

Huisartsenconsulten voor postmenopauzaal bloedverlies na COVID-19 vaccinatie

Inleiding

Er is weinig bekend over het risico van postmenopauzaal bloedverlies (PMB) na COVID-19 vaccinatie. Het doel van dit onderzoek was om te onderzoeken of er na COVID-19 vaccinatie meer huisartsenbezoeken waren voor PMB en of er risicogroepen zijn met meer huisartsenbezoeken voor PMB na COVID-19 vaccinatie. Dit onderzoek is onderdeel van het pilot project “Pilot infrastructuur zorgdatabases”.

Onderzoek

Er is een self-controlled cohort studie uitgevoerd, waarbij personen als hun eigen controles dienen. In deze cohort studie zijn vrouwen geïnccludeerd van 50 jaar en ouder die minimaal één COVID-19 vaccinatie hadden ontvangen in 2021 én die ingeschreven stonden in de huisartsendatabases van het Nivel (Nivel Zorgregistraties Eerste Lijn)¹ of PHARMO¹ op 01-01-2021. Vrouwen werden geëxcludeerd als zij in de zes maanden vóór de cohort instroomdatum (01-01-2021) de huisarts hadden geconsulteerd voor PMB, als zij geen data beschikbaar hadden over de zes maanden vóór de cohort instroomdatum, of als zij de huisarts hadden geconsulteerd voor een menstruatiestoornis in 2021. Gegevens over COVID-19 vaccinatie werden uit het vaccinatie register CIMS verzameld en aangevuld uit de huisartsendatabases van PHARMO en Nivel (Nivel Zorgregistraties Eerste Lijn). Alle overige gegevens werden verzameld uit de huisartsendatabases van PHARMO en Nivel (Nivel Zorgregistraties Eerste Lijn). Alle gegevens werden anoniem verzameld.

De geïnccludeerde vrouwen werden gevolgd vanaf 01-01-2021 (cohort instroomdatum). De cohort uitstroomdatum was de datum van het huisartsenconsult voor PMB in 2021, of de uitschrijvingsdatum bij de huisartsenpraktijk in 2021, of het bereiken van 31-12-2021, afhankelijk van welke als eerste optrad. De risicoperiode werd vastgesteld op één maand (28 dagen) na elke COVID-19-vaccinatie en de controleperiode werd gedefinieerd als de periode die daarbuiten valt. Incidence rate ratio's (IRR) werden berekend met behulp van Poisson-regressie, waarbij het aantal huisartsenconsulten voor PMB in de risicoperiode vergeleken werd met de controleperiode. Hierbij werd gecorrigeerd voor de tijdsafhankelijke variabele ‘doorgemaakte SARS-CoV-2-infectie in 2021’. De resultaten werden per vaccintype (mRNA versus vector), vaccinmerk (Pfizer/BioNTech, Moderna, AstraZeneca, Janssen) en per prikmoment (prik 1, 2, 3) geanalyseerd. Bij de analyses per vaccintype en vaccinmerk werden enkel personen geïnccludeerd met een homogene vaccinmerksequentie (dus dezelfde vaccintype of vaccinmerk bij alle prikken bij dezelfde persoon). De risicogroepen die onderzocht werden zijn leeftijd (onderverdeeld in de categorieën 50-54, 55-64, 65-74 en ≥75 jaar) en het gebruik van hormoontherapie (ja/nee).

Resultaten

In totaal werden 692.760 vrouwen geïnccludeerd. Dit onderzoek liet géén stijging zien in het aantal huisartsenconsulten voor PMB na COVID-19 vaccinatie vergeleken met de controleperiode, ook niet wanneer werd gestratificeerd naar vaccintype, vaccinmerk, prikmoment en de potentiële risicogroepen. Het hoogste risico op PMB werd gevonden na de tweede Moderna prik (adjusted IRR: 1.47, 95% CI: 0.93-2.32) en de derde Pfizer/BioNTech prik (adjusted IRR: 1.33, 95% CI: 0.92-1.93), maar deze resultaten waren niet statistisch significant. Over het algemeen werden ook hogere risico's gevonden voor vrouwen die hormoontherapie gebruiken ten opzichte van vrouwen die geen

¹ Het gebruik van gegevens uit elektronische patiëntendossiers, zoals verzameld door Nivel Zorgregistraties Eerste Lijn en PHARMO, is onder voorwaarden toegestaan, zonder dat van iedere afzonderlijke patiënt daarvoor toestemming wordt gevraagd of dat toetsing door een medisch ethische commissie heeft plaatsgevonden (art. 24 UAVG jo art. 9.2 sub j AVG). Deze studie is goedgekeurd volgens de governance code van Nivel Zorgregistraties onder nummer NZR-00322.008 en van STIZON onder nummer CC2022-13.

hormoontherapie gebruiken (met uitzondering van Moderna), maar ook deze resultaten waren niet statistisch significant.

Discussie

Er is weinig onderzoek gedaan naar het verband tussen PMB en COVID-19 vaccinatie. De resultaten van de gepubliceerde onderzoeken zijn daarnaast niet consistent. Een studie uit Noorwegen vond een verhoogd risico van PMB na COVID-19 vaccinatie. Deze studie was gebaseerd op online vragenlijsten². De studie liet ook zien dat slechts 30,6% van de vrouwen met PMB medische hulp zocht. Dit percentage bleek nog lager te zijn wanneer PMB in de vier weken na COVID-19 vaccinatie optrad. Hierdoor wordt verwacht dat het risico van PMB na COVID-19 vaccinatie lager is wanneer dit is gebaseerd op een diagnose (door artsen) dan wanneer dit zelf-gerapporteerd is (door patiënten). De studies die gebaseerd zijn op zorgdata lieten inderdaad ook geen verhoogd risico zien van PMB na COVID-19 vaccinatie^{3,4}. Het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) heeft in maart 2024 geconcludeerd dat op basis van alle beschikbare gegevens er onvoldoende bewijs is voor een causaal verband tussen PMB en de mRNA vaccins Pfizer/BioNTech en Moderna⁵.

Conclusie

Dit onderzoek liet geen stijging zien in het aantal huisartsenconsulten voor PMB na COVID-19 vaccinatie onder COVID-19 gevaccineerde vrouwen van 50 jaar en ouder.

² Blix K, Laake I, Juvet L, Robertson AH, Caspersen IH, Mjaaland S, et al. Unexpected vaginal bleeding and COVID-19 vaccination in nonmenstruating women. *Sci Adv.* 2023-09-22;9(38):eadg1391.

³ Ljung R, Xu Y, Sundström A, Leach S, Hallberg E, Bygdell M, et al. Association between SARS-CoV-2 vaccination and healthcare contacts for menstrual disturbance and bleeding in women before and after menopause: nationwide, register based cohort study. *BMJ.* 2023;381:e074778.

⁴ Kauffman TL, Irving SA, Brooks N, Vesco KK, Slaughter M, Smith N, et al. Postmenopausal bleeding after COVID-19 vaccination. *Am J Obstet Gynecol.* 2024-01;230(1):71.e1-71.e14.

⁵ European Medicines Agency. Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 4-7 March 2024. 2024. Geraadpleegd op 16-07-2024. Beschikbaar via: <https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-4-7-march-2024>.