

Erhöhte altersbereinigte Krebssterblichkeit nach der dritten mRNA-Lipid-Nanopartikel-Impfstoffdosis während der COVID-19-Pandemie in Japan

Überprüfung begann am
19.10.2023 Überprüfung
endete am 01.04.2024
Veröffentlicht am
08.04.2024

© Copyright 2024

Gibo et al. Dies ist ein frei zugänglicher Artikel, der unter den Bedingungen der Creative Commons Attribution License CC-BY 4.0. verbreitet wird, die die uneingeschränkte Nutzung, Verbreitung und Vervielfältigung in jedem Medium erlaubt, sofern der ursprüngliche Autor und die Quelle genannt werden.

Miki Gibo ¹, Seiji Kojima ², Akinori Fujisawa ³, Takayuki Kikuchi ⁴, Masanori Fukushima ⁴

1. Primäre Gesundheitsversorgung, Matsubara Klinik, Kochi, JPN 2. Pädiatrie, Nagoya Pediatric Cancer Fund, Nagoya, JPN 3. Kardiovaskuläre Medizin, Honbetsu Klinik für kardiovaskuläre Medizin, Honbetsu, JPN 4. Translationale Forschung & Gesundheitsdatenwissenschaft, Institut für die lernende Gesundheitsgesellschaft, Nagoya, JPN

Korrespondierender Autor: Miki Gibo, gibo.578@gmail.com

Abstrakt

Während der COVID-19-Pandemie sind überzählige Todesfälle, darunter auch Krebserkrankungen, in Japan, das eine schnell alternde Bevölkerung hat, zu einem Problem geworden. In dieser Studie wurde daher untersucht, wie sich die altersbereinigten Sterberaten (AMR) für verschiedene Krebsarten in Japan während der COVID-19-Pandemie (2020-2022) verändert haben. Offizielle Statistiken aus Japan wurden verwendet, um die beobachteten jährlichen und monatlichen AMRs mit den vorhergesagten Raten zu vergleichen, die auf Zahlen aus der Zeit vor der Pandemie (2010-2019) basierten, und zwar mithilfe einer logistischen Regressionsanalyse. Im ersten Jahr der Pandemie (2020) wurde keine signifikante Übersterblichkeit beobachtet. Allerdings wurden im Jahr 2021 nach der Massenimpfung mit der ersten und zweiten Impfstoffdosis einige überhöhte Krebssterblichkeitsraten beobachtet, und nach der Massenimpfung mit der dritten Dosis im Jahr 2022 wurde eine signifikante überhöhte Sterblichkeitsrate für alle Krebsarten und einige spezifische Krebsarten (einschließlich Eierstockkrebs, Leukämie, Prostatakrebs, Lippen-/Mund-/Rachenraumkrebs, Bauchspeicheldrüsenkrebs und Brustkrebs) festgestellt. Die AMR für die vier Krebsarten mit den meisten Todesfällen (Lungen-, Darm-, Magen- und Leberkrebs) wiesen bis zum ersten Jahr der Pandemie im Jahr 2020 einen rückläufigen Trend auf, doch verlangsamte sich der Rückgang in den Jahren 2021 und 2022. In dieser Studie werden mögliche Erklärungen für diesen Anstieg der altersbereinigten Krebssterblichkeitsraten erörtert.

Kategorien: Präventivmedizin, Epidemiologie/öffentliche Gesundheit, Onkologie

Schlüsselwörter: Brustkrebs, Prostatakarzinom, Bauchspeicheldrüsentumore, orale Krebsarten, Leukämie, Eierstockkrebs, Übersterblichkeit, covid-19, sars-cov-2 mna-Impfstoff, altersbereinigte Sterblichkeitsrate

Einführung

Die COVID-19-Pandemie begann im Dezember 2019 in Wuhan, China, und wurde im Januar 2020 erstmals in Japan festgestellt. Als Reaktion darauf wurde eine Reihe von gesundheitlichen und sozioökonomischen Beschränkungen eingeführt, um die Ausbreitung der Krankheit einzudämmen. Seit Februar 2021 ist der mRNA-Lipid-Nanopartikel-Impfstoff (mRNA-LNP) für den Notfalleinsatz verfügbar und wird für alle Personen ab sechs Monaten empfohlen, insbesondere für Personen mit hohem Risiko. Bis März 2023 hatten 80 % der japanischen Bevölkerung die erste und zweite Dosis erhalten, 68 % die dritte Dosis und 45 % die vierte Dosis [1]. Trotz dieser nationalen Maßnahmen hatten sich bis Ende April 2023 in Japan 33,8 Millionen Menschen infiziert, und 74 500 Todesfälle wurden auf COVID-19 zurückgeführt. Darüber hinaus wurden in verschiedenen Ländern [2-6] überdurchschnittlich viele Todesfälle aus anderen Ursachen als COVID-19 gemeldet, darunter auch Todesfälle durch Krebs [7-10], und Japan bildet hier keine Ausnahme [11,12]. Krebs ist die häufigste Todesursache in Japan und macht ein Viertel aller Todesfälle aus. Daher ist es wichtig, die Auswirkungen der Pandemie auf die Krebssterblichkeitsraten von 2020 bis 2022 zu verstehen. Für eine genaue Bewertung ist eine Altersanpassung erforderlich, insbesondere bei Krankheiten wie Krebs, die tendenziell häufiger auftreten. bei älteren Erwachsenen. Japan weist mehrere Merkmale auf, die sich ideal für die Analyse der Auswirkungen der Pandemie auf die Krebssterblichkeitsraten eignen. Dazu gehören die große Bevölkerungszahl von 123 Millionen, die Verfügbarkeit offizieller Statistiken und die hohe Genauigkeitsrate von 80 % der Totenscheine gemäß Autopsiestudien [13].

Materialien und Methoden

Statistische Daten

Die in dieser Analyse verwendeten Daten sind alle öffentlich zugänglichen nationalen Daten. Die Sterbezahlen stammen aus der Vitalstatistik [14], die monatliche und jährliche Sterbefälle nach Ursache, Geschlecht und Alter (Fünf-Jahres-Altersgruppen) enthält. Die Krebs Todesfälle sind in 20 Unterkategorien unterteilt. Es wurden nur in Japan lebende Japaner berücksichtigt. Die für die altersbereinigte Analyse

erforderlichen Bevölkerungsschätzungen nach Altersgruppen wurden ebenfalls aus den nationalen Daten gewonnen [15]. Die Zahl der Personen mit bestätigter COVID-19-Infektion wurde der Website des Ministeriums

für Gesundheit, Arbeit und Soziales entnommen [16]. Die Impfquoten nach Altersgruppen wurden von den Websites des Büros des Premierministers und des Ministeriums für Gesundheit, Arbeit und Soziales [1,17] entnommen.

Altersspezifische Sterblichkeitsrate (ASMR)

Die jährlichen rohen Zahlen der Todesfälle wurden für die Altersgruppe 0-39 Jahre, die weniger Todesfälle aufwies, in 10-Jahres-Altersgruppen und für die Altersgruppe 40-89 Jahre, die mehr Todesfälle aufwies, in 5-Jahres-Altersgruppen zusammengefasst. Aufgrund von

Wie man diesen Artikel zitiert

Gibo M, Kojima S, Fujisawa A, et al. (April 08, 2024) Erhöhte altersadjustierte Krebssterblichkeit nach der dritten mRNA-Lipid-Nanopartikel-Impfstoffdosis während der COVID-19-Pandemie in Japan. *Cureus* 16(4): e57860. DOI 10.7759/cureus.57860

Aufgrund der geringen Stichprobengröße wurden die 90-Jährigen und

Älteren zu einer Gruppe zusammengefasst. ASMR (pro 100.000 Menschen)

$$= d_i \div p_i \times 100,000$$

d_i =Rohzahl der Todesfälle in dieser Altersgruppe, p_i =Anzahl in dieser Altersgruppe in der beobachteten Bevölkerung

Altersanpassung durch direkte Normierung

Da die ASMR zu detailliert ist, um einen Überblick über die Sterblichkeit für alle Krebsarten zu geben, haben wir die altersbereinigte Sterblichkeitsrate (AMR) aus der direkten Standardisierung als zusammenfassenden Indikator verwendet. Für Vergleiche der Sterblichkeitsraten im Zeitverlauf, wie in unserer Studie, beziehen sich alle Daten auf die japanische Gesamtbevölkerung, die eine vergleichbar große Zahl und Alterszusammensetzung aufweist. Die spezifischen Sterberaten pro Altersgruppe sind bekannt, so dass eine direkte Standardisierung angemessen ist [18]. Das japanische Ministerium für Gesundheit, Arbeit und Soziales verwendet Berichten zufolge eine direkte Standardisierung mit geglätteten Standardbevölkerungsdaten aus dem Jahr 2015 (125,32 Millionen) [19], und dieser Ansatz wurde auch in dieser Studie verwendet. Die Formeln für die Berechnung lauten wie folgt:

$$\text{altersbereinigte Zahl der Todesfälle} = \sum_i (d_i \div p_i \times p_{si})$$

$$\text{Altersbereinigte Sterblichkeitsrate (AMR) (pro 100.000 P)} = \frac{\sum_i (d_i \div p_i \times p_{si})}{\sum p_{si}} \times 100,000$$

i =Altersgruppe, d_i =Anzahl der Todesfälle in dieser Altersgruppe, p_i =Anzahl in dieser Altersgruppe in der beobachteten Bevölkerung, p_{si} =Anzahl in dieser Altersgruppe in der Standardbevölkerung.

Die Altersbereinigung für geschlechtsspezifische Krebserkrankungen wurde anhand des "geschlechtsspezifisch geglätteten Standardbevölkerungsdatensatzes 1" [20] durchgeführt. In Schaltjahren waren die Todesfälle in 366 Tagen aufgetreten, so dass die altersbereinigte Zahl der jährlichen Todesfälle und die AMR zur Korrektur mit 365/366 multipliziert wurden. Die altersbereinigte Zahl und Rate der Sterbefälle im Februar in Schaltjahren wurde für die monatliche Analyse ebenfalls korrigiert.

Übermäßige Sterblichkeit während der COVID-19-Pandemie

Die Übersterblichkeit wurde in dieser Studie wie folgt definiert:

$$\text{Überschüssige Anzahl von Todesfällen} = D_o - D_p$$

D_o =beobachtete Zahl der Todesfälle, D_p =vorhergesehene Zahl der Todesfälle im entsprechenden Jahr

$$\text{oder Monat Überschusssterblichkeit (\%)} = (R_o - R_p) \div R_p \times 100$$

R_o =beobachtete Rate, R_p =vorausgesagte Rate im entsprechenden Jahr oder Monat (Rate ist ASMR oder AMR)

Die prognostizierten Raten wurden auf der Grundlage des Zeitraums 2010-2019 vor der COVID-19-Pandemie berechnet mittels logistischer Regressionsanalyse [5]. Die vorhergesagten AMRs für jeden Monat wurden ebenfalls anhand der Daten des entsprechenden Monats in den Jahren 2010-2019 berechnet. Für die statistische Analyse wurde R (Version 4.3.1; R Development Core Team, Wien, Österreich) verwendet.

Die Konfidenzintervalle (CIs) und Vorhersageintervalle (PIs) um die vorhergesagten Raten wurden durch logit-transformierte Werte mit Hilfe der folgenden Formeln berechnet und dann umgekehrt transformiert.

$$\text{Restvarianz } (\sigma^2) = \sum (V_{oi} - V_{pi})^2 \div (n - p - 1)$$

$$\text{Standardfehler (SEI) für logit-transformiertes Konfidenzintervall (l-CI)} = \sqrt{\sigma^2 \times \left(\frac{1}{n} + (x_i - \bar{x})^2 \div \sum (x_i - \bar{x})^2 \right)}$$

$$\text{Standardfehler (SEi) für logit-transformiertes Vorhersageintervall (PI)} = \sqrt{\sigma^2 \times \left(1 + \frac{1}{n} + (x_i - \bar{x})^2 \div \sum (x_i - \bar{x})^2 \right)}$$

$$\text{PI logit-transformierter CI (l-CI) oder PI (l-PI)} = V_{pi} \pm t_{n-p-1}$$

$$1 - (\text{Wahrscheinlichkeit}) \times SE_i$$

V_{oi} =logit-transformierte ASMR oder AMR, V_{pi} =logit-transformierte vorhergesagte ASMR oder AMR, n =Anzahl der Beobachtungen (hier 10; von 2010 bis 2019), p =Anzahl der erklärenden Variablen (hier 1), x_i

=aktuelles Jahr (hier eines von 2010, 2011, ..., 2022), $\bar{x} = \sum x_i \div n$, t_{n-p-1} (Wahrscheinlichkeit) =t-Wert beim Freiheitsgrad (n-p-1), und die Wahrscheinlichkeit von Interesse

Ergebnisse

Sterblichkeit durch alle Ursachen und alle Krebsarten

Tabelle 1 zeigt die Anzahl der rohen, altersbereinigten und überzähligen Todesfälle für alle Ursachen, alle Krebsarten und jede Krebsart mit den überzähligen Sterberaten während der Pandemie in den Jahren 2020, 2021 und 2022. Jede Krebsart ist in abnehmender Reihenfolge der Zahl der Todesfälle im Jahr 2022 aufgeführt. Die jährliche Zahl der altersbereinigten Todesfälle in den Jahren 2020, 2021 und 2022 während der Pandemie betrug 1.206.126, 1.244.976 und 1.320.768 aus allen Ursachen bzw. 345.248, 345.625 und 344.114 aus allen Krebsarten. Im Jahr 2020, dem ersten Jahr der Pandemie, gab es eine signifikante Untersterblichkeit für alle Ursachen ($< 99\%$ unterer PI) und keine Übersterblichkeit für alle Krebsarten. Im Jahr 2021 gab es jedoch eine signifikante Übersterblichkeit von $2,1\%$ ($>99\%$ oberer PI) für alle Ursachen und $1,1\%$ ($>95\%$ oberer PI) für alle Krebsarten. Im Jahr 2022 stiegen die Überschreitungen auf $9,6\%$ ($>99\%$ oberer PI) für alle Ursachen und $2,1\%$ ($>99\%$ oberer PI) für alle Krebsarten. Im Jahr 2022 betrug die Zahl der überzähligen Todesfälle 115.799 (95%CI: 106.018, 125.501) für alle Ursachen und 7.162 (95%CI: 4.786, 9.522) für alle Krebsarten. Unter den 20 Unterklassifikationen machten die fünf Krebsarten mit den meisten Todesfällen (Lungen-, Darm-, Magen-, Bauchspeicheldrüsen- und Leberkrebs) 61 % der Todesfälle bei allen Krebsarten aus. Die Rangfolge der Anzahl der Todesfälle für jede Krebsart war nahezu unverändert von 2020 bis 2022.

Todesursache und ICD-10-Codes	Rohe Zahl der Todesfälle			Altersbereinigte Zahl der Todesfälle			Überschüssige Anzahl von Todesfällen (altersbereinigt)			Exzessive Sterblichkeit (altersbereinigt)			
	2020	2021	2022	2020	2021	2022	2020	2021	2022	2020	2021	2022	
	Alle Todesursachen	1,372,648	1,439,809	1,568,961	1,206,126	1,244,976	1,320,768	-28,126	25,453	115,799	-	2.3%‡	2.1%‡
Bösartige Neubildungen C00-C97	378,356	381,497	385,787	345,248	345,625	344,114	-1,379	3,870	7,162	-0.4%	1.1%*	2.1%‡	
Unterklassifizierung	Bösartige Neubildungen der Luftröhre, der Bronchien und der Lunge C33-C34	75,581	76,212	76,664	68,721	68,832	68,292	-352	672	1,033	-0.5%	1.0%	1.5%
	Bösartige Neubildungen des Dickdarms, des Sigmas und des Mastdarms C18-C20	51,784	52,416	53,088	47,303	47,498	47,338	-859	-380	-259	-1.8%	-0.8%	-0.5%
	Bösartige Neubildung des Magens C16	42,318	41,624	40,711	38,388	37,458	35,940	-199	366	286	-0.5%	1.0%	0.8%
	Bösartige Neubildung der Bauchspeicheldrüse C25	37,674	38,578	39,468	34,590	35,249	35,593	296	651	688	0.9%*	1.9%‡	2.0%‡
	Sonstige übrige bösartige Neubildung in C00-C97	28,592	28,934	29,646	26,024	26,065	26,273	-115	149	579	-0.4%	0.6%	2.3%
	Bösartige Neubildungen der Leber und der intrahepatischen Gallengänge C22	24,839	24,102	23,621	22,561	21,708	20,960	-42	161	421	-0.2%	0.7%	2.0%
	Bösartige Neubildungen der Gallenblase und anderer Teile der Gallenwege C23-C24	17,772	18,172	17,758	15,810	15,990	15,303	-255	333	43	-1.6%	2.1%	0.3%
	Bösartiges Neoplasma der Brust C50	14,650	14,803	15,911	14,089	14,185	15,109	-568	-631	122	-	-	0.8%
	Bösartiges Lymphom C81-C86	13,995	13,997	14,230	12,591	12,507	12,437	239	64	-98	1.9%	0.5%	-0.8%
	Bösartiges Neoplasma der Prostata C61	12,758	13,216	13,440	10,775	10,981	10,835	131	547	604	1.2%	5.3%*	5.9%*
	Bösartige Neubildung der Speiseröhre C15	10,978	10,958	10,918	10,298	10,248	10,105	-381	-226	-170	-3.6%	-2.2%	-1.7%
	Leukämie C91-C95	8,983	9,120	9,758	8,280	8,397	8,868	-16	143	656	-0.2%	1.7%	8.0%*
	Bösartige Neubildung der Harnblase C67	9,166	9,443	9,597	8,060	8,196	8,114	-181	-68	-171	-2.2%	-0.8%	-2.1%
	Bösartige Neubildungen der Lippen, der Mundhöhle und des Rachens C00-C14	7,826	8,000	8,429	7,257	7,364	7,636	-46	92	395	-0.6%	1.3%	5.5%*
	Bösartige Neubildung der Gebärmutter C53-C55	6,806	6,818	7,156	6,568	6,589	6,877	-73	-86	168	-1.1%	-1.3%	2.5%
	Bösartige Neubildung des Eierstocks C56	4,875	5,081	5,182	4,732	4,928	4,989	114	347	442	2.5%	7.6%‡	9.7%‡
	Sonstige bösartige Neubildungen der Lymphoide, des blutbildenden Systems usw. C88- C90, C96	4,295	4,351	4,391	3,857	3,888	3,850	-136	-45	-22	-3.4%	-1.1%	-0.6%
	Bösartige Neubildungen des Zentralnervensystems C70-C72, C75.1- C75.3	2,847	3,054	3,106	2,729	2,944	2,966	-165	-46	-120	-5.7%	-1.5%	-3.9%
	Bösartige Erkrankungen der Haut C43-C44	1,707	1,718	1,806	1,532	1,512	1,546	8	1	47	0.6%	0.1%	3.2%
Bösartige Neubildung des Kehlkopfes C32	781	795	798	714	721	707	-62	-27	-15	-8.0%	-3.6%	-2.1%	

TABELLE 1: Beobachtete rohe, altersbereinigte und überzählige Todesfälle für alle Ursachen, alle Krebsarten und jede Krebsart mit überzähligen Sterberaten während der Pandemie in den Jahren 2020, 2021 und 2022.

Jede Krebsart ist in abnehmender Reihenfolge der Zahl der Todesfälle im Jahr 2022 aufgeführt.

Überschüssige Sterblichkeit = (beobachtete AMR - vorhergesagte AMR) / vorhergesagte AMR * 100 (%). (Die vorhergesagte AMR auf der Grundlage der Jahre vor der Pandemie 2010-2019 wurde mithilfe einer logistischen Regression berechnet).

Symbol ‡ für >99%, * >95% oberer, †<99%, †<95% unterer Vorhersagebereich (PI)

Abbildung 1 zeigt die jährlichen AMRs im Zeitverlauf und die überhöhten Sterblichkeitsraten in jedem Monat während der COVID-19-Pandemie (2020-2022) für alle Krebsarten. Die AMR war bis 2020 rückläufig (AMR 275,5/100.000 Einwohner), aber dieser Rückgang kam nach 2021 zum Stillstand und überschritt 2021 den oberen 95%igen PI (AMR 275,8/100.000) und den 99% oberen PI im Jahr 2022 (AMR 274,6/100.000). Wie auf der rechten Seite zu sehen ist, überstieg die monatliche Übersterblichkeit (%) den oberen 99 %-PI zum ersten Mal im August 2021, was mit dem Höhepunkt der ersten und zweiten Massenimpfung zusammenfiel, und stieg ab Mai 2022 wieder an, zwei Monate später war die

Höhepunkt der dritten Massenimpfung, bei der die oberen 99 % der PIs erneut vier Monate lang bis Dezember überschritten wurden.

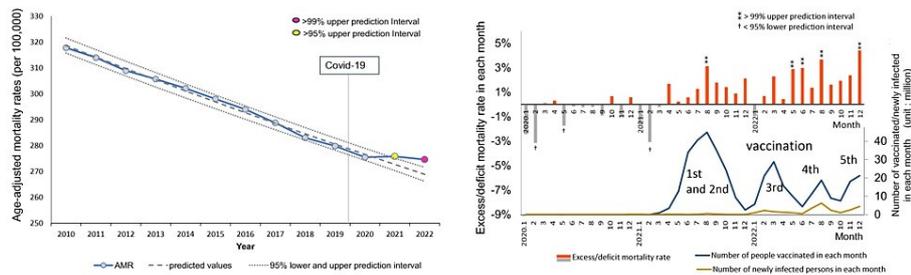


ABBILDUNG 1: Altersbereinigte Sterblichkeitsraten (AMRs) im Zeitverlauf und Übersterblichkeit in jedem Monat: alle Krebsarten.

(Linke Seite) Die beobachteten altersbereinigten Sterblichkeitsraten (AMR) (pro 100.000 Einwohner) werden durch eine blaue Linie mit Markierungen dargestellt, der durch die logistische Regressionsanalyse vorhergesagte Trend durch eine gestrichelte Linie und die 95 %-Vorhersageintervalle (PIs) durch gepunktete Linien. Jahre mit Zahlen, die über 95 % des oberen PI liegen, sind gelb markiert, und Jahre mit Zahlen, die über 99 % des oberen PI liegen, sind rosa markiert. Die vertikale Linie zeigt die Ankunft von COVID-19 in Japan an. Bis 2020 war ein rückläufiger Trend zu verzeichnen, der jedoch nach 2021 zum Stillstand kam, wobei die Zahlen 2021 den oberen PI von 95 % und 2022 den oberen PI von 99 % überschritten (die Linie wurde nicht angezeigt).

(Rechte Seite) Die horizontale Achse zeigt jeden Monat während der Pandemie in den Jahren 2020, 2021 und 2022 an, während die vertikale Achse auf der linken Seite die Übersterblichkeit (%) anzeigt, berechnet als (beobachtete AMR - vorhergesagte AMR im entsprechenden Monat) / vorhergesagte AMR im entsprechenden Monat*100. Die vorhergesagten AMR auf der Grundlage des Zeitraums 2010-2019 vor der COVID-19-Pandemie wurden durch logistische Regressionsanalyse geschätzt.

Das Symbol ‡ bedeutet >99% oberer PI, und † <95% unterer PI. Die vertikale Achse auf der rechten Seite zeigt die Anzahl der Impfungen und Todesfälle im Inland, die COVID-19 zugeschrieben werden.

Die monatliche Überschussterblichkeit überstieg den 99%igen oberen PI zum ersten Mal im August 2021, zeitgleich mit dem Höhepunkt der ersten und zweiten Massenimpfung, und überschritt den 99%igen oberen PI erneut für vier Monate ab Mai 2022, zwei Monate nach dem Höhepunkt der dritten Massenimpfung.

Altersspezifische Sterblichkeit für alle Krebsarten

Vor der Pandemie (2010-2019) waren die rohen altersspezifischen Sterblichkeitsraten für alle Arten von Krebs war in allen Altersgruppen rückläufig, außer in der Altersgruppe 90+ (Daten nicht gezeigt). Im Jahr 2020 wurde in den meisten Altersgruppen ein Sterblichkeitsdefizit beobachtet, mit Ausnahme der Altersgruppe 75-79 Jahre. Diese ging jedoch 2021 allmählich in eine Übersterblichkeit über und eskalierte 2022 in fast allen Altersgruppen, mit Ausnahme der Gruppen 65-69 und 85+. In der Altersgruppe 75-79 Jahre betrug die Übersterblichkeit im Jahr 2020 3,9 % (95%CI: 2,6, 5,3), im Jahr 2022 7,9 % (6,4, 9,5). 2021 und 9,5 % (7,8, 11,4) im Jahr 2022, die jeweils die oberen 99 %-PI überschreiten. In der Altersgruppe der 80- bis 84-Jährigen lag die Übersterblichkeit im Jahr 2022 bei 2,9 % (1,4, 4,5) und damit über dem oberen PI von 95 %. In den jüngeren Altersgruppen, in denen es nur wenige Todesfälle gab, wurde keine statistische Signifikanz festgestellt. Das nachstehende Diagramm zeigt, dass die Zahl der Todesfälle durch alle Krebsarten in der Altersgruppe 80-84 Jahre am höchsten war (Abbildung 2). Tabelle 2 zeigt, dass mehr als 90 % der Menschen

im Alter von 70 Jahren und älter haben eine dritte Impfdosis erhalten [1,17]. Das Ministerium für Gesundheit, Arbeit und Soziales

berichteten, dass mehr als 99,9 % der verabreichten Formulierungen mRNA-LNPs waren, wobei BNT162b2 78,1 % und mRNA-1273 21,8 % ausmachten [17], und zwar bis zur dritten Dosis mit monovalentem Impfstoff.

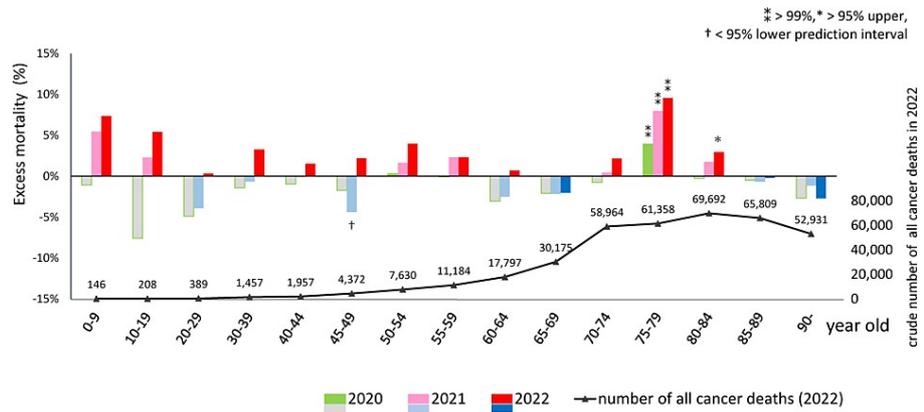


ABBILDUNG 2: Übermäßige Sterblichkeit während der Pandemie in den Jahren 2020, 2021 und 2022 (oben) und rohe Krebstodesfälle im Jahr 2022 (unten) in jeder Altersgruppe.

Überschüssige altersspezifische Sterblichkeit = (beobachtete ASMR - vorhergesagte ASMR) / vorhergesagte ASMR * 100 (%). Die vorhergesagten ASMRs auf der Grundlage des Zeitraums 2010-2019 vor der COVID-19-Pandemie wurden mithilfe einer logistischen Regression berechnet. Das Symbol ‡ steht für >99 % obere PI, * >95 % obere PI und † <95 % untere PI. 2020 wurde in den meisten Altersgruppen eine defizitäre Sterblichkeit beobachtet, mit Ausnahme der Altersgruppe 75-79 Jahre. Im Jahr 2021 stieg die Sterblichkeit jedoch allmählich und im Jahr 2022 in fast allen Altersgruppen an, außer in den Altersgruppen 65-69 und 85+. In der Altersgruppe der 75-79-Jährigen betrug die Übersterblichkeit im Jahr 2020 3,9 % (95%CI: 2,6, 5,3), im Jahr 2021 7,9 % (95%CI: 6,4, 9,5) und 9,5 % (95%CI: 7,8, 11,4) im Jahr 2022 und übersteigt damit die oberen 99%-PI's. In der Altersgruppe der 80- bis 84-Jährigen lag die Übersterblichkeit im Jahr 2022 bei 2,9 % (1,4 bis 4,5) und damit über dem oberen PI von 95 %. In den jüngeren Altersgruppen, in denen es nur wenige Todesfälle gab, wurde keine statistische Signifikanz festgestellt.

Das nachstehende Diagramm zeigt, dass die Zahl der Todesfälle durch alle Krebsarten in der Altersgruppe der 80- bis 84-Jährigen am höchsten ist.

Altersgruppe (jährig)	6 Monat-4*	5-11	12-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80-89	90-
Erste und zweite Dosis	3.1%	16.2%	67.4%	80.2%	80.5%	82.9%	90.7%	91.5%	93.7%	97.7%	99.3%
Dritte Dosis	0.9%	8.1%	42.8%	56.1%	58.8%	65.0%	79.0%	86.5%	91.1%	95.1%	96.0%

TABELLE 2: Impfquote nach Altersgruppen bis März 2023.

Mehr als 90 % der Menschen im Alter von 70 Jahren und älter haben eine dritte Impfdosis erhalten.

Sterblichkeit nach Krebsart

Abbildung 3 zeigt die Übersterblichkeit für jede Krebsart. Im Jahr 2020 übersteigt nur Bauchspeicheldrüsenkrebs geringfügig die obere 95 %-PI. Eine statistisch signifikante Übersterblichkeit wurde jedoch für drei von 20 Krebsarten im Jahr 2021 und für fünf von 20 im Jahr 2022 festgestellt. Dabei handelte es sich um Eierstockkrebs, Leukämie, Prostatakrebs, Lippen-/Oral-/Rachen-Krebs und Bauchspeicheldrüsenkrebs, und zwar in absteigender Reihenfolge im Jahr 2022. Die AMR überstieg den vorhergesagten Wert um 7,6 % (95%CI: 5,6, 9,5) im Jahr 2021 und 9,7 % (7,5, 12,0) im Jahr 2022 für Eierstockkrebs, 1,7 % (-2,1, 5,7) und 8,0% (3,4, 12,8) für Leukämie, 5,3% (2,7, 7,9), 5,9% (3,0, 8,9) für Prostatakrebs, 1,3% (-1,4, 4,1) und 5,5% (2,3, 8,7) für Lippen-/Oral-/Rachen-Krebs sowie 1,9% (0,4, 3,4) und 2,0% (0,3, 3,7) für Bauchspeicheldrüsenkrebs. Brustkrebs wies in den Jahren 2020 und 2021 eine signifikante Untersterblichkeit auf, die sich im Jahr 2022 in eine Übersterblichkeit verwandelte, allerdings ohne statistische Signifikanz.

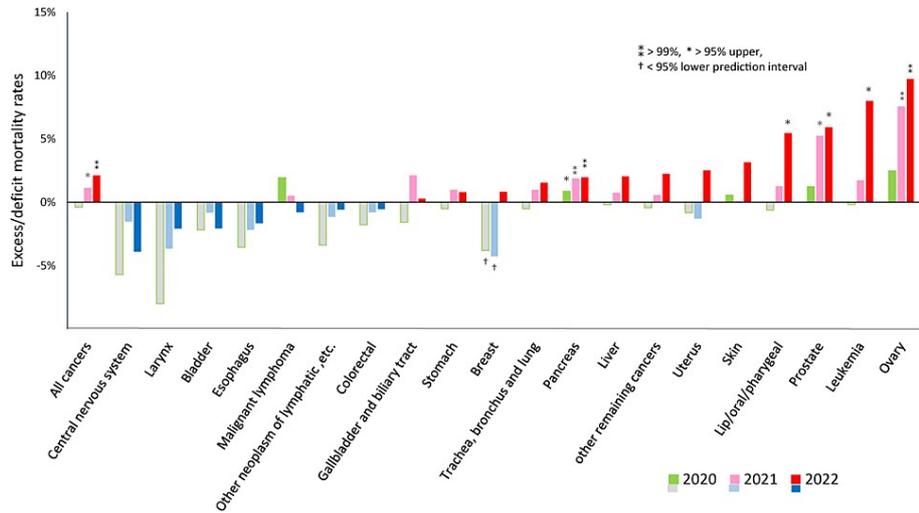


ABBILDUNG 3: Übermäßige Sterblichkeit für jede Krebsart während der Pandemie in den Jahren 2020, 2021 und 2022.

Überschüssige Sterblichkeit = (beobachtete AMR - vorhergesagte AMR) / vorhergesagte AMR * 100 (%).

Die voraussichtliche AMR auf der Grundlage des Zeitraums 2010-2019 vor der Pandemie wurde mithilfe einer logistischen Regression berechnet. Das Symbol ‡ bedeutet >99% oberer PI, * >95% oberer PI und † <95% unterer PI.

Wie ganz links dargestellt, wurde in den Jahren 2021 und 2022 eine Übersterblichkeit bei allen Krebsarten beobachtet, die jeweils über dem oberen PI von 95 % bzw. 99 % lag. Von den 20 Krebsarten wiesen fünf eine signifikante Übersterblichkeit auf: dies waren Eierstockkrebs, Leukämie, Prostatakrebs, Lippen-/Oral-/Rachenraumkrebs und Bauchspeicheldrüsenkrebs, in abnehmender Reihenfolge der Zahlen für 2022. Brustkrebs wies in den Jahren 2020 und 2021 eine signifikante Untersterblichkeit auf, die sich dann in eine Übersterblichkeit verwandelte, allerdings ohne statistische Signifikanz.

Die AMR für die vier Krebsarten mit den meisten Todesfällen (Lungen-, Darm-, Magen- und Leberkrebs) wiesen bis zum ersten Jahr der Pandemie im Jahr 2020 abnehmende Tendenzen auf, doch verlangsamte sich die Abnahmerate in den Jahren 2021 und 2022. Dennoch blieb die AMR innerhalb der 95%igen PIs (Abbildung 4).

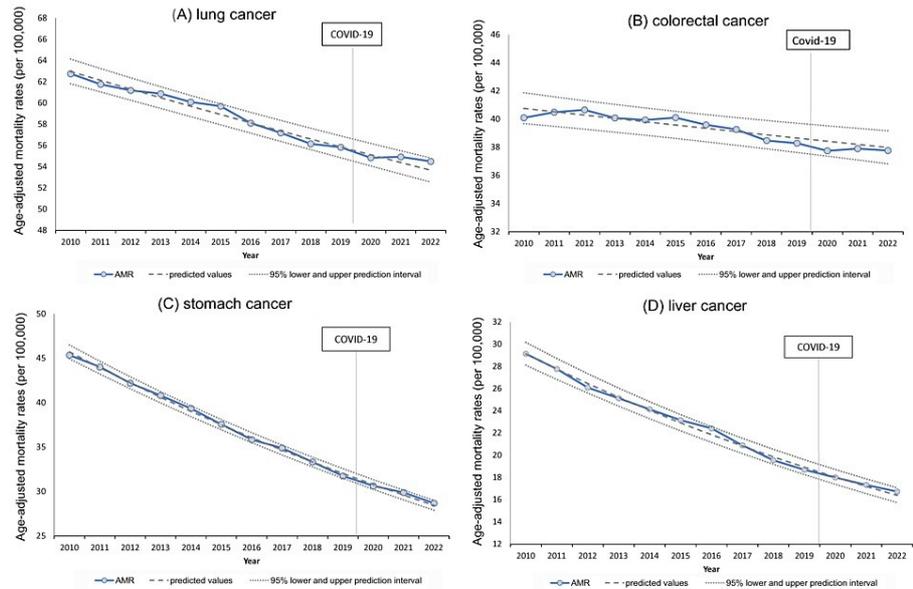


ABBILDUNG 4: Entwicklung der altersbereinigten Sterblichkeitsraten im Laufe der Zeit für die wichtigsten Krebsarten (Lunge, Dickdarm, Magen und Leber).

Lungen-, Darm-, Magen- und Leberkrebs zeigten alle ähnliche rückläufige Trends bei den altersbereinigten Sterberaten (AMR). Dieser Rückgang verlangsamte sich jedoch, und die AMRs überstiegen in den Jahren 2021 und 2022 allmählich die prognostizierten Werte für alle Krebsarten, mit Ausnahme von Dickdarmkrebs. Bauchspeicheldrüsenkrebs, die vierthäufigste Todesursache, wird später beschrieben.

Trends für Krebsarten mit Übersterblichkeit in den Jahren 2021 und 2022

Bei fünf Krebsarten, nämlich Eierstockkrebs, Leukämie, Prostatakrebs, Lippen-/Oral-/Rachenraumkrebs und Bauchspeicheldrüsenkrebs, lagen die AMR-Werte 2021 und/oder 2022 über den vorhergesagten Werten. Abbildung 5 veranschaulicht die Trends nach Jahr und Monat für diese Krebsarten. Bei vier dieser Krebsarten ist ein allmählicher Abwärtstrend zu beobachten, während bei Bauchspeicheldrüsenkrebs ein Aufwärtstrend zu verzeichnen ist. Alle fünf Krebsarten verzeichneten im Jahr 2021 einen Anstieg im Vergleich zu 2020, wobei Eierstock-, Prostata- und Bauchspeicheldrüsenkrebs im Jahr 2021 und alle fünf Krebsarten im Jahr 2022 die 95 % oberen PIs überstiegen. Die monatliche Übersterblichkeit stieg für diese Krebsarten im Zeitraum 2021-2022 im Vergleich zu 2020 allmählich an.

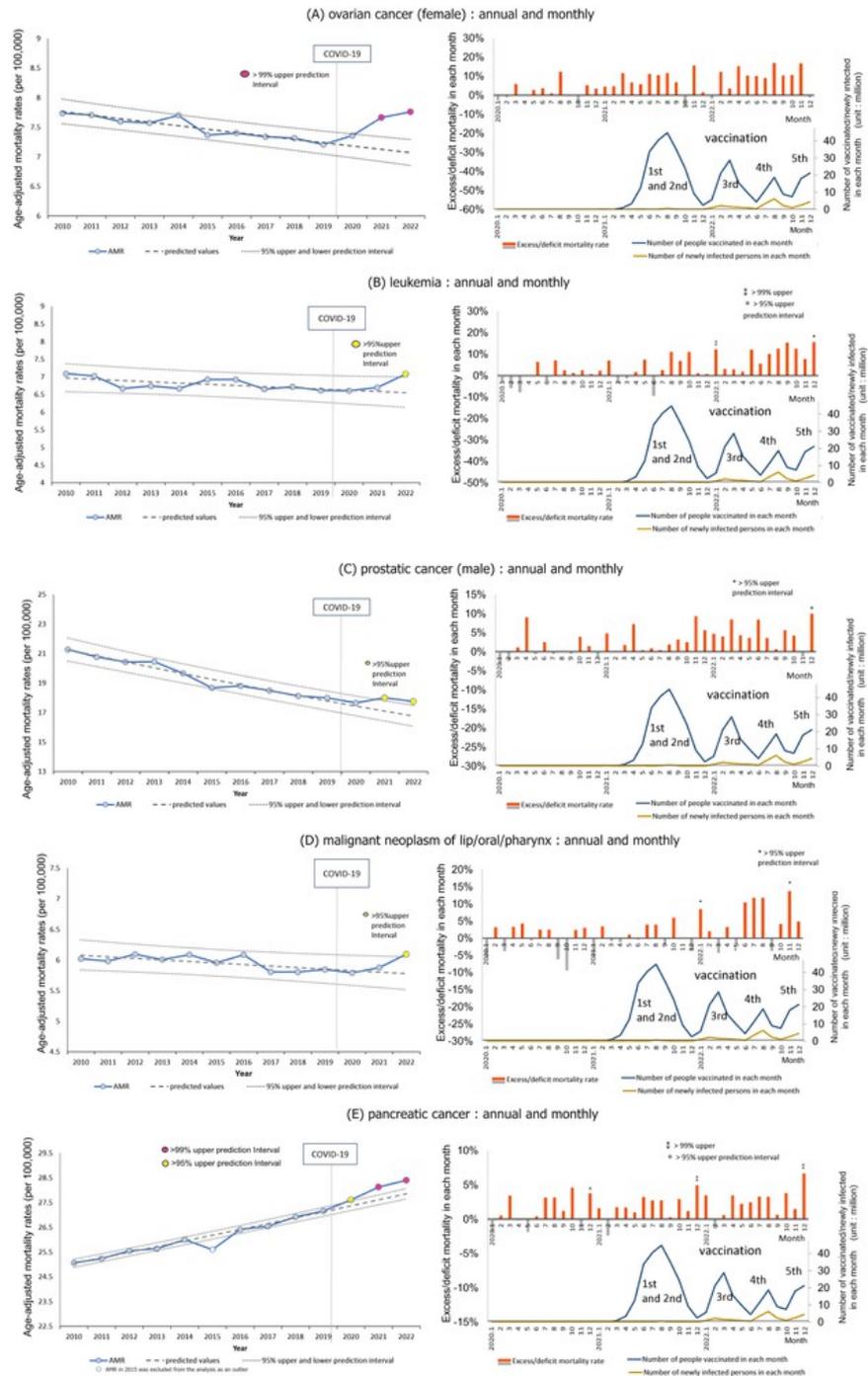


ABBILDUNG 5: Altersbereinigte Sterblichkeitsraten (AMRs) im Zeitverlauf und Übersterblichkeit in jedem Monat für Krebsarten mit Übersterblichkeit in den Jahren 2021 und 2022.

Siehe Abbildung 1 für eine Erklärung der Achsen, Einheiten und anderer Elemente der Diagramme.

(A) Eierstockkrebs

Ab 2010 war ein allmählicher Abwärtstrend zu beobachten, ab 2020 ein leichter Anstieg und von 2021 bis 2022 ein deutlicher Anstieg, wobei die AMR in den Jahren 2021 und 2022 die oberen 99 % PIs überstieg. Die monatliche Übersterblichkeit nahm in den Jahren 2021 und 2022 allmählich zu.

(B) Leukämie

Die jährlichen AMRs für Leukämie gingen ab 2010 langsam zurück oder stagnierten, stiegen jedoch 2022 deutlich an und überstiegen den oberen 95%-PI. Die monatlichen AMRs überstiegen den oberen PI von 99 % im Januar und den oberen PI von 95 % im

Dezember 2022.

(C) Prostatakrebs

Die jährlichen AMR-Werte zeigten ab 2010 einen allmählichen Abwärtstrend, stiegen jedoch ab 2021 an und überstiegen 2021 und 2022 den oberen 95%-PI. Die monatliche Übersterblichkeit stieg in den Jahren 2021 und 2022 allmählich an und überschritt im Dezember 2022 den oberen 95 %-PI.

(D) Lippen-/Oral-/Rachen-Krebs

Die jährlichen AMR-Werte zeigten im Laufe der Zeit einen allmählichen Abwärtstrend, stiegen jedoch im Jahr 2022 an und überstiegen den oberen 95 %-PI. Die monatliche Übersterblichkeit stieg nach der dritten Massenimpfung gegen COVID-19 im Jahr 2022 deutlicher an und überschritt im Januar und Dezember 2022 die 95 % oberen PIs.

(E) Bauchspeicheldrüsenkrebs

Die AMRs im Jahr 2015 wurden aus der Analyse ausgeschlossen, da es sich aus unbekanntem Grund um einen offensichtlichen Ausreißer handelte.

Die jährlichen AMR für Bauchspeicheldrüsenkrebs stiegen ab 2010 an, begannen 2020 den oberen PI von 95 % zu überschreiten und wichen dann weiter ab und stiegen zwischen 2021 und 2022 an und überschritten den oberen PI von 99 %. Monatliche Überschreitungen der Sterblichkeitsrate wurden ab 2020 beobachtet, wobei im Dezember 2020 der obere PI von 95 % überschritten wurde, und stiegen sogar noch weiter an und überschritten im Dezember 2021 und 2022 den oberen PI von 99 %.

Krebsart mit monatlicher Übersterblichkeit: Brustkrebs

Von den verbleibenden 15 Krebsarten, bei denen die jährlichen AMRs die 95 %-PIs nicht überschritten, war Brustkrebs bei Frauen die einzige Krebsart, bei der die monatlichen AMRs mehrmals in einem Jahr von den 95 %-PIs abwichen. Die jährlichen AMRs für Brustkrebs bei Frauen lagen in den Jahren 2020 und 2021 unter den unteren 95 %-PIs und stiegen im Jahr 2022 an, blieben aber innerhalb der 95 %-PI (Abbildung 6, linke Seite). Eine monatliche statistisch signifikante Übersterblichkeit trat mehrere Monate nach dem Höhepunkt der dritten Massenimpfung auf und überstieg die oberen 95 %-PI im Jahr 2022 zweimal (rechte Seite).

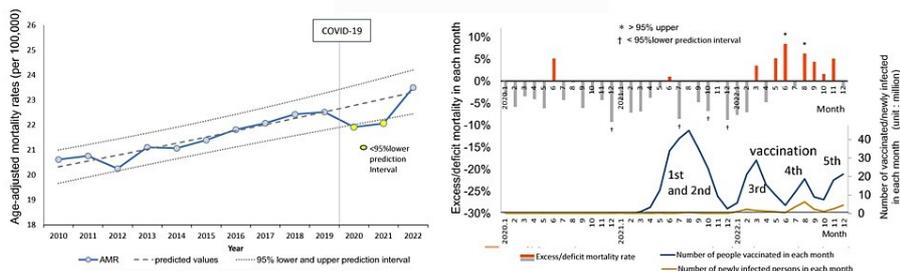


ABBILDUNG 6: Altersbereinigte Sterblichkeitsraten (AMRs) im Zeitverlauf und Übersterblichkeit in jedem Monat während der Pandemie: Brustkrebs.

Siehe Abbildung 1 für eine Erklärung der Achsen, Einheiten und anderer Elemente der Diagramme.

Die jährlichen AMR für Brustkrebs bei Frauen lagen in den Jahren 2020 und 2021 unter den unteren 95 %-PI-Werten und stiegen im Jahr 2022 an, allerdings ohne statistische Signifikanz (linke Seite). Monatliche Überschreitungen der Sterblichkeitsrate traten einige Monate später, nach der dritten Massenimpfung, auf und überstiegen im Jahr 2022 zweimal die oberen 95 % PIs (rechte Seite).

Diskussion

Scherb et al. schätzten die rohe Übersterblichkeit für alle Ursachen während der COVID-19-Pandemie in Japan in den Jahren 2020, 2021 und 2022 auf -2,84% (95%CI: -4,46, -1,25), 0,80% (-0,83, 2,40) und 8,37% (6,74, 9,97), bzw. unter Verwendung linearer logistischer Trendvorhersagen auf der Grundlage von 2005 bis 2019 [5]. In unserer Studie schätzten wir die altersbereinigte Übersterblichkeit durch logistische Regression mit Vorhersagen von 2010 bis 2019 und berechneten - 2,3 % (-2,7, -1,9), 2,1 % (1,6, 2,6) bzw. 9,6 % (9,0, 10,2). Diese Ergebnisse scheinen konsistent zu sein. Für alle Krebserkrankungen schätzten wir die überschüssige Sterblichkeit auf -0,4 % (-0,9, 0,1), 1,1 % (0,5, 1,8) bzw. 2,1 % (1,4, 2,8), was darauf hindeutet, dass es im Jahr 2020 keine überschüssige Sterblichkeit gibt und dass sie im Jahr 2021 und insbesondere im Jahr 2022 statistisch signifikant zunimmt.

Feststellungen im Jahr 2020, im ersten Jahr der Pandemie

Die Sterblichkeit bei allen Krebsarten ist im Jahr 2020 nicht gestiegen. Die einzigen statistisch

signifikanten Abweichungen von den Vorhersagen für 2020 waren ein Überschuss von 3,9 % bei allen Krebstodesfällen in der Altersgruppe 75-79 Jahre, eine sehr geringe (0,9 %)

Überschuss bei den Todesfällen durch Bauchspeicheldrüsenkrebs und ein Defizit von 3,8 % bei den Todesfällen durch Brustkrebs (ein Defizit von 4,3 % bei den Todesfällen durch Brustkrebs wurde auch im Jahr 2021 beobachtet). Im Jahr 2020 drangen hochvirulente Stämme von SARS-CoV-2 nach Japan ein, aber es gab relativ wenige Todesfälle in Japan, die auf COVID-19 zurückzuführen waren [21]. Ausrufung des pandemischen Notstands

wurden vor September 2021 dreimal herausgegeben, in denen zur sozialen Distanzierung und zur Sicherstellung der Krankenhauseinweisung von COVID-19-Patienten aufgefordert wurde. In einigen Ländern wurden Modellstudien durchgeführt, um die Auswirkungen der Pandemie auf die Krebssterblichkeit abzuschätzen [7,8]. So wurden während der ersten Welle von COVID-19 in Belgien im März und

April 2020 stieg die Zahl der Krebstodesfälle um 10 % bzw. 33 % im Vergleich zu den von 2013 bis 2018 prognostizierten Todesfällen [9]. In Madurai, einer südindischen Stadt, stieg die Zahl der krebsbedingten Todesfälle in den ersten Wochen des Lockdowns um 109 % [10]. In Brasilien ging während der ersten Welle von März bis Mai 2020 die Zahl der Biopsien, Koloskopien, Mammographien und onkologischen Operationen um 29 %, 57 %, 55 % bzw. 9 % gegenüber den Zahlen vor der Pandemie zurück. Infolgedessen ging die Zahl der Krankenhauseinweisungen wegen Krebs um 21 % zurück, während die Sterblichkeitsrate von Krankenhauspatienten mit Krebs um

14% [22]. In Japan ging die Zahl der Früherkennungsuntersuchungen für Magen-, Lungen-, Darm-, Brust- und Gebärmutterkrebs in der Bevölkerung im Jahr 2020 um 24,4 % zurück (am Arbeitsplatz nur um 0,9 %) und schien 2021 zu den ursprünglichen Trends zurückzukehren [23]. Die Zahl der signifikanten Operationen bei Magen-Darm-Krebsen ging 2020 um 6,2 % und 2021 um 5,1 % zurück, verglichen mit den Zahlen von 2018 und 2019 [23]. Der Rückgang dieser Krebsbehandlungen könnte die überschüssige Krebssterblichkeit in der Altersgruppe der 75-79-Jährigen und den leichten Anstieg bei Bauchspeicheldrüsenkrebs erklären

Todesfälle im Jahr 2020 in unserer Studie beobachtet. Die Gründe für den Rückgang der Todesfälle durch Brustkrebs im Zeitraum 2020-2021 sind unbekannt.

Erkenntnisse aus den Jahren 2021 und 2022, dem zweiten und dritten Jahr der Pandemie

Die statistischen Ergebnisse zu den Krebstodesfällen im Zeitraum 2021-2022 lassen sich wie folgt zusammenfassen.

Alle Krebstodesfälle: Ein statistisch signifikanter Überschuss trat im Jahr 2021 auf und nahm 2022 weiter zu. Darüber hinaus wurde eine signifikante monatliche Übersterblichkeit nach August 2021 beobachtet, während die Massenimpfung der Allgemeinbevölkerung etwa im April 2021 begann. In den meisten Altersgruppen gab es übermäßige Trends bei den Krebstodesfällen. Diese Trends waren jedoch nur für die Altersgruppen mit der höchsten Krebssterblichkeit statistisch signifikant: die Altersgruppe 75-79 Jahre im Jahr 2021 und die Altersgruppe 75-84 Jahre im Jahr 2022. Mehr als 90 % der über 70-Jährigen haben die dritte Impfstoffdosis erhalten.

Krebsart: Die Todesfälle durch die häufigsten Krebsarten (Lungen-, Darm-, Magen- und Leberkrebs) wiesen in der Zeit vor der Pandemie einen Abwärtstrend auf, und die Abnahmeraten verlangsamten sich während der Pandemie, blieben aber innerhalb der 95%igen PIs. Andererseits wiesen sechs der 20 Krebsarten (Eierstockkrebs, Leukämie, Prostata-, Lippen-/Oral-/Rachen-, Bauchspeicheldrüsen- und Brustkrebs) im Jahr 2021 eine statistisch signifikante Übersterblichkeit auf, die im Jahr 2022 weiter anstieg. Eine reduzierte Krebsvorsorge und Gesundheitsversorgung aufgrund der Abriegelung könnte die Sterblichkeit bei allen Krebsarten erhöhen. Es ist jedoch unwahrscheinlich, dass der signifikante Anstieg der Sterblichkeitsrate bei sechs spezifischen Krebsarten durch einen Mangel an Gesundheitsdiensten erklärt werden kann. Was die Inzidenzen während der

In diesem Zeitraum zeigten die rohen Zahlen aller in zentralen Krebszentren registrierten Patienten steigende Tendenzen für Prostatakrebs bei Männern und Brustkrebs bei Frauen im Jahr 2021, insbesondere im Jahr 2022 [24]. Diese Zahlen sind jedoch nicht altersbereinigt und können nicht als Anstieg gewertet werden.

Einfluss von mehreren mRNA-LNP-Impfstoffdosen

Ausgehend von einem Bericht über die häusliche Krebsvorsorge [23] und dem Ausbleiben einer Notstandserklärung ab Oktober 2021 scheinen die Beschränkungen des Zugangs zur Krebsvorsorge oder -behandlung ab Ende 2021 deutlich gelockert worden zu sein. Die Massenimpfung mit der ersten und zweiten Dosis begann im Frühjahr 2021, und die Durchimpfungsrate erreichte im Sommer 2021 mit 80 % der Bevölkerung bald ihren Höhepunkt. Die Durchimpfungsrate für die dritte Dosis erreichte im Frühjahr 2022 mit 68 % ihren Höhepunkt. Jetzt führt Japan sogar eine Massenimpfung mit einer siebten Dosis durch und ist damit das Land mit den höchsten Impfraten.

Forscher haben berichtet, dass der SARS-CoV-2-mRNA-LNP-Impfstoff das Risiko der Entwicklung und des Fortschreitens von Krebs mit sich bringen kann [25-28]. Darüber hinaus wurde in mehreren Fallberichten beschrieben, dass sich Krebs nach der Impfung entwickelt oder verschlimmert hat, und es wurden mögliche kausale Zusammenhänge zwischen Krebs und der mRNA-LNP-Impfung diskutiert [29-34].

Auf der Grundlage des Molekulargewichts von BNT162b2 mRNA (Pfizer-BioNTech) wird der mRNA-Gehalt pro Dosis auf 13 Billionen Moleküle und 40 Billionen Moleküle in mRNA-1273 (Moderna)

geschätzt [35,36]. Die Gesamtzahl der Zellen des Menschen wird auf 37,2 Billionen geschätzt [37], so dass die Anzahl der mRNA-LNPs sehr hoch ist und von einem Drittel bis zum Äquivalent der Gesamtzahl der Zellen reicht. Nach der Inokulation gelangen die mRNA-LNPs in verschiedene Organe, insbesondere in die Leber, die Milz, die Nebenniere, die Eierstöcke und das Knochenmark [38]. In einer Studie wurde Impfstoff-mRNA in den Lymphknoten von geimpften Personen durch Hybridisierung einer SARS-CoV-2-mRNA-Impfstoff-spezifischen Sonde 7 bis 60 Tage nach der zweiten mRNA-1273- oder BNT162b2-Dosis nachgewiesen [39].

Mit N1-Methyl-Pseudouridin modifizierte mRNA konnte eine große Menge des SARS-CoV-2-Spike-Proteins (S-Protein) übersetzen [40]. Das S-Protein tauchte auf der Oberfläche von Exosomen im Blut der Geimpften auf [41].

Fragmente von impfstoffspezifischem rekombinantem S-Protein wurden in Blutproben von 50 % der Impflinge gefunden und waren auch noch drei bis sechs Monate später nachweisbar [42].

Bei der SARS-CoV-2-Infektion hingegen, bei der es sich im Wesentlichen um eine Atemwegsinfektion handelt, sind die viralen S-

Protein wurde im Serum nur bis zu 10-20 Tage lang nachgewiesen, selbst bei Patienten mit akuter schwerer Erkrankung [43-45]. Die abgeschwächten Omicron-Stämme tauchten Anfang 2022 in Japan auf und sind seither zu verschiedenen Zeitpunkten verbreitet gewesen. Wie aus den Grafiken in den Abbildungen 1, 5 und 6 hervorgeht, war die monatliche Zahl der geimpften Personen um ein Vielfaches höher als die der neu bestätigten Infektionsfälle, und die kumulative Zahl der geimpften Personen (380 Millionen) war bis Ende 2022 13 Mal höher als die der neu bestätigten Infektionsfälle (30 Millionen).

In einer Studie mit mehr als 50 000 Mitarbeitern einer medizinischen Einrichtung in den Vereinigten Staaten wurde die Inzidenz der Omicron-Variante auf der Grundlage der Anzahl der erhaltenen Impfdosen (0, 1, 2, 3 und 4 oder mehr Dosen) über einen Zeitraum von 26 Wochen beobachtet, und es zeigte sich, dass die Anzahl der erhaltenen Impfungen positiv mit der kumulativen Inzidenzrate von COVID-19 korreliert war [46]. Die Anfälligkeit für eine COVID-19-Infektion nach Mehrfachimpfungen kann durch Antikörper-abhängige Verstärkung [47], Immunprägung [39,48] und Immunsuppression [25-27] erhöht werden. Dies kann dazu führen, dass Mehrfachgeimpfte zusätzlich zum Impfstoff-S-Protein auch dem viralen S-Protein ausgesetzt sind. Diese Daten deuten auf eine erhebliche Auswirkung auf die Empfänger von Impfstoffen hin, einschließlich der großen Anzahl von mRNA-LNPs, die injiziert werden, ihrer schnellen und weit verbreiteten Verteilung insbesondere in bestimmten Organen, der Menge des produzierten S-Proteins, seiner langen Persistenz im Körper und der erhöhten Anfälligkeit für Infektionen. Als Nächstes betrachten wir jeden Faktor, der zur Beteiligung des mRNA-LNP-SARS-CoV-2-Impfstoffs an der Erhöhung der Sterblichkeit bei allen Krebsarten und einigen spezifischen Krebsarten beitragen könnte.

Thrombogene Wirkungen von Spike-Protein und LNP

Da Krebs häufig über verschiedene Mechanismen zur Aktivierung der Blutgerinnung führt, ist eine der Hauptursachen für die Sterblichkeit von Krebspatienten die krebsassoziierte Thrombose (CAT) [49-51], die sich in ihrer extremsten Form als disseminierte intravasale Gerinnung (DIC) manifestiert [52]. Daher liegt die Vermutung nahe, dass die bei dem mRNA-LNP-Impfstoff festgestellte zusätzliche Thrombusbildungstendenz extrem gefährlich sein. Das virale und das Impfstoff-S-Protein von SARS-CoV-2, insbesondere Omicron Linien, die ein solides elektropositives Potenzial haben, könnten sich an elektro-negative Glykokonjugate auf der Oberfläche von roten Blutkörperchen (RBCs), anderen Blutzellen und Endothelzellen anlagern [53]. Allein das S-Protein von SARS-CoV-2 bindet Berichten zufolge an das Angiotensin-konvertierende Enzym 2 (ACE2) und aktiviert das Angiotensin-II-Rezeptor-Typ-1-Signal (AT1), das die Trans-Signalisierung von Interleukin-6 (IL-6) fördert [54], über die Aktivierung von Proteinkinasen eine Verdickung der Gefäßwand induziert [55], die mitochondriale Funktion beeinträchtigt [56] und reaktive Sauerstoffspezies (ROS) erzeugt [57]. Eine neuere Studie ergab, dass bestimmte Abschnitte des S-Proteins die Bildung von Amyloid, einem faserigen, wasserunlöslichen Protein, induzieren können. Dieses Protein spielt eine wichtige Rolle bei der Blutgerinnung und bei fibrinolytischen Störungen [58]. Anti-Spike-Protein-Antikörper binden an die S-Proteine, die auf Zelloberflächen entstehen, was autoimmune Entzündungsreaktionen auslöst [59-63]. Darüber hinaus wurde berichtet, dass die Injektion von LNPs in Mäuse starke Entzündungen auslöst [64]. All diese Befunde deuten darauf hin, dass der COVID-19 mRNA-LNP-Impfstoff bei Krebspatienten ein Thromboserisiko birgt und die erhöhte Sterblichkeitsrate nach Masseneimpfungen erklären könnte.

Unterdrückung der Krebs-Immunosurveillance

Einige Studien haben gezeigt, dass Interferon-Reaktionen vom Typ I (INF), die eine wesentliche Rolle bei der Krebs-Immunüberwachung spielen, nach einer SARS-CoV-2-mRNA-LNP-Impfung unterdrückt werden [65,66]. Eine große Anzahl von Exosomen, die microRNA (miRNA)-148a und miRNA-590 enthalten, werden von Zellen freigesetzt, in denen große Mengen von S-Protein translatiert wurden, und jede miRNA unterdrückt die Achse Ubiquitin-spezifische Peptidase 33 (USP33) - Interferon-Regulationsfaktor (IRF9) in Mikroglia, die diese Exosome internalisieren [67]. In einer Übersichtsarbeit, Seneff et al. erklärten, dass dies die Funktion von Typ I IFN und BRCA2 unterdrückt, die kritische Faktoren gegen Krebszellen [26]. Die Expression von Programmed Death Ligand 1 (PD-L1)/Programmed Cell Death 1 (PD-1) in der Mikroumgebung des Tumors unterdrückt die Immunüberwachung von Krebs erheblich [68]. Eine Studie zeigte, dass die S-Protein-Exposition die Oberflächenexpression von PD-L1 auf einer Vielzahl von Immunzelltypen und Tumorzellen sowie von PD-1 auf T-Zellen erhöht, was die Aktivität von CD4+ und CD8+ T-Zellen gegen Krebszellen unterdrückt [69]. In einer anderen Studie wurde festgestellt, dass nicht krebspezifisches IgG4 die durch krebspezifisches IgG1 vermittelten Antikörper-Effektor-Funktionen hemmt, was durch die dramatische Wachstumsbeschleunigung belegt wird, die bei implantierten kolorektalen und Brusttumoren sowie durch Karzinogene verursachten Hautpapillomen nach lokaler Verabreichung von nicht krebspezifischem IgG4 beobachtet wurde [70]. Laut einer Meta-Analyse bei allen Krebsarten, Bauchspeicheldrüsenkrebs und Lymphomen betrug das standardisierte Inzidenzverhältnis (SIR) von Patienten mit IgG4-bezogenen Erkrankungen (IgG4-RD) zur Allgemeinbevölkerung 2,57 (95%CI: 1,72, 3,84), 4,07 (1,04, 15,92) bzw. 69,17 (3,91, 1.223,04) [71]. In einer anderen Studie stiegen die Anti-Spike-IgG4-Spiegel im Serum von Empfängern des SARS-CoV-2-mRNA-Impfstoffs nach der zweiten Dosis an und nahmen nach der dritten Dosis weiter zu [72]. In einer Übersichtsarbeit über IgG4 wurde erörtert, wie eine langfristige Exposition gegenüber großen Mengen spezifischer Antigene, wie sie in SARS-CoV-2-mRNA-Impfstoffen vorkommen, durch einen Klassenwechsel von IgG1 oder IgG3 zu IgG4 unkontrolliertes Wachstum von Krebszellen verursachen kann [73]. Eine andere Studie zeigte, dass die IL-10-Freisetzung bei unspezifischer Stimulation im frischen Vollblut von Empfängern der zweiten Dosis von BNT162b2 oder

mRNA-1273 innerhalb von zwei Wochen anstieg [74]. Diese Befunde könnten die erhöhte Sterblichkeit bei allen Krebsarten erklären, insbesondere die erhöhte Sterblichkeit bei Bauchspeicheldrüsenkrebs und Brustkrebs in unserer Studie.

Der SARS-CoV-2-Impfstoff verursacht nachweislich eine Immunsuppression und führt in einigen Fällen zur Reaktivierung latenter Viren wie dem Varizella-Zoster-Virus (VZV, Humanes Herpesvirus 3; HHV3) oder dem Humanen Herpesvirus 8 (HHV8) [75,76]. HHV8 gilt als onkogen und kann das Kaposi-Sarkom verursachen. Oropharyngealer Krebs ist

Berichten zufolge werden diese durch das Epstein-Barr-Virus (EBV, HHV4) oder das humane Papillomavirus (HPV) verursacht [77], das auch durch eine mögliche Immunsuppression infolge der Impfung reaktiviert werden kann. Diese Phänomene könnten auch dazu beitragen, die übermäßige Zahl von Todesfällen durch Lippen-/Ohren-/Rachen-Krebs im Jahr 2022 zu erklären, als die Massenimpfung mit der dritten und späteren Dosen im Gange war.

Krebsentwicklung durch SARS-CoV-2 mRNA-Impfstoff

In unserer Studie stiegen die AMR von Eierstockkrebs, Leukämie, Prostatakrebs, Lippen-/Oral-/Rachenraumkrebs, Bauchspeicheldrüsenkrebs und Brustkrebs deutlich über die vorhergesagten Raten hinaus, insbesondere im Jahr 2022. Alle diese Krebsarten sind als östrogen- und östrogenrezeptor-alpha (ER α)-empfindliche Krebsarten bekannt [78-83]. Jüngste Untersuchungen von Solis et al. über die Bindungsfähigkeit des S-Proteins von SARS-CoV-2 an über 9.000 menschliche Proteine haben gezeigt, dass das S-Protein spezifisch an ER α bindet und die Transkriptionsaktivität von ER α hochreguliert. Die Zugabe von Östradiol (E2) zu menschlichen Brustkrebszellen führt zur Proliferation der Krebszellen, während die Zugabe von Raloxifen, einem selektiven ER α -Modulator, die Proliferation hemmt. Brustkrebszellen wachsen, wenn S anstelle von E2 zugegeben wird, und die Zugabe von Raloxifen hemmt ihr Wachstum. Solis et al. erwähnten auch, dass die Entdeckung der zytosolischen Kolo-kalisierung von S-ER α zu einer Potenzierung der membrangebundenen ER α -Signalgebung führen könnte [84]. Membrangebundenes ER α ist an vielen Signalwegen beteiligt, darunter auch an der Aktivierung von c-Myc, das den Zellzyklus fördert und die Krebsentwicklung beeinflusst [85].

Die ER α -vermittelte Transkription kann bei ER-empfindlichen Krebsarten endogene DNA-Doppelstrangbrüche (DSBs) induzieren [86]. Studien haben gezeigt, dass transkriptionell aktiviertes ER α DSBs durch Topoisomerase II und die kürzlich bekannte Bildung von R-Loop/G-Quadruplex-Strukturen induziert, was den Bedarf an BRCA1 für deren Reparatur in Brustkrebszellen deutlich erhöht [87-89]. In einer Studie wurde die nukleäre Translokation von mRNA und S-Protein mit dem nukleären Lokalisierungssignal nachgewiesen [90], und eine bioinformatische In-silico-Analyse zeigte Interaktionen zwischen der S2-Untereinheit des S-Proteins und BRCA1, BRCA2 und P53 [91], die möglicherweise zu deren Sequestrierung und Dysfunktion führen. Das mögliche gleichzeitige Auftreten eines hohen BRCA1-Bedarfs zur Reparatur von DNA-Schäden, die durch aktivierte Transkription über an S-Protein gebundenes ER α verursacht werden, und einer Funktionsstörung von BRCA1, das durch S-Protein gibt Anlass zur Sorge über ein erhöhtes Krebsrisiko in ER α -empfindlichen Zellen bei Empfängern des mRNA-LNP-SARS-CoV-2-Impfstoffs.

Wie bereits erwähnt, besteht auch große Besorgnis über das Risiko einer Funktionsstörung der wichtigen Krebsunterdrückergene *brca2* und *P53* sowie von BRCA1 durch Mechanismen, die eine Herunterregulierung von IRF9 durch Interferenz mit spezifischer miRNA in Exosomen [26] und die mögliche Sequestrierung durch die S2-Untereinheit des S-Proteins im Impfstoff [91] beinhalten. Eine gestörte BRCA1-Aktivität ist mit einem höheren Risiko für Brust-, Gebärmutter- und Eierstockkrebs bei Frauen und Prostatakrebs bei Männern sowie einem mäßig höheren Risiko verbunden von Bauchspeicheldrüsenkrebs sowohl bei Männern als auch bei Frauen [92]. Zu den BRCA2-assoziierten Krebsarten gehören Brust- und Eierstockkrebs bei Frauen, Prostata- und Brustkrebs bei Männern und akute myeloische Leukämie bei Kindern [26]. Diese Befunde stimmen in hohem Maße mit unseren Ergebnissen überein.

Weitere Faktoren, die zur Entstehung von Krebs beitragen können, werden derzeit untersucht. Da endogene ROS oxidative DNA-Schäden verursachen [93], könnte übermäßiger oxidativer Stress infolge der Herunterregulierung von ACE2 durch S-Protein [57] zur Krebsentwicklung beitragen. Eine Studie zeigte, dass die Herunterregulierung des Mas-Rezeptors die Metastasierung von epithelalem Eierstockkrebs fördert [94]. Der ACE2-Rezeptor, der nach der mRNA-LNP-Impfung an das S-Protein gebunden wird, könnte direkt zu einer Herunterregulierung und anschließenden Dysfunktion des Mas-Rezeptors führen, was möglicherweise ein erhöhtes Metastasierungsrisiko bei geimpften Frauen mit Eierstockkrebs zur Folge hat. Die Beobachtung, dass sich injizierte LNP vor allem in den Eierstöcken und im Knochenmark anreichern [38], könnte die von uns festgestellte erhöhte Sterblichkeit an Eierstockkrebs und Leukämie im Jahr 2022 besser erklären. Nach einer Analyse der wissenschaftlichen Literatur über Sexualhormonrezeptoren bei Plattenepithelkarzinomen des Kopfes und Halses (HNSCC) spielt ER α verschiedene Rollen in der Biopathologie von HNSCC, insbesondere von Oropharynxkrebs. Dazu gehören die Förderung der DNA-Hypermuation, die Erleichterung der HPV-Integration und die Zusammenarbeit mit dem epithelialen Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR) [82]. Dies könnte die erhöhte Sterblichkeit von Lippen-/Oral-/Rachen-Krebs in unserer Studie erklären.

Eine neuere Studie zeigte, dass SARS-CoV-2-RNA in vitro in DNA umgeschrieben und in das menschliche Zellgenom integriert werden kann [95]. In einer anderen Studie wurde berichtet, dass transkribierte mRNA in menschlichen Zellen, die BNT162b2 ausgesetzt waren, zu einem Unsilencing des endogenen Retrotransposons Long Interspersed Element-1 (LINE-1) und zur reversen Transkription von Impfstoff-mRNA-Sequenzen in DNA im Zellkern führt [96]. Es ist zu erwarten, dass die Anhäufung von Impfstoff-mRNA und umgekehrt transkribierten DNA-Molekülen im Zytoplasma eine chronische Autoentzündung, Autoimmunität, DNA-Schäden und ein Krebsrisiko bei empfänglichen Personen auslöst [97].

Die U.S. Food and Drug Administration (FDA) stellt in ihrem Leitfaden für die Herstellung viraler Impfstoffe gegen Infektionskrankheiten fest: "Es gibt mehrere potenzielle Mechanismen, durch die Rest-DNA onkogen sein könnte, einschließlich der Integration und Expression kodierter Onkogene oder Insertionsmutagenese nach DNA-Integration" [98]. Die Richtlinien der FDA sind für Japan von entscheidender Bedeutung, da Japans Sondergenehmigung für Notfälle während der COVID-19-Pandemie von der Genehmigung der FDA abhing [99]. Kürzlich haben einige Forscher berichtet, dass mehrere Chargen von Pfizer-BioNTech- und Moderna-Impfstoffen eine bestimmte Menge doppelsträngiger DNA-Fragmente aus Restplasmidvektoren enthalten [100,101]. Einige von ihnen erwähnten, dass die Menge der Rest-DNA die von der FDA festgelegten Grenzwerte für Rest-DNA überschreitet. In Anbetracht dieser Berichte und der regulatorischen Erklärung der FDA sind weitere Untersuchungen erforderlich, um festzustellen, ob die beobachteten

Überzählige Krebstodesfälle nach Massenimpfungen wurden mit gemeldeten DNA-Resten im Impfstoff in Verbindung gebracht.

Beschränkungen

Diese Studie wurde anhand von deskriptiven Statistiken aus amtlichen Quellen durchgeführt und ist nicht klinisch validiert. Es sind weitere analytische statistische Untersuchungen nach Impfstatus erforderlich.

Schlussfolgerungen

Statistisch signifikante Erhöhungen der altersbereinigten Sterblichkeitsraten aller Krebsarten und einiger spezifischer Krebsarten, nämlich Eierstockkrebs, Leukämie, Prostata-, Lippen-/Oral-/Rachen-, Bauchspeicheldrüsen- und Brustkrebs, wurden im Jahr 2022 beobachtet, nachdem zwei Drittel der japanischen Bevölkerung die dritte oder spätere Dosis des SARS-CoV-2-mRNA-LNP-Impfstoffs erhalten hatten. Diese besonders ausgeprägten Erhöhungen der Sterblichkeitsraten bei diesen ER α -empfindlichen Krebsarten könnten auf verschiedene Mechanismen der mRNA-LNP-Impfung zurückzuführen sein und nicht auf die COVID-19-Infektion selbst oder auf eine verringerte Krebsvorsorge aufgrund des Lockdowns. Die Bedeutung dieser Möglichkeit bedarf weiterer Studien. Dieser Artikel wurde bereits am 18. September 2023 auf dem Zenodo-Repository-Server veröffentlicht.

Zusätzliche Informationen

Beiträge der Autoren

Alle Autoren haben die endgültige Fassung, die veröffentlicht werden soll, geprüft und sind damit einverstanden, für alle Aspekte der Arbeit verantwortlich zu sein.

Konzept und Gestaltung: Miki Gibo, Seiji Kojima, Masanori Fukushima

Beschaffung, Analyse oder Interpretation der Daten: Miki Gibo, Seiji Kojima, Akinori Fujisawa, Takayuki Kikuchi, Masanori Fukushima

Verfassen des Manuskripts: Miki Gibo, Seiji Kojima

Kritische Durchsicht des Manuskripts auf wichtige intellektuelle Inhalte: Miki Gibo, Seiji Kojima, Akinori Fujisawa, Takayuki Kikuchi, Masanori Fukushima

Beaufsichtigung: Seiji Kojima, Masanori Fukushima

Offenlegungen

Menschliche Probanden: Alle Autoren haben bestätigt, dass in dieser Studie keine menschlichen Teilnehmer oder Gewebe verwendet wurden.

Tierische Probanden: Alle Autoren haben bestätigt, dass in dieser Studie keine tierischen Probanden oder Gewebe verwendet wurden. **Interessenkonflikte:** In Übereinstimmung mit dem einheitlichen Offenlegungsformular der ICMJE geben alle Autoren folgende Erklärung ab: **Informationen über**

Zahlungen/Dienstleistungen: Alle Autoren haben erklärt, dass sie keine finanzielle Unterstützung von irgendeiner Organisation für die eingereichte Arbeit erhalten haben. **Finanzielle Beziehungen:** Alle

Autoren haben erklärt, dass sie weder gegenwärtig noch in den letzten drei Jahren finanzielle Beziehungen zu Organisationen unterhalten, die ein Interesse an der eingereichten Arbeit haben könnten. **Sonstige**

Beziehungen: Alle Autoren haben erklärt, dass es keine anderen Beziehungen oder Aktivitäten gibt, die die eingereichte Arbeit beeinflusst haben könnten.

Danksagung

Wir danken Professor Satoshi Teramukai von der Präfekturuniversität Kyoto für seine wichtigen statistischen Ratschläge, dem emeritierten Professor Yasufumi Murakami von der Tokioter Universität für Wissenschaft für seine ausgezeichneten Ratschläge zur Biologie des Krebses und Frau Yuriko Hirai von der MCL Corporation für ihre Hilfe bei der Erstellung des Manuskripts. Verfügbarkeit von Daten: Alle in dieser Studie analysierten Daten können von den offiziellen Websites bezogen werden.

Referenzen

1. COVID-19-Impfstoffe. (2023). Accessed: 29. Februar 2024: <https://japan.kantei.go.jp/ongoingtopics/vaccine.html>.
2. Msemburi W, Karlinsky A, Knutson V, Aleshin-Guendel S, Chatterji S, Wakefield J: Die WHO schätzt die Übersterblichkeit im Zusammenhang mit der COVID-19-Pandemie. *Nature*. 2023, 613:130-7. [10.1038/s41586-022-05522-2](https://doi.org/10.1038/s41586-022-05522-2)
3. COVID-19-Kollaborateure für überschüssige Mortalität: Schätzung der durch die COVID-19-Pandemie verursachten Übersterblichkeit: eine systematische Analyse der COVID-19-bedingten Sterblichkeit, 2020-21. *Lancet*. 2022, 399:1513-36. [10.1016/S0140-6736\(21\)02796-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02796-3)
4. Msemburi W, Karlinsky A, Knutson V, Aleshin-Guendel S, Chatterji S, Wakefield J: Excess deaths associated with covid-19 pandemic in 2020: age and sex disaggregated time series analysis in 29 high income countries.

- Nature. 2023, 613:130-7. [10.1136/bmj.n1137](https://doi.org/10.1136/bmj.n1137)
5. Scherb H, Hayashi K: Jährliche Gesamtsterblichkeitsrate in Deutschland und Japan (2005 bis 2022) mit Fokus auf die COVID-19-Pandemie: Hypothesen und Trendanalysen. Med Clin Sci. 2023, 5:16-22. [10.33425/2690-5191.1077](https://doi.org/10.33425/2690-5191.1077)
 6. Kuhbandner C, Reitzner M: Schätzung der Übersterblichkeit in Deutschland im Zeitraum 2020-2022 . Cureus. 2023, 15:e39371. [10.7759/cureus.39371](https://doi.org/10.7759/cureus.39371)

7. Maringe C., Spicer J., Morris M., et al: Die Auswirkungen der COVID-19-Pandemie auf krebsbedingte Todesfälle aufgrund von Verzögerungen bei der Diagnose in England, Vereinigtes Königreich: eine nationale, bevölkerungsbasierte Modellstudie. *Lancet Oncol.* 2020, 21:1023-34. [10.1016/S1470-2045\(20\)30388-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30388-0)
8. Alagoz O., Lowry KP, Kurian AW, et al: Auswirkung der COVID-19-Pandemie auf die Brustkrebssterblichkeit in den USA: Schätzungen aus einer kooperativen Simulationsmodellierung. *J Natl Cancer Inst.* 2021, 113:1484-94. [10.1093/jnci/djab097](https://doi.org/10.1093/jnci/djab097)
9. Silversmit G, Verdoodt F, Van Damme N, De Schutter H, Van Eycken L: Übermäßige Sterblichkeit in einer landesweiten Kohorte von Krebspatienten während der Anfangsphase der COVID-19-Pandemie in Belgien. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2021, 30:1615-9. [10.1158/1055-9965.EPI-21-0230](https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-21-0230)
10. Lewnard JA, B CM, Kang G, Laxminarayan R: Die Ursachen für die erhöhte Sterblichkeit während der COVID-19-Pandemie in einer südindischen Stadt. *Nat Commun.* 2023, 14:3563. [10.1038/s41467-023-39322-7](https://doi.org/10.1038/s41467-023-39322-7)
11. Tanaka H, Togawa K, Katanoda K: Auswirkungen der COVID-19-Pandemie auf die Sterblichkeitsentwicklung in Japan: eine Umkehrung im Jahr 2021? Eine deskriptive Analyse der nationalen Mortalitätsdaten, 1995-2021. *BMJ Open.* 2023, 13:e071785. [10.1136/bmjopen-2023-071785](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2023-071785)
12. Überzählige und überzählige Todesfälle in Japan (2023). Accessed: 28. März 2024: <https://exdeaths-japan.org/de/>.
13. Mieno MN, Tanaka N, Arai T, Kawahara T, Kuchiba A, Ishikawa S, Sawabe M: Accuracy of death certificates and assessment of factors for misclassification of underlying cause of death. *J Epidemiol.* 2016, 26:191-8. [10.2188/jea.JE201500](https://doi.org/10.2188/jea.JE201500)
14. [Das Ministerium für Gesundheit, Arbeit und Soziales: e-Stat, Die Vitalstatistik] . (2023). Accessed: March 28, 2024: <https://www.e-stat.go.jp/stat-search/files?page=1&layout=datalist&toukei=00450011&tstat=000001028897&cycle=1&class1=...>
15. [Das Statistikbüro des Ministeriums für innere Angelegenheiten und Kommunikation: Zusammenfassung der Ergebnisse der Bevölkerungsschätzung.] (2023). Accessed: 28. März 2024: <https://www.stat.go.jp/data/jinsui/2.html#monthly>.
16. [Visualisierung der Daten, Informationen über COVID-19-Infektionen] . (2023). Accessed: 28. März 2024: <https://covid19.mhlw.go.jp/extensions/public/en/index.html>.
17. [Stand der Meldungen von Verdachtsfällen unerwünschter Wirkungen aus medizinischen Einrichtungen im Rahmen des Impfgesetzes] . (2023). Accessed: 28. März 2024: <https://www.mhlw.go.jp/content/10601000/001068689.pdf>.
18. Suche und Nutzung von Gesundheitsstatistiken (2023). Accessed: 10. März 2024: <https://www.nlm.nih.gov/oet/ed/stats/02-600.html#:~:text=Alters%2bereinigte%20Raten%20wurden%20berechnet,size%20of%20that%20....>
19. [Die Standardbevölkerung für altersbereinigte Sterblichkeitsraten] . (2020). Accessed: 28. März 2024: https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/kakutei20/dl/14_nencho.pdf.
20. [Geschlechtsspezifisch geglätteter Standardbevölkerungsdatensatz] . (2019). Accessed: 28. März 2024: <https://www.mhlw.go.jp/content/10700000/000557741.pdf>.
21. Kumulative bestätigte COVID-19-Todesfälle pro Million Menschen (2020). Accessed: März 11, 2024: <https://ourworldindata.org/explorers/coronavirus-data-explorer?tab=table&zoomToSelection=true&time=2020-12-31..latest...>
22. Fonseca GA, Normando PG, Loureiro LV, Rodrigues RE, Oliveira VA, Melo MD, Santana IA: Rückgang der Zahl der Verfahren und Krankenhausaufenthalte und Anstieg der Krebssterblichkeit während der COVID-19-Pandemie in Brasilien. *JCO Glob Oncol.* 2021, 7:4-9. [10.1200/GO.20.00471](https://doi.org/10.1200/GO.20.00471)
23. [Auswirkungen einer neuen Coronavirus-Infektion auf die Krebsvorsorge und -behandlung (Bewertung im GJ 2021)] . (2023). Accessed: March 28, 2024: <https://www.mhlw.go.jp/content/10901000/001046961.pdf>.
24. [Krankenhauskrebsregister: Nationales Aggregat 2022]. (2024). Accessed: 28. Februar 2024: https://ganjoho.jp/public/qa_links/report/hosp_c/pdf/2022_report.pdf.
25. Seneff S, Nigh G: Schlimmer als die Krankheit? Überprüfung einiger möglicher unbeabsichtigter Folgen der mRNA-Impfstoffe gegen COVID-19. *Int J Vaccine, theory, Pract Res.* 2021, 2:38-79. [10.56098/ijvtp.v2i1.13](https://doi.org/10.56098/ijvtp.v2i1.13)
26. Seneff S, Nigh G, Kyriakopoulos AM, McCullough PA: Unterdrückung des angeborenen Immunsystems durch SARS-CoV-2 mRNA-Impfungen: die Rolle von G-Quadruplexen, Exosomen und MicroRNAs. *Food Chem Toxicol.* 2022, 164:113008. [10.1016/j.ftc.2022.113008](https://doi.org/10.1016/j.ftc.2022.113008)
27. Parry PI, Lefringhausen A, Turni C, Neil CJ, Cosford R, Hudson NJ, Gillespie J: "Spikeopathy": COVID-19-Spike-Protein ist pathogen, sowohl von Virus- als auch von Impfstoff-mRNA. *Biomedicines.* 2023, 11:2287. [10.3390/biomedicines11082287](https://doi.org/10.3390/biomedicines11082287)
28. Valdes Angues R, Perea Bustos Y: SARS-CoV-2-Impfung und die Multihit-Hypothese der Onkogenese . *Cureus.* 2023, 15:e50703. [10.7759/cureus.50703](https://doi.org/10.7759/cureus.50703)
29. Goldman S., Bron D., Tousseyn T., et al: Schnelles Fortschreiten eines angioimmunoblastischen T-Zell-Lymphoms nach einer Auffrischungsimpfung mit BNT162b2 mRNA: ein Fallbericht. *Front Med (Lausanne).* 2021, 8:798095. [10.3389/fmed.2021.798095](https://doi.org/10.3389/fmed.2021.798095)
30. Sekizawa A, Hashimoto K, Kobayashi S, et al.: Schnelles Fortschreiten eines Marginalzonen-B-Zell-Lymphoms nach COVID-19-Impfung (BNT162b2): ein Fallbericht. *Front Med (Lausanne).* 2022, 9:963393. [10.3389/fmed.2022.963393](https://doi.org/10.3389/fmed.2022.963393)
31. Zamfir MA, Moraru L, Dobra C, et al.: Hämatologische Malignome, die im Rahmen der mRNA-COVID-19-Impfkampagne diagnostiziert wurden: ein Bericht über zwei Fälle. *Medicina (Kaunas).* 2022, 58:874. [10.3390/medicina58070874](https://doi.org/10.3390/medicina58070874)
32. Cavanna L, Grassi SO, Ruffini L, et al.: Non-Hodgkin-Lymphom, das sich kurz nach einer mRNA-COVID-19-Impfung entwickelt hat: Bericht über einen Fall und Überprüfung der Literatur. *Medicina (Kaunas).* 2023, 59:157. [10.3390/medicina59010157](https://doi.org/10.3390/medicina59010157)
33. Ang SY, Huang YF, Chang CT: pH-positive akute lymphoblastische B-Zell-Leukämie, die nach der Verabreichung eines bivalenten SARS-CoV-2 mRNA-Impfstoffs auftritt: ein Fallbericht. *Medicina (Kaunas).* 2023, 59:627. [10.3390/medicina59030627](https://doi.org/10.3390/medicina59030627)

34. Kyriakopoulos AM, Nigh G, McCullough PA, Olivier MD, Seneff S: Bell's palsy or an aggressive infiltrating basaloid carcinoma post-mRNA vaccination for COVID-19? Ein Fallbericht und Überblick über die Literatur. EXCLI J. 2023, 22:992-1011. [10.17179/excli2023-6145](https://doi.org/10.17179/excli2023-6145)
35. Anzahl der mRNA-Moleküle im Impfstoff COVID-19 von Pfizer Biontec . (2021). Zugegriffen: 28. März 2024:

- <https://ameblo.jp/toonomikado/entry-12667109507.html>.
36. McKernan K, Kyriakopoulos A, McCullough PA: Unterschiede in der vom Impfstoff und von der SARS-CoV-2-Replikation abgeleiteten mRNA: Implikationen für die Zellbiologie und künftige Krankheiten [PREPRINT]. *OSF Preprints*. 2021, [10.31219/osf.io/bcsa6](https://doi.org/10.31219/osf.io/bcsa6)
 37. Bianconi E., Piovesan A., Facchin F., et al: Eine Schätzung der Anzahl der Zellen im menschlichen Körper . *Ann Hum Biol*. 2013, 40:463-71. [10.3109/03014460.2013.807878](https://doi.org/10.3109/03014460.2013.807878)
 38. SARS-CoV-2 mRNA-Impfstoff (BNT162, PF-07302048) . (2021). Zugänglich: 28. März 2024: https://www.pmda.go.jp/drugs/2021/P20210212001/672212000_30300AMX00231_1100_2.pdf.
 39. Röltgen K, Nielsen SC, Silva O, et al: Immune Imprinting, Breite der Variantenerkennung und Keimzentrumsreaktion bei menschlicher SARS-CoV-2-Infektion und Impfung. *Cell*. 2022, 185:1025-40.e14. [10.1016/j.cell.2022.01.018](https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.01.018)
 40. Kim SC, Sekhon SS, Shin WR, Ahn G, Cho BK, Ahn JY, Kim YH: Modifikationen von mRNA-Impfstoff-Strukturelementen zur Verbesserung der mRNA-Stabilität und der Übersetzungseffizienz. *Mol Cell Toxicol*. 2022, 18:1-8. [10.1007/s13273-021-00171-4](https://doi.org/10.1007/s13273-021-00171-4)
 41. Bansal S, Perincheri S, Fleming T, Poulson C, Tiffany B, Bremner RM, Mohanakumar T: Cutting edge: Zirkulierende Exosomen mit Covid-Spike-Protein werden durch BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) Impfung vor der Entwicklung von Antikörpern induziert: ein neuer Mechanismus für die Immunaktivierung durch mRNA-Impfstoffe. *J Immunol*. 2021, 207:2405-10. [10.4049/jimmunol.2100637](https://doi.org/10.4049/jimmunol.2100637)
 42. Brogna C., Cristoni S., Marino G., et al: Nachweis von rekombinantem Spike-Protein im Blut von gegen SARS-CoV-2 geimpften Personen: mögliche molekulare Mechanismen. *Proteomics Clin Appl*. 2023, 17:e2300048. [10.1002/prca.202300048](https://doi.org/10.1002/prca.202300048)
 43. Andersson MI, Arancibia-Carcamo CV, Auckland K, et al: Die in Blutprodukten von Patienten mit COVID-19 nachgewiesene SARS-CoV-2-RNA ist nicht mit dem infektiösen Virus assoziiert. *Wellcome Open Res*. 2020, 5:181. [10.12688/wellcomeopenres.16002.2](https://doi.org/10.12688/wellcomeopenres.16002.2)
 44. Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, et al.: Virologische Beurteilung von hospitalisierten Patienten mit COVID- 2019. *Nature*. 2020, 581:465-9. [10.1038/s41586-020-2196-x](https://doi.org/10.1038/s41586-020-2196-x)
 45. Ogata AF, Maley AM, Wu C, et al: Hoheempfindliches serielles Profiling von SARS-CoV-2-Antigenen und Antikörpern im Plasma zum Verständnis des Krankheitsverlaufs bei COVID-19-Patienten mit schwerer Erkrankung. *Clin Chem*. 2020, 66:1562-72. [10.1093/clinchem/hvaa213](https://doi.org/10.1093/clinchem/hvaa213)
 46. Shrestha NK, Burke PC, Nowacki AS, Simon JF, Hagen A, Gordon SM: Wirksamkeit des bivalenten Impfstoffs gegen Coronaviruserkrankungen 2019. *Open Forum Infect Dis*. 2023, 10:ofad209. [10.1093/ofid/ofad209](https://doi.org/10.1093/ofid/ofad209)
 47. Liu Y, Soh WT, Kishikawa JI, et al: Eine infektiösitätssteigernde Stelle auf dem SARS-CoV-2-Spike-Protein, die von Antikörpern angegriffen wird. *Cell*. 2021, 184:3452-66.e18. [10.1016/j.cell.2021.05.032](https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.05.032)
 48. Vatti A, Monsalve DM, Pacheco Y, Chang C, Anaya JM, Gershwin ME: Die antigene Erbsünde: ein umfassender Überblick. *J Autoimmun*. 2017, 83:12-21. [10.1016/j.jaut.2017.04.008](https://doi.org/10.1016/j.jaut.2017.04.008)
 49. Streiff MB, Abutalib SA, Farge D, Murphy M, Connors JM, Piazza G: Aktualisierung der Leitlinien für die Behandlung von krebsbedingten Thrombosen. *Oncologist*. 2021, 26:e24-40. [10.1002/onco.13596](https://doi.org/10.1002/onco.13596)
 50. Walker AJ, Card TR, West J, Crooks C, Grainge MJ: Inzidenz venöser Thromboembolien bei Krebspatienten - eine Kohortenstudie unter Verwendung verknüpfter britischer Datenbanken. *Eur J Cancer*. 2013, 49:1404-13. [10.1016/j.ejca.2012.10.021](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2012.10.021)
 51. Madoiwa S: [Rezensionen: Krebs-assoziierte Thrombose: Überschneidungen zwischen Krebs und Blutgerinnungs- und Fibrinolyse-System]. *Nihon Kessen Shiketsu Gakkai Shi*. 2023, 34:556-65. [10.2491/jjsth.34.556](https://doi.org/10.2491/jjsth.34.556)
 52. Levi M: Disseminierte intravasale Gerinnung bei Krebs: ein Update . *Semin Thromb Hemost*. 2019, 45:342-7. [10.1055/s-0039-1687890](https://doi.org/10.1055/s-0039-1687890)
 53. Boschi C, Scheim DE, Bancod A, et al: Das SARS-CoV-2-Spike-Protein induziert Hämagglutination: Implikationen für COVID-19-Morbiditäten und -Therapien sowie für unerwünschte Wirkungen von Impfstoffen. *Int J Mol Sci*. 2022, 23:15480. [10.3390/ijms232415480](https://doi.org/10.3390/ijms232415480)
 54. Patra T, Meyer K, Geerling L, et al: Das SARS-CoV-2-Spike-Protein fördert die IL-6-Trans-Signalisierung durch Aktivierung der Angiotensin-II-Rezeptor-Signalgebung in Epithelzellen. *PLoS Pathog*. 2020, 16: [10.1371/journal.ppat.1009128](https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1009128)
 55. Suzuki YJ, Nikolaienko SI, Dibrova VA, et al: SARS-CoV-2 spike protein-mediated cell signaling in lung vascular cells. *Vascular Pharmacol*. 2021, 137:106823. [10.1016/j.vph.2020.106823](https://doi.org/10.1016/j.vph.2020.106823)
 56. Lei Y, Zhang J, Schiavon CR, et al: SARS-CoV-2 spike protein impairs endothelial function via downregulation of ACE 2. *Circ Res*. 2021, 128:1323-6. [10.1161/CIRCRESAHA.121.318902](https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.121.318902)
 57. Eguchi S, Kawai T, Scalia R, Rizzo V: Understanding angiotensin II type 1 receptor signaling in vascular pathophysiology. *Hypertension*. 2018, 71:804-10. [10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.10266](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.10266)
 58. Nyström S, Hammarström P: Amyloidogenese von SARS-CoV-2 Spike-Protein. *J Am Chem Soc*. 2022, 144:8945-50. [10.1021/jacs.2c03925](https://doi.org/10.1021/jacs.2c03925)
 59. Zin Tun GS, Gleeson D, Al-Joudeh A, Dube A: Immunvermittelte Hepatitis mit dem Moderna-Impfstoff, nicht länger ein Zufall, sondern bestätigt. *J Hepatol*. 2022, 76:747-9. [10.1016/j.jhep.2021.09.031](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.09.031)
 60. Boettler T, Csernalabics B, Salié H, et al.: Die SARS-CoV-2-Impfung kann eine CD8-T-Zell-dominante Hepatitis auslösen. *J Hepatol*. 2022, 77:653-9. [10.1016/j.jhep.2022.03.040](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2022.03.040)
 61. Lyons-Weiler J: Pathogenes Priming trägt wahrscheinlich über Autoimmunität zu schweren und kritischen Erkrankungen und Sterblichkeit bei COVID-19 bei. *J Transl Autoimmun*. 2020, 3:100051. [10.1016/j.jtauto.2020.100051](https://doi.org/10.1016/j.jtauto.2020.100051)
 62. Vojdani A, Vojdani E, Kharrazian D: Reaktion von humanen monoklonalen Antikörpern gegen SARS-CoV-2-Proteine mit Gewebeanantigenen: Auswirkungen auf Autoimmunerkrankungen. *Front Immunol*. 2020, 11:617089. [10.3389/fimmu.2020.617089](https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.617089)
 63. Polykretis P, Donzelli A, Lindsay JC, et al: Durch die genetischen COVID-19-Impfstoffe ausgelöste autoimmune Entzündungsreaktionen in endständig differenzierten Geweben. *Autoimmunity*. 2023, 56:2259123. [10.1080/08916934.2023.2259123](https://doi.org/10.1080/08916934.2023.2259123)
 64. Ndeupen S, Qin Z, Jacobsen S, Bouteau A, Estanbouli H, Igyártó BZ: The mRNA-LNP platform's

- lipid nanoparticle component used in preclinical vaccine studies is highly inflammatory. *iScience*. 2021, 24:103479. [10.1016/j.isci.2021.103479](https://doi.org/10.1016/j.isci.2021.103479)
65. Ivanova EN, Shweta J, Devlin JC, et al.: mRNA COVID-19 vaccine elicits potent adaptive immune response without the acute inflammation of SARS-CoV-2 infection. *iScience*. 2023, 26:108572.

- 10.1016/j.isci.2023.108572
66. Föhse K., Geckin B., Zoodma M., et al: Die Auswirkungen des BNT162b2 mRNA-Impfstoffs auf adaptive und angeborene Immunantworten. *Clin Immunol.* 2023, 255:109762. [10.1016/j.clim.2023.109762](https://doi.org/10.1016/j.clim.2023.109762)
 67. Mishra R, Banerjee AC: SARS-CoV-2-Spike zielt auf die USP33-IRF9-Achse über exosomales miR-148a zur Aktivierung menschlicher Mikroglia. *Front Immunol.* 2021, 12:656700. [10.3389/fimmu.2021.656700](https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.656700)
 68. Lipson EJ, Lilo MT, Ogurtsova A, et al: Basalzellkarzinom: PD-L1/PD-1-Checkpoint-Expression und Tumorregression nach PD-1-Blockade. *J Immunother Cancer.* 2017, 5:23. [10.1186/s40425-017-0228-3](https://doi.org/10.1186/s40425-017-0228-3)
 69. Loacker L, Kimpel J, Bánki Z, Schmidt CQ, Griesmacher A, Anliker M: Erhöhte PD-L1-Oberflächenexpression auf Granulozyten und Monozyten im peripheren Blut nach Impfung mit SARS-CoV2 mRNA oder Vektorimpfstoff. *Clin Chem Lab Med.* 2023, 61:e17-9. [10.1155/cclm-2022-0787](https://doi.org/10.1155/cclm-2022-0787)
 70. Wang H, Xu Q, Zhao C, et al: Ein Mechanismus zur Umgehung des Immunsystems, bei dem IgG4 eine wesentliche Rolle bei Krebs spielt, und seine Bedeutung für die Immuntherapie. *J Immunother Cancer.* 2020, 8:e000661. [10.1136/jitc-2020-000661](https://doi.org/10.1136/jitc-2020-000661)
 71. Yu T, Wu Y, Liu J, Zhuang Y, Jin X, Wang L: The risk of malignancy in patients with IgG4-related disease: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Res Ther.* 2022, 24:14. [10.1186/s13075-021-02652-2](https://doi.org/10.1186/s13075-021-02652-2)
 72. Irrgang P, Gerling J, Kocher K, et al.: Klassenwechsel zu nicht-entzündlichen, spike-spezifischen IgG4-Antikörpern nach wiederholter SARS-CoV-2 mRNA-Impfung. *Sci Immunol.* 2023, 8:10.1126/sciimmunol.ade2798
 73. Uversky VN, Redwan EM, Makis W, Rubio-Casillas A: Durch wiederholte Impfung induzierte IgG4-Antikörper können Immuntoleranz gegenüber dem SARS-CoV-2-Spike-Protein erzeugen. *Vaccines (Basel).* 2023, 11:991. [10.3390/vaccines11050991](https://doi.org/10.3390/vaccines11050991)
 74. Gil-Manso S, Carbonell D, López-Fernández L, et al.: Die Induktion eines hohen Niveaus spezifischer humoraler und zellulärer Reaktionen auf SARS-CoV-2 nach der Verabreichung von COVID-19 mRNA-Impfstoffen erfordert mehrere Tage. *Front Immunol.* 2021, 12:726960. [10.3389/fimmu.2021.726960](https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.726960)
 75. Katsikas Triantafyllidis K, Giannos P, Mian IT, Kyrtsionis G, Kechagias KS: Varicella zoster virus reactivation following COVID-19 vaccination: a systematic review of case reports. *Vaccines (Basel).* 2021, 9:1013. [10.3390/vaccines9091013](https://doi.org/10.3390/vaccines9091013)
 76. Chen J, Dai L, Barrett L, James J, Plaisance-Bonstaff K, Post SR, Qin Z: SARS-CoV-2-Proteine und Anti-COVID-19-Medikamente induzieren lytische Reaktivierung eines onkogenen Virus. *Commun Biol.* 2021, 4:682. [10.1038/s42003-021-02220-z](https://doi.org/10.1038/s42003-021-02220-z)
 77. Migliaro M, Massuh D, Infante MF, Brahm AM, San Martín MT, Ortuño D: Die Rolle des Epstein-Barr-Virus und des humanen Papillomavirus bei der Entstehung von Oropharynxkarzinom: eine Literaturübersicht. *Int J Dent.* 2022, 2022:10.1155/2022/3191569
 78. Langdon SP, Herrington CS, Hollis RL, Gourley C: Estrogen signaling and its potential as a target for therapy in ovarian cancer. *Cancers (Basel).* 2020, 12:1647. [10.3390/cancers12061647](https://doi.org/10.3390/cancers12061647)
 79. van Dijk AD: The functional role of estrogen receptor alpha (ER α) in AML; a new potential therapeutic target for the treatment of inv (16) and MLL-rearranged acute myeloid leukemia. Universität Groningen, Groningen, Niederlande; 2020.
 80. Xue J, Yao Y, Yao Q, et al.: Wichtige Rolle des Östrogenrezeptors alpha bei der Tumorprogression und Anti-Östrogentherapie des dukalen Adenokarzinoms der Bauchspeicheldrüse. *Life Sci.* 2020, 260:118302. [10.1016/j.lfs.2020.118302](https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.118302)
 81. Drake V., Bigelow E., Fakhry C., et al: Biologische und verhaltensbezogene Assoziationen der Östrogenrezeptor-Alpha-Positivität bei Plattenepithelkarzinomen des Kopfes und Halses. *Oral Oncol.* 2021, 121:105461. [10.1016/j.oraloncology.2021.105461](https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2021.105461)
 82. DE Oliveira Neto CP, Brito HO, DA Costa RM, Brito LM: Gibt es eine Rolle für Sexualhormonrezeptoren bei Kopf- und Halskrebs? Zusammenhänge mit HPV-Infektion und Prognose. *Anticancer Res.* 2021, 41:3707-16. [10.21873/anticancer.15162](https://doi.org/10.21873/anticancer.15162)
 83. Jefferi NE, Shamhari A', Noor Azhar NK, et al: Die Rolle von er α und er β bei kastrationsresistentem Prostatakrebs und aktuelle therapeutische Ansätze. *Biomedicines.* 2023, 11: [10.3390/biomedicines11030826](https://doi.org/10.3390/biomedicines11030826)
 84. Solis O, Beccari AR, Iaconis D, et al: Das SARS-CoV-2-Spike-Protein bindet und moduliert Östrogenrezeptoren. *Sci Adv.* 2022, 8:eadd4150. [10.1126/sciadv.add4150](https://doi.org/10.1126/sciadv.add4150)
 85. Schwartz N, Verma A, Bivens CB, Schwartz Z, Boyan BD: Schnelle Steroidhormonwirkungen über Membranrezeptoren. *Biochim Biophys Acta.* 2016, 1863:2289-98. [10.1016/j.bbamer.2016.06.004](https://doi.org/10.1016/j.bbamer.2016.06.004)
 86. Williamson LM, Lees-Miller SP: Östrogenrezeptor- α -vermittelte Transkription induziert Zellzyklus-abhängige DNA-Doppelstrangbrüche. *Carcinogenesis.* 2011, 32:279-85. [10.1093/carcin/bgq255](https://doi.org/10.1093/carcin/bgq255)
 87. Sasanuma H, Tsuda M, Morimoto S, et al: BRCA1 gewährleistet die Integrität des Genoms, indem es Östrogen-induzierte pathologische Topoisomerase II-DNA-Komplexe eliminiert. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2018, 115:E10642-51. [10.1073/pnas.1803177115](https://doi.org/10.1073/pnas.1803177115)
 88. Kim S, Hwang S: Die Bedeutung von G-Quadruplexen bei der gewebespezifischen Tumorigenese durch BRCA1-Mangel. *Genes (Basel).* 2022, 13:391. [10.3390/genes13030391](https://doi.org/10.3390/genes13030391)
 89. Stork CT, Bocek M, Crossley MP, et al: Co-transkriptionelle R-Schleifen sind die Hauptursache für Östrogen-induzierte DNA-Schäden. *Elife.* 2016, 5:e17548. [10.7554/eLife.17548](https://doi.org/10.7554/eLife.17548)
 90. Sattar S, Kabat J, Jerome K, Feldmann F, Bailey K, Mehedi M: Nukleare Translokation von Spike-mRNA und Protein ist ein neues Merkmal von SARS-CoV-2. *Front Microbiol.* 2023, 14:1073789. [10.3389/fmicb.2023.1073789](https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1073789)
 91. Singh N, Bharara Singh A: Die S2-Untereinheit von SARS-nCoV-2 interagiert mit dem Tumorsuppressorprotein p53 und BRCA: eine in silico-Studie. *Transl Oncol.* 2020, 13:100814. [10.1016/j.tranon.2020.100814](https://doi.org/10.1016/j.tranon.2020.100814)
 92. Unser Krebsrisiko ermächtigt: Krebsrisiken im Zusammenhang mit vererbten Mutationen. (2023). Accessed: 28. März 2024: <https://www.facingourrisk.org/info/hereditary-cancer-and-genetic-testing/hereditary-cancer-genes-and-risk/genes-by-na...>
 93. Ide H, Kotera M: Menschliche DNA-Glykosylasen, die an der Reparatur von oxidativ geschädigter DNA beteiligt sind. *Biol Pharm Bull.* 2004, 27:480-5. [10.1248/bpb.27.480](https://doi.org/10.1248/bpb.27.480)

94. Saito S, Koya Y, Kajiyama H, Yamashita M, Nawa A: Indoxylsulfat fördert die metastatischen Eigenschaften von Eierstockkrebszellen durch Aryl-Kohlenwasserstoff-Rezeptor-vermittelte Herunterregulierung des MAS-Rezeptors. *Lab Invest.* 2023, 103:100025. [10.1016/j.labinv.2022.100025](https://doi.org/10.1016/j.labinv.2022.100025)
95. Zhang L, Richards A, Barrasa MI, Hughes SH, Young RA, Jaenisch R: Reverse-transcribed SARS-CoV-2 RNA can integrate into the genome of cultured human cells and can be expressed in patient-derived tissues. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2021, 118:e2105968118. [10.1073/pnas.2105968118](https://doi.org/10.1073/pnas.2105968118)

96. Aldén M, Olofsson Falla F, Yang D, Barghouth M, Luan C, Rasmussen M, De Marinis Y: Intrazelluläre reverse Transkription des Pfizer BioNTech COVID-19 mRNA-Impfstoffs BNT162b2 in vitro in menschlichen Leberzelllinien. *Curr Issues Mol Biol.* 2022, 44:1115-26. [10.3390/cimb44030073](https://doi.org/10.3390/cimb44030073)
97. Acevedo-Whitehouse K, Bruno R: Mögliche Gesundheitsrisiken einer mRNA-basierten Impfstofftherapie: eine Hypothese. *Med Hypotheses.* 2023, 171:111015. [10.1016/j.mehy.2023.111015](https://doi.org/10.1016/j.mehy.2023.111015)
98. FDA: Guidance for industry: characterization and qualification of cell substrates and other biological materials used in the production of viral vaccines for infectious disease indications. (2010). Accessed: 7. März 2024: <https://www.fda.gov/media/78428/download>.
99. [Digitale Agentur: e-gov: Suche nach Gesetzen und Verordnungen (Sondergenehmigung) Artikel 14-3] . (2024). Accessed: 28. März 2024: <https://claws.e-gov.go.jp/document?lawid=335AC000000145>.
100. Anhörung im Senat von South Carolina - USC Professor Dr. Phillip Buckhaults (2023). Accessed: 7. März 2024: <https://jessicar.substack.com/p/south-carolina-senate-hearing-usc>.
101. Speicher D, Rose J, Gutschi LM, Wiseman DM, McKernan K: DNA-Fragmente, die in monovalenten und bivalenten COVID-19-Impfstoffen von Pfizer/BioNTech und Moderna modRNA aus Ontario, Kanada, nachgewiesen wurden: explorative Dosis-Wirkungs-Beziehung mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen [PREPRINT]. *OST Preprint.* 2023, [10.31219/osf.io/mjc97](https://doi.org/10.31219/osf.io/mjc97)