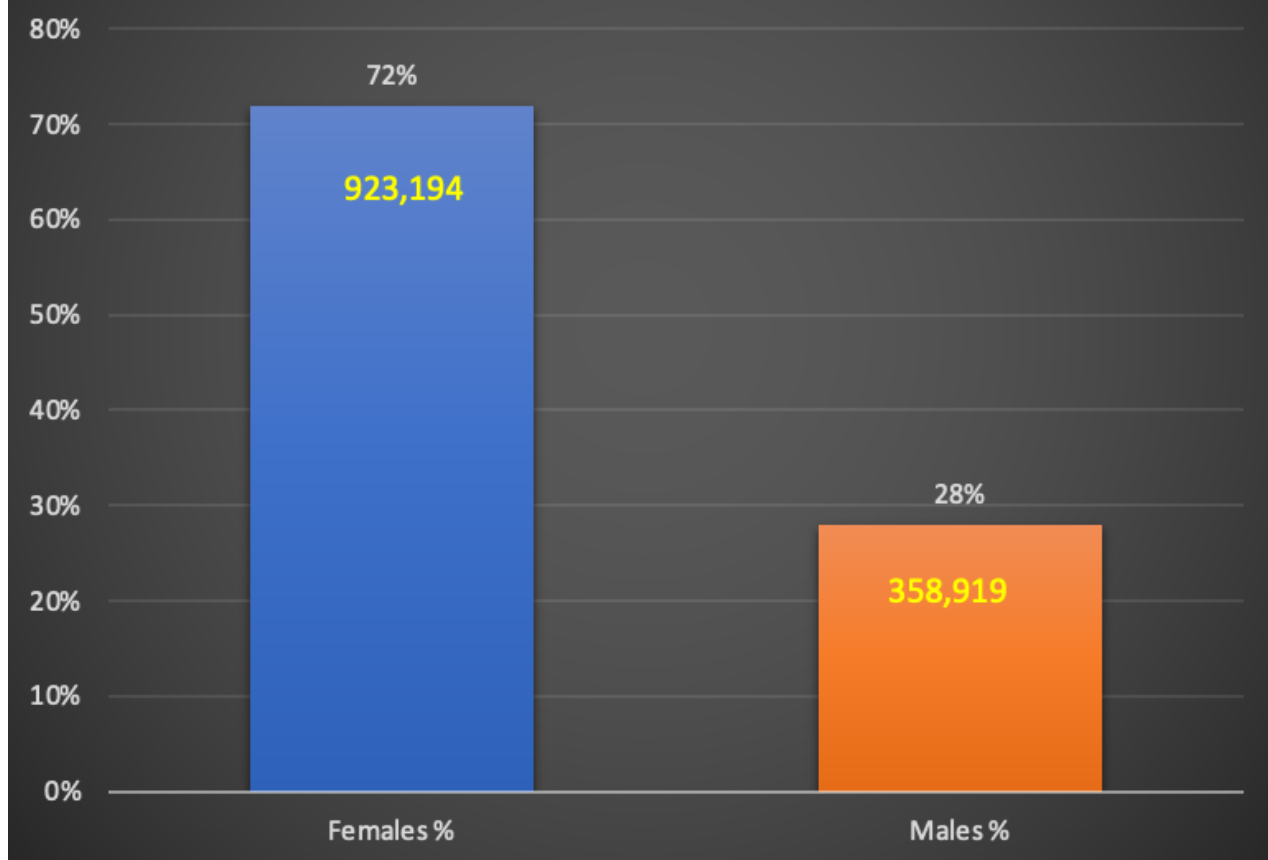
Celkový počet nežádoucích příhod uvedených v tomto dokumentu je 4 563 770 v průměru 3,4 AE na případ. Opět se zde silně projevuje nepřiměřené zastoupení AE u žen, jak tomu bylo v dokumentu Pfizer 5.3.6 Reissue.

Tabulka 2: Rozdíl mezi ženami a muži v 1 282 113 případech nežádoucích příhod

Studie	Ženy %	Muži %	Ženy	Muži	N =
Dodatek 2.1 16. dubna 2022	72%	28%	923194	358919	1282113

Graf 3: Porovnání ženy:muži u subjektů s AE

**Adverse Events:
Appendix 2.1 16-April-2022
N = 1,282,113**



Nežádoucí účinky se vyskytují dvaapůlkrát častěji u žen než u mužů, jak ukazuje graf 3 výše. Jedná se o stejný vzorec, který jsme viděli v dřívějších zprávách o menší sérii z dokumentu 5.3.6, $p < 0,001$.

Graf 4 ilustruje stejnou disparitu ve specifických údajích vztahujících se k ženským a mužským poruchám reprodukčních orgánů a orgánových funkcí s mnohem vyššími absolutními čísly u žen a také ve smyslu procenta nežádoucích příhod.

Zde je patrný výrazný rozdíl, kdy 148 874 žen hlásilo nežádoucí účinky na reprodukční systém v kontrastu s pouze 1 745 muži, $p < 0,001$.

Graf 4: Pohlavní rozdíly reprodukčních orgánů a funkcí

Female vs. Male Reproductive Disorders (RDs) After BNT162b2

Total # RDs Females	148,874 of 923,194 AEs	Total # RDs Males	1745 of 358,919 AEs
RDs as a Percent of Female AEs	16%	RDs as a Percent of Male AEs	0.49%

AEs = Adverse Events

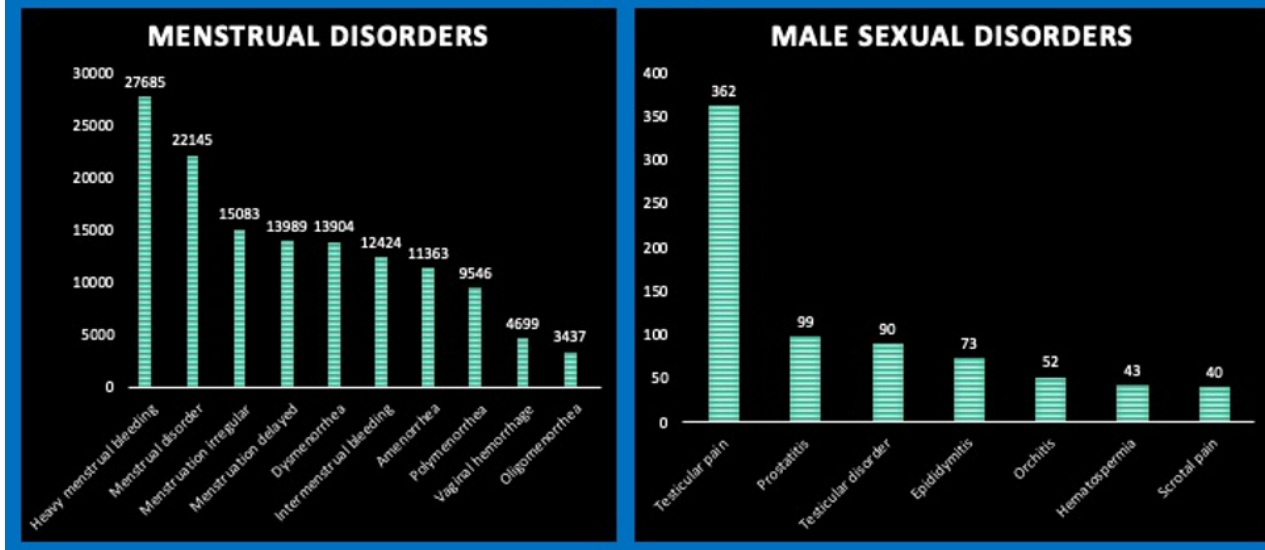
Jak je vidět v grafu 5 vlevo dole, zdá se, že ženy mají méně diagnostických kategorií než muži, ale jen proto, že je jich tolik pro ženy, že jejich vykreslení je příliš zaneprázdněné, pokud jsou všechny zakresleny.

Pro srovnání pohlaví viz příloha 2 (ženy) a příloha 3 (muži), které uvádějí hlášené poruchy funkce reprodukčních orgánů a orgánů podle pohlaví po injekci BNT162b2 od společnosti Pfizer. Tento součet uvádí diagnózy s četností hlášení deset nebo více.

Graf 5 ukazuje počty pouze prvních deseti *menstruačních* dysfunkcí v kontrastu s mnohem menším počtem reprodukčních problémů u mužů.

Graf 5: Menstruační poruchy ve srovnání s mužskými reprodukčními poruchami

Female vs. Male Reproductive Organ Disorders BNT162b2 Appendix 2.1 April 16, 2022 N = 1,282,113



Proč mají ženy mnohem více nežádoucích příhod než muži?

Na tuto otázku neexistuje žádná okamžitá odpověď. Signál je však silný.

Existuje nějaké zkreslení v mechanismu podávání zpráv, které by mohlo vysvětlit tak velký rozdíl? Možná. Existuje nějaký druh systematického zkreslení zpráv? V současné době můžeme jen spekulovat.

Případně, existují skutečné rozdíly mezi pohlavími v reakci na injekce LNP/mRNA společnosti Pfizer? Jsou ženy po podání vakcíny BNT162b2 společnosti Pfizer náchylnější ke komplikacím? Možná. Existuje něco na koncentraci LNP/mRNA ve vaječnicích, která vede k produkci více Spike transkribovaných mRNA nebo Spike-příbuzných proteinů, které se v mnoha studiích ukázaly jako toxické?

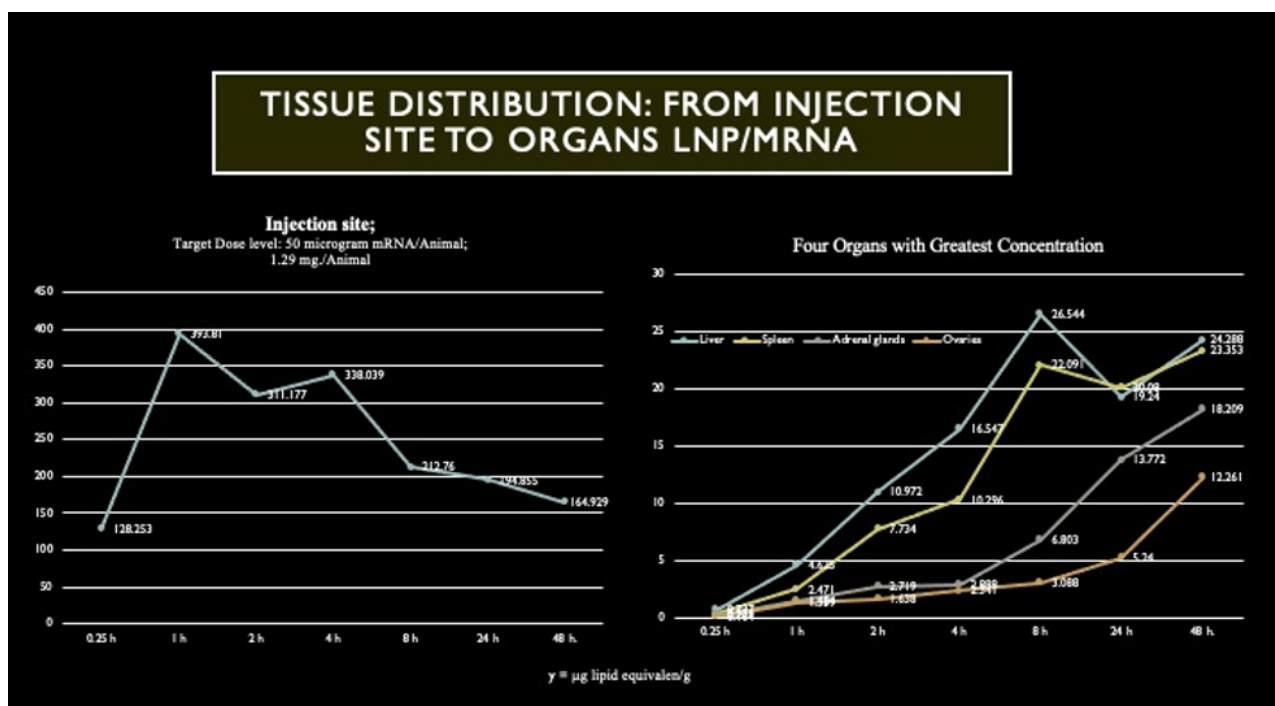
Z preklinických studií na zvířatech, graf 6, jsme viděli, že vaječníky jsou jedním ze čtyř nejlepších orgánů, pokud jde o koncentraci LNP/mRNA. Ale bohužel tato studie na Wistar Han Rats probíhala pouze dva dny a nebyly provedeny žádné dlouhodobější studie.

Kromě toho vaječníky – jako játra, slezina a nadledviny – měly koncentrace LNP/mRNA, které v době usmrcení zvířat strmě stoupaly.

Kdyby byly pitvy prováděny systematicky po rozsáhlém očkování jedinců umírajícími v týdnech po injekci BNT162b2 od společnosti Pfizer, možná bychom již měli odpověď a jistě bychom věděli více o hrubých a mikroskopických změnách, ke kterým dochází v orgánech po injekci. Velmi zajímavé by byly špičky a související hladiny proteinů v různých orgánových systémech.

Graf 6 ilustruje ukládání LNP/mRNA v místě vpichu, graf vlevo, následovaný rychlým rozšířením po těle s koncentrací ve čtyřech orgánech, játrech, slezině, nadledvinách a vaječnicích, vpravo.

Graf 6: Distribuce LNP/mRNA u potkanů Wistar Han

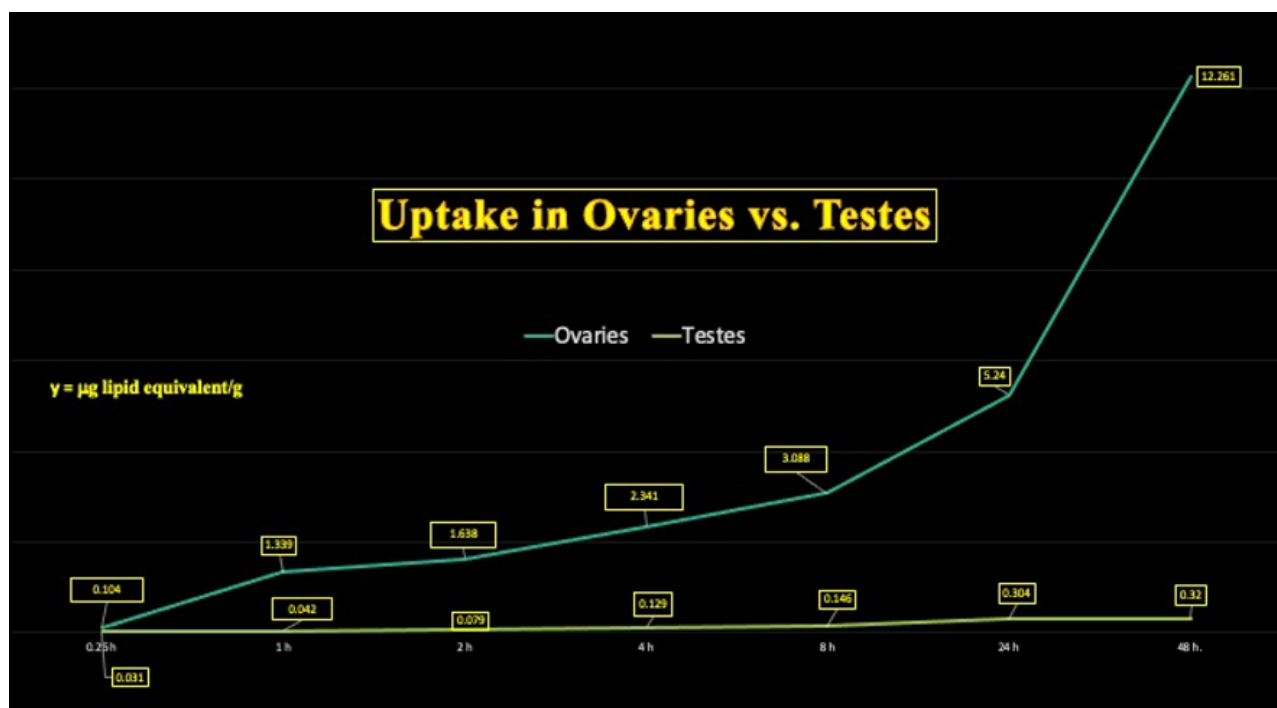


LNP/mRNA se koncentruje ve vaječnicích, jak ukazuje graf 6 ilustrující data z preklinických studií provedených na Wistar Han Rats. Poznámka: Osa X je v grafech 6 a 7 nelineární. Podle toho interpretujte data.

Zde je nutná opatrnost, protože studie na zvířatech mohou být zavádějící. Existuje něco jako druhově specifické reakce a lidé mohou mít různé nálezy.

Graf 7 ilustruje rozdíl mezi vaječníky a varlaty s ohledem na příjem LNP/BNT162b2, který ukazuje více než 38krát vyšší koncentraci ve vaječnících než ve varlatech, jak ukazují tyto studie na zvířatech.

Graf 7: Tkáňová koncentrace LNP/mRNA Vaječníky vs. varlata



Proč vaječníky koncentrují lipidové nanočástice a mRNA v nich obsažené mnohem účinněji než varlata?

A vysvětluje to velký rozdíl ve výskytu nežádoucích příhod a nežádoucích příhod zvláštního zájmu po injekci BNT162b2 u žen na rozdíl od mužů?

Nebo jsou tyto rozdíly v AE celkově a s ohledem na dysfunkci v reprodukčních systémech konkrétně výsledkem nějakého metodologického vtipu?

Na tuto otázku v současné době nemůžeme definitivně odpovědět. Prozatím musíme tyto údaje interpretovat tak, že ženy jsou vystaveny zvýšenému riziku nežádoucích účinků v důsledku

produktu LNP/mRNA společnosti Pfizer než muži, a to jak z hlediska mnoha nebo všech orgánových systémů, ale zejména s ohledem na systémy reprodukčních orgánů a jejich funkce.

Za předpokladu, že tento rozdíl je způsoben neúměrným dopadem BNT162b2 na ženy a jejich reprodukční systémy a orgány, důsledky by mohly být hluboké.

Příloha 1: Nežádoucí účinky ženské reprodukce po inokulaci BNT162b2

U žen se vyskytlo 148 874 nežádoucích účinků na reprodukční orgány, což představuje ~16 % z celkového počtu nežádoucích účinků u žen. Níže uvedený seznam uvádí diagnózy hlášené 10 nebo vícekrát.

Celkový AEs N =	923194
Silné menstruační krvácení	27685
Menstruační porucha	22145
Menstruace nepravidelná	15083
Zpoždění menstruace	13989
Dysmenorea	13904
Intermenstruační krvácení	12424
Amenorea	11363
Polymenorea	9546
Bolest prsou	4800
Vaginální krvácení	4699
Oligomenorea	3437
Hypomenorea	2643
Postmenopauzální krvácení	2456
Samovolný potrat	1809
Otok prsou	1339

Menstruační nepohodlí	1199
Předmenstruační syndrom	998
Citlivost prsou	792
Menometroragie	632
Připojeno k bolesti dělohy	609
Bolest před menstruací	585
Zvětšení prsou	483
Vaginální výtok	480
Nepohodlí v prsou	443
Mastitida	392
Bolest při ovulaci	347
Endometrióza	337
Řízení menstruačního cyklu	308
Anovulační cyklus	273
Bolest dělohy	270
Abnormální krvácení z vysazení	265
Děložní krvácení	231
Vulvovaginální bolest	191
Ovulace zpožděna	181
Nedonošené dítě	181
Vulvovaginální mykotická infekce	173
Rakovina prsu	147
Smrt plodu	147
Omezení růstu plodu	124
Vulvovaginální kandidóza	122
Cysta prsu	115
Genitální krvácení	115
Edém prsu	113

Abnormální děložní krvácení	100
Trombóza pánevních žil	98
Porodní bolest	95
Děložní leiomyom	91
Polycystické vaječníky	82
Výtok z prsou	71
Vulvovaginální pruritus	71
Porucha prsu	68
Kontraktura dělohy během těhotenství	68
Mimoděložní těhotenství	67
Předčasný porod	64
Ranní nevolnost	62
Vaginální infekce	60
Vulvovaginální nepohodlí	59
Potrat	58
Předčasná menopauza	58
Vulvální ulcerace	56
Mrtvé narození	56
Vulvovaginální suchost	54
Koitální krvácení	46
Prasknutí ovariální cysty	44
Předčasné dodání	44
Ztluštění endometria	42
Syndrom pálení genitálií	42
Adenomyóza	41
Absces prsu	41
Abnormální srdeční frekvence plodu	41
Menarche	40

Předmenstruační bolest hlavy	40
Abnormální kontrakce dělohy	40
Indurace prsou	39
Předčasné protržení membrán	37
Děložní polyp	37
Vulvovaginální otok	37
Umělý potrat	36
Zánět dělohy	36
Vulvální krvácení	34
Zánětlivé onemocnění pánve	33
Těhotenství	32
Pánevní nepohodlí	30
Předčasná menarché	27
Předčasná ovulace	27
Hematom prsu	26
Neploďnost ženy	26
Poporodní krvácení	26
Porucha dělohy	26
Pánevní krvácení	25
Neinfekční ooforitida	23
Vaginální ulcerace	23
Dyspareunie	22
Ovariální porucha	22
Nechtěné těhotenství	22
Vaginální řád	22
Vulvovaginální zánět	21
Rakovina prsu	20
Žena s poruchou prsou	20

Hemoragická ovariální cysta	20
Placentární porucha	20
Těhotenská cukrovka	19
Předčasný potrat	19
Porucha endometria	18
Zánět bradavek	18
Hyperplazie endometria	18
Ovariální krvácení	17
Selhání vaječníků	16
Vulvovaginální erytém	16
Trombóza ovariálních žil	15
Polymenoragie	15
Ohrožený porod	14
Fibrocystické onemocnění prsu	13
Zvětšení vaječníků	13
Zvětšení dělohy	13
Cervix krvácení dělohy	12
Atrofie prsu	11
Krvácení z prsou	11
Novotvar prsu	11
Císařský řez	11
Cervikální dysplazie	11
Bolest pánevního pletence	11
Vaginální porucha	11
Porucha vulvy	11
Bartholinova cysta	10
Deciduální cysta	10
Fetální srdeční porucha	10

Abnormalita růstu plodu	10
Fetální vaskulární malperfuze	10
Vaginální cysta	10
Malý na rande baby	10
Vaginální cysta	10

Příloha 2: Poruchy mužské reprodukce po inokulaci BNT162b2

U mužů bylo hlášeno 1 745 nežádoucích účinků na reprodukční orgány, což představuje 0,49 % z celkového počtu nežádoucích účinků u mužů. Seznam AE se vyskytl 10 nebo vícekrát.

Muži

Celkový počet AE =	358919
Bolest varlat	362
Prostatitida	99
Porucha varlat	90
Epididymitida	73
Orchitida	52
Hematospermie	43
Bolest šourku	40
Bolest penisu	31
Porucha penisu	31
Benigní hypertrofie prostaty	26
Opuch penisu	25
Otok šourku	24
Erekce se zvýšila	23
Porucha varlat	22
Orchitida neinfekční	20
Porucha ejakulace	18
Selhání ejakulace	18

Prostatomegalie	18
Priapismus	17
Testes nepohodlí	16
Spontánní erekce penisu	15
Penilní edém	13
Porucha prostaty	13
Penilní krvácení	11
Penilní erytém	10
Trombóza žil penisu	10
Scrotal erythema	10

Autor: Robert W. Chandler, MD, MBA, Tým 5