

Stellungnahme von Swissmedic zum Bericht:

«Analyse eines möglichen Zusammenhangs zwischen der Covid-19-Schutzimpfung und dem Geburtenrückgang in der Schweiz im Jahr 2022 (Revidierte Version vom 22. September 2022)» von Prof. Dr. Konstantin Beck (Universität Luzern) und Prof. em. Dr. Pietro Vernazza (St. Gallen).

1 Zusammenfassung

Die beiden Autoren versuchen in ihrem Bericht, einen kausalen Zusammenhang herzustellen zwischen der Impfung gegen Covid-19 bei 20-49-jährigen und dem auf der Basis provisorischer Daten gezeigten Geburtenrückgang in der Schweiz im ersten Halbjahr 2022. Sie führen zu diesem Zweck eine statistische Analyse und eine Literaturanalyse durch. Sie kommen durch ihre Untersuchungen zu dem Schluss, dass Evidenz für eine Kausalbeziehung vorliege und fordern Swissmedic auf, für Personen mit nicht abgeschlossenem Kinderwunsch eine explizite Warnung für die Anwendung eines mRNA-basierten Covid-19 Impfstoffes auszusprechen. Darüber hinaus sollten von den Herstellern der Impfstoffe ihre Daten zur längerfristigen Akkumulation von mRNA im Tierversuch angefordert bzw. veröffentlicht werden.

Swissmedic kommt nach sorgfältiger Prüfung des Berichts zu dem Ergebnis, dass durch die vorgelegten Daten und die Analyse ein Kausalzusammenhang nicht statistisch belegt werden kann. Darüber hinaus lässt der Bericht internationale Erfahrungen zur Geburtenentwicklung im Umfeld der Covid-19 Pandemie vollständig ausser Acht, die auch naheliegende Erklärungen für die Entwicklungen in der Schweiz liefern.

Erkenntnisse aus der internationalen Zusammenarbeit von Swissmedic mit anderen Arzneimittelbehörden haben ergeben, dass in keinem der angefragten Länder ein Signal hinsichtlich der Covid-19 Impfungen und eines Geburtenrückgangs gesehen oder evaluiert wird. Die angefragten Arzneimittelbehörden decken eine Bevölkerung von etwa 800 Mio. Einwohner ab.

Die Literaturanalyse beschränkt sich weitgehend auf eine solitäre Studie, die anhand einer begrenzten Zahl von Probanden vorübergehende Änderungen der Spermienanzahl und Qualität nach Impfung zeigt. Diese Änderungen werden von den Studienautoren selbst, aufgrund des gezeigten vorübergehenden Charakters, als Bestätigung der Sicherheit der Impfstoffe interpretiert. Von den beiden Autoren des Berichts an Swissmedic wird die grosse Anzahl von Studien, die keine Hinweise auf Änderungen der Spermien oder der Fertilität allgemein zeigen konnten, nicht erwähnt. Ebenso werden weitere wichtige Aspekte der Nutzen-Risiko-Bewertung einer Covid-19 Impfung für Paare mit Kinderwunsch ausser Acht gelassen, wie die negative Beeinflussung der männlichen Fertilität durch eine Infektion mit SARS-CoV-2 oder Schwangerschaftskomplikationen bei einer Infektion.

Zusammenfassend liefert der vorliegende Bericht aus Sicht von Swissmedic keinerlei Evidenz, welche die von den beiden Autoren geforderte Warnung für Personen mit Kinderwunsch rechtfertigen würde.

2 Hintergrund und internationale Erfahrungen

In zahlreichen Ländern wurden ausgeprägte Änderungen der Geburtenraten im Zusammenhang sowohl mit der Covid-19 Pandemie als auch dem Beginn der Impfkampagne beobachtet. Dies wird in einem aktuellen Arbeitspapier des deutschen Bundesinstituts für Bevölkerungsforschung umfassend dargelegt (1). Als Ursachen für die Änderungen wird die Gesundheitskrise an sich als auch damit zusammenhängende wirtschaftliche Unsicherheiten genannt. In einigen Ländern, wie z. B. Spanien, Japan, dem Vereinigten Königreich und den USA wurden bereits neun Monate nach Beginn der Pandemie deutliche Abnahmen der Fertilitätsrate beobachtet. Demgegenüber wurde in Schweden und den deutschsprachigen Ländern zunächst ein Anstieg der Fertilitätsrate im Laufe des Jahres 2021 verzeichnet, dem eine starke Abnahme Anfang 2022 folgte. Als Ursache wird für diese Länder diskutiert, dass Kinderwünsche verschoben wurden, da negative Auswirkungen der Impfung auf die Fruchtbarkeit befürchtet wurden. Hierzu könnten auch die zunächst zurückhaltenden offiziellen Empfehlungen hinsichtlich der Impfung von Schwangeren beigetragen haben.

Vor diesem komplexen Hintergrund deutlich unterschiedlicher Entwicklungen der Fertilitätsraten in verschiedenen Ländern im Zusammenhang mit der Covid-19 Pandemie und der Impfkampagne greift die simple These der vorliegenden Analyse sicher zu kurz, die Covid-19 Impfstoffe führten zu einer Abnahme der männlichen Fertilität und so zum beobachteten Geburtenrückgang.

Swissmedic hat im Rahmen der internationalen Zusammenarbeit mit anderen Arzneimittelbehörden, Informationen zu etwaigen Hinweisen für einen Zusammenhang der Covid-19 Impfung mit einem Geburtenrückgang eingeholt. In keinem der angefragten Länder wird derzeit diesbezüglich ein Signal gesehen oder evaluiert, darunter befinden sich auch Länder mit deutlich höherer Durchimpfungsrate wie in der Schweiz. Die angefragten Arzneimittelbehörden decken eine Bevölkerung von etwa 800 Mio. Einwohner ab.

3 Beurteilung vorgelegten statistischen Analyse

Ein Kausalzusammenhang zwischen COVID-Impfung und Geburtenrückgang kann durch die vorliegenden Daten und Analyse nicht statistisch belegt werden. Die vorgelegte Analyse erlaubt aufgrund der ausgeführten methodischen Mängel auch keinen Rückschluss, ob ein Zusammenhang (Korrelation) zwischen Impfung und Geburtenanzahl besteht. Bei einer statistischen Analyse eines solchen potentiellen Zusammenhangs sollten unbedingt Confounder-Effekte berücksichtigt werden, was hier nicht der Fall war.

3.1 Wird mit der vorliegenden statistischen Analyse die Frage nach einem kausalen Zusammenhang zwischen COVID-Impfung und Geburtenrückgang beantwortet?

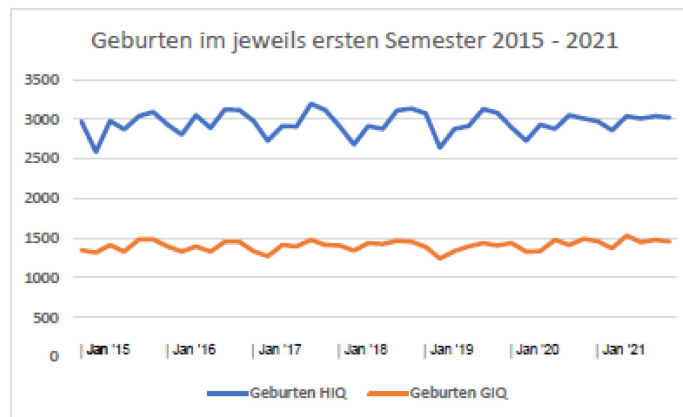
Nein, denn das Diff-in-Diff Modell ist mit den vorliegenden Daten in Kapitel 7.3 des Berichts nicht geeignet, um einen Kausalzusammenhang zu untersuchen. Um Kausalität mit einem Diff-in-Diff Modell mit Daten aus einer nicht-randomisierten Studie zu zeigen, müssten folgende drei Bedingungen erfüllt sein:

- a) Die Allokation der Intervention (hohe vs. geringe Impfquote) ist unabhängig von der Zielgrösse (Anzahl Geburten) bei Baseline (vor 2022).
- b) Die Interventionsgruppen zeigen einen parallelen Trend in der Zielgrösse
- c) SUTVA Annahmen (Stable Unit Treatment Value Assumption): Die Zielgrösse der i-ten Untersuchungseinheit (Kanton zu einem bestimmten Zeitpunkt), welche eine bestimmte Intervention erhalten hat, ist unabhängig von der Intervention und Zielgrösse aller anderen Untersuchungseinheiten.

Bedingung a) ist nicht erfüllt, da die Kantone mit hoher Impfquote mehr Einwohner und deshalb auch eine höhere Anzahl an Geburten als die Kantone mit geringer Impfquote haben.

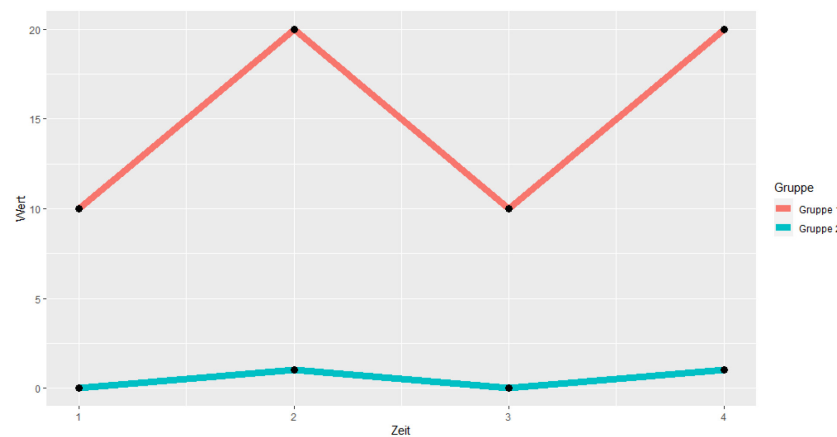
Bedingung b) ist ebenfalls nicht erfüllt. Dies zeigt sich anhand der folgenden Graphik der Anzahl Geburten von Januar bis Juni, 2015-2021 (Abbildung 3 aus dem Report):

Abbildung 3



Quelle: Monats-Daten des Bundesamts für Statistik, Jan 2018 bis August 2021 (jeweils Jan bis Juni), Kantone gruppiert gemäss Tabelle 3, Gruppierung A.

Die Autoren haben eine eigene Methode entwickelt, um Parallelität zwischen dem Verlauf der Geburtenzahl über die Zeit, in Kantonen mit hoher und geringer Impfquote, zu beweisen. Dabei wird die Anzahl der lokalen Extrema bestimmt. Aus einer ähnlichen Anzahl Extrema zwischen den zwei Gruppen wird auf Parallelität geschlossen. Diese Methode ist nicht valide, da sie den Ausschlag (den absoluten Unterschied zwischen den Extrema) nicht berücksichtigt. Dies erkennt man an folgendem Beispiel, welches zwei Kurven zeigt, die zwar gleich viele Extrema haben aber eindeutig nicht parallel verlaufen.



Da die Methode zum «Nachweis» der Parallelität nicht valide ist, ist auch der Schluss, dass die Anzahl Geburten von Januar bis Juni zwischen 2018 und 2021 zwischen den beiden Gruppen parallel sei, nicht zulässig. Daraus folgt, dass die Anzahl Geburten von Januar 2018 bis August 2021 (die Periode für das Modell) zwischen den beiden Gruppen auch nicht parallel ist.

Die Voraussetzung der Parallelität kann aber auch theoretisch bewertet werden: Es ist bekannt, dass die Kantone mit hoher Impfquote deutlich mehr Einwohner haben. Falls sich die gesamte Schweizer Population um 10% erhöhen würde und unter der Annahme, dass die Kantone bzgl. der Geburtenrate homogen sind, sollte die absolute Veränderung der Anzahl Geburten in Kantonen mit mehr Einwohnern grösser sein, als in Kantonen mit weniger Einwohnern. Daher ist die Annahme der Parallelität der Kurve bzgl. Anzahl Geburten zwischen Kantonen mit hoher Impfquote und geringer Impfquote nicht realistisch.

Bedingung c) ist nicht erfüllt, da zwischen den Beobachtungen innerhalb der einzelnen Kantone eine Zeitabhängigkeit besteht.

Zusammenfassend, sind alle wichtige Voraussetzungen für den Nachweis einer Kausalität verletzt.

3.2 Wird mit der vorliegenden statistischen Analyse ein Zusammenhang zwischen Covid-Impfung und Geburtenrückgang gezeigt?

Nein, aufgrund der nachfolgend aufgeführten methodischen Mängel, kann aus Sicht von Swissmedic die Frage nach einem Zusammenhang (Korrelation) nicht beurteilt werden.

- Die Covid-Impfaktivität in der interessierenden «Behandlungsgruppe» der Personen mit Kinderwunsch wird mit der Covid-Impfaktivität in der Gesamtbevölkerung der 20 bis 49-jährigen unzureichend abgebildet. In der öffentlichen Diskussion ist die Thematik eines potentiellen Risikos für eine Abnahme der Fertilität infolge einer COVID Impfung schon länger präsent. Daher sind Verhaltensänderungen bei Personen mit Kinderwunsch mit hoher Wahrscheinlichkeit zu erwarten. Allerdings muss dabei mit grossen regionalen Unterschieden im Ausmass und Art der Verhaltensänderung gerechnet werden.
- Die Autoren diskutieren zwar die Problematik der provisorischen Daten (vs. der definitiven), es scheint aber, dass die Diff-in-Diff Regression für die Vorjahre definitive Daten und für 2022 provisorischen Daten verwendet (im Bericht nicht klar spezifiziert).
- Die Zeitabhängigkeit (vor und nach 2022) wurde im Modell nicht sauber berücksichtigt. Dies führt zu einer verzerrten Schätzung des Standardfehlers und der entsprechenden p-Werte für die schliessende Statistik.
- Nur die unabhängige und identische Verteilung des Fehlerterms wurde diskutiert. Diese Voraussetzung ist offensichtlich verletzt. Es wurde keine weitere Modell-Diagnostik gezeigt und diskutiert. Eine saubere Modell-Diagnostik ist zur Beurteilung der Interpretierbarkeit des Modells unablässig.
- Die Grösse der Kantone wird in der Analyse nicht berücksichtigt. Die fehlende Berücksichtigung der Kantonsgrösse wird in der revidierten Version zwar diskutiert, aber die Analyse wurde nicht entsprechend angepasst.
- Gruppierung B (mindestens 5% Unterschied der Impfquote zwischen den Gruppen mit hoher und geringer Impfquote) wurde für das Modell verwendet. Das heisst, dass 5% Unterschied in der Impfquote als relevanter Unterschied angesehen wird. Innerhalb der Gruppe mit hoher Impfquote ist der maximale Unterschied 5% und innerhalb der Gruppe mit geringer Impfquote ist der maximale Unterschied sogar 13%. Innerhalb der beiden Gruppen besteht also schon eine inhomogene «Intervention».
- Im vorliegenden Report wurden Effekte möglicher Störfaktoren (Confounder) zwar diskutiert, in den statistischen Modellen aber nicht berücksichtigt. Selbst falls ein statistischer Zusammenhang gefunden würde, sollte dieser nicht interpretiert werden ohne Störfaktoren zu berücksichtigen.

Aufgrund all dieser Punkte erlaubt die präsentierte statistische Analyse keinen Rückschluss auf einen Zusammenhang.

4 Bewertung der vorgelegten medizinischen Beurteilung der Datenlage

Die beiden Autoren des Berichts beschränken ihre Literaturanalyse weitgehend auf die Untersuchung von Gat et al. (2), um eine biologische Plausibilität des Einflusses der Covid-19 Impfung auf die Fertilität bei Männern zu belegen. Diese Untersuchung zeigt anhand einer begrenzten Zahl von Probanden (n=37) vorübergehende Änderungen der Spermienanzahl und -Qualität nach Impfung. Die Ergebnisse der statistischen Auswertung beschränken sich auf relative Werte und Prozentangaben. Da auch kein zusätzliches Material mit konkreten Daten zur Verfügung steht, bleibt unklar, ob die festgestellten Veränderungen sich noch im physiologischen Rahmen bewegen. Die festgestellten Änderungen werden von den Studienautoren selber aufgrund des gezeigten vorübergehenden Charakters als Bestätigung der Sicherheit der Impfstoffe interpretiert.

Die Autoren des Berichts an Swissmedic lassen die grosse Mehrzahl von Studien unerwähnt, die keine negative Beeinflussung von Spermienparametern im Zusammenhang mit Impfungen gegen Covid-19 zeigen konnten (3-8). Auch eine grosse prospektive Kohortenstudie aus den USA/Kanada, die keine

negative Beeinflussung der weiblichen oder männlichen Fertilität feststellen konnte, bleibt in der Literaturanalyse unberücksichtigt (9). Die letztgenannte Untersuchung ergab dagegen Hinweise auf eine negative Beeinflussung der männlichen Fertilität durch eine Infektion mit SARS-CoV-2. Dieses Ergebnis wird durch eine Metaanalyse bestätigt (10). Eine weitere, kürzlich veröffentlichte Metaanalyse zeigt ebenfalls, dass derzeit keine Evidenz für einen Zusammenhang zwischen der Covid-19 Impfung und Fertilitätsstörungen vorliegt (11).

Die bei zwei der oben genannten Studien (9, 10) gezeigte negative Beeinflussung der Fertilität durch eine SARS-CoV-2 Infektion muss bei der Nutzen-Risiko-Bewertung von Covid-19 Impfstoffen für Paare mit Kinderwunsch ebenfalls in Betracht gezogen werden. Ebenso wird von den Autoren des Berichts an Swissmedic nicht bedacht, dass es Evidenz für Schwangerschaftskomplikationen im Zusammenhang mit einer SARS-CoV-2 Infektion gibt (z. B. 12), welche die geforderte Warnung vor einer Covid-19 Impfung für Paare mit Kinderwunsch auch aus dieser Perspektive hoch problematisch macht.

5 Daten zur Verteilung von LNP-mRNA in Geweben

Es ist aus den eingereichten präklinischen Daten bekannt und auch in den EPARs der EMA beschrieben, dass in Ratten die Lipid-mRNA-basierten mRNA Produkte eine breite Bioverteilung haben (sowohl bei den Comirnaty-Unterlagen mit radioaktiv markierten Lipiden wie auch bei den Spikevax-Unterlagen mit Analysen der mRNA-Verteilung). Grundsätzlich lassen die isoliert betrachteten Bioverteilungsdaten in Ratten keine Schlussfolgerungen bezüglich Problemen mit Fruchtbarkeit zu. Die eingereichten Studienberichte bezüglich Fruchtbarkeit und embryonaler Entwicklung (Developmental and Reproductive Toxicology, DART, Studien) in Ratten deuten nicht auf Risiken hin.

6 Referenzen

- 1) [Fertility declines near the end of the COVID-19 pandemic-Evidence of the 2022 birth declines in Germany and Sweden.pdf \(bund.de\)](#)
- 2) Gat I, Kedem A, Dvir M, et al. Covid-19 vaccination BNT162b2 temporarily impairs semen concentration and total motile count among semen donors. *Andrology*. 2022;10:1016–1022.
- 3) Gonzalez DC, Nassau DE, Khodamoradi K, Ibrahim E, Blachman-Braun R, Ory J, Ramasamy R. Sperm Parameters Before and After COVID-19 mRNA Vaccination. *JAMA*. 2021 Jul 20;326(3):273-274.
- 4) Barda S, Laskov I, Grisaru D, et al. The impact of COVID-19 vaccine on sperm quality. *Int J Gynecol Obstet*. 2022;158:116–120.
- 5) Abd ZH, Muter SA, Saeed RAM, Ammar O. Effects of Covid-19 vaccination on different semen parameters. *Basic Clin Androl*. 2022 Aug 2;32(1):13.
- 6) Parris Diaz, Alexandra Dullea, Mehul Patel, Ruben Blachman-Braun, Rohit Reddy, Kajal Khodamoradi, Emad Ibrahim, Joginder Bidhan, Ranjith Ramasamy. Long-term evaluation of sperm parameters after coronavirus disease 2019 messenger ribonucleic acid vaccination, *F&S Reports*, 2022.
- 7) Massarotti C, Stigliani S, Maccarini E, Bovis F, Ferraro MF, Gazzo I, Anserini P, Scaruffi P. mRNA and Viral Vector COVID-19 Vaccines Do Not Affect Male Fertility: A Prospective Study. *World J Mens Health*. 2022 Oct;40(4):561-569.
- 8) Reschini M, Pagliardini L, Boeri L, Piazzini F, Bandini V, Fornelli G, Dolci C, Cermisoni GC, Viganò P, Somigliana E, Coccia ME, Papaleo E. COVID-19 Vaccination Does Not Affect Reproductive Health Parameters in Men. *Front Public Health*. 2022
- 9) Wesselink AK, Hatch EE, Rothman KJ, Wang TR, Willis MD, Yland J, Crowe HM, Geller RJ, Willis SK, Perkins RB, Regan AK, Levinson J, Mikkelsen EM, Wise LA. A Prospective Cohort Study of COVID-19 Vaccination, SARS-CoV-2 Infection, and Fertility. *Am J Epidemiol*. 2022 Jul 23;191(8):1383-1395.
- 10) Xie Y, Mirzaei M, Kahrizi MS, Shabestari AM, Riahi SM, Farsimadan M, Roviello G. SARS-CoV-2 effects on sperm parameters: a meta-analysis study. *J Assist Reprod Genet*. 2022 Jul;39(7):1555-1563.
- 11) Zaçe, E. La Gatta, L. Petrella, M.L. Di Pietro. The impact of COVID-19 vaccines on fertility-A systematic review and meta-analysis, *Vaccine*, 2022.

- 12) Stock SJ, Carruthers J, Calvert C, Denny C, Donaghy J, Goulding A, Hopcroft LEM, Hopkins L, McLaughlin T, Pan J, Shi T, Taylor B, Agrawal U, Auyeung B, Katikireddi SV, McCowan C, Murray J, Simpson CR, Robertson C, Vasileiou E, Sheikh A, Wood R. SARS-CoV-2 infection and COVID-19 vaccination rates in pregnant women in Scotland. Nat Med. 2022 Mar;28(3):504-512.

Bern, 30. September 2022