

Íslensk úttekt á áhrifum bólusetninga gegn COVID-19 á tíðahring kvenna

Skýrsla nefndar að beiðni Lyfjastofnunar og embættis landlæknis
7. október 2021

Nefndarmenn:

Aðalbjörg Björgvinsdóttir læknir. Sérfræðingur í fæðinga- og kvensjúkdómalækningum. Sérfræðilæknir, Klíníkin, Reykjavík.

Dr. Med. Björn Rúnar Lúðvíksson læknir. Sérfræðingur í almennum lyflækningum og klínískri ónæmisfræði. Prófessor í ónæmisfræði, læknadeild Háskóla Íslands. Yfirlæknir ónæmisfræðideildar, Landspítala.

Dr. Med. Signý Vala Sveinsdóttir læknir. Sérfræðingur í almennum lyflækningum og blóðlækningum. Yfirlæknir blóðlækninga, Landspítala.

Yfirlýsing nefndar

Í kjölfar bólusetningarátaks sóttvarnalæknis gegn SARS-CoV-2 veirunni fóru að berast tilkynningar til Lyfjastofnunar varðandi hugsanleg tengsl bóluefnanna við einkenni tengdum blæðingum kvenna. Jafnframt hefur mikil umræða átt sér stað varðandi hugsanleg tengsl bólusetninga gegn COVID-19 sjúkdómnum við slík einkenni. Sett var á fót þriggja manna sérfræðinefnd lækna með sérfræðikunnáttu á sviði lyflækninga, blæðinga- og blóðsjúkdóma, klínískrar ónæmisfræði og fæðingar- og kvensjúkdómalækninga. Við upphaf rannsóknar var um 388 tilkynningar að ræða (sjá töflur 1 – 2). Í ljós kom að meirihluti tilkynninganna kom frá konum sem höfðu fundið fyrir og/eða upplifað að breytingar hefðu orðið á blæðingum, verkjum tengdum blæðingum eða að milliblæðingar höfðu átt sér stað í kjölfar bólusetningar.

Erlendis hafa bóluefni gegn COVID-19 verið notuð hjá stórum hópi þungaðra kvenna á öllum skeiðum meðgöngu. Fjölmargar alþjóðlegar rannsóknir hafa verið gerðar til að meta hvort um ofangreindar hliðarverkanir bóluefnanna geti verið að ræða. Enn sem komið er hefur engin rannsókn sýnt fram á að um slík orsakatengsl geti verið að ræða. Auk þess, hefur ekki verið hægt að sýna fram á að bólusetningin hafi nein neikvæð áhrif á meðgöngu og ekki heldur að þau valdi fósturlátum.^{1,2}

Ákveðið var að nefndin myndi einskorða vinnu sína við tilkynningar mögulega alvarlegra aukaverkana auk þeirra sem gætu stefnt heilsu kvenna í hættu og reyndust þær vera 43. Þessum tilkynningum var skipt upp í eftirfarandi flokka: Alvarlegar aukaverkanir (n=5), blæðingar kringum tíðahvörf (n=11) og óreglulegar og/eða langvarandi blæðingar, skilgreint sem blæðingar í meira en 3 vikur (n=27), tafla 3 og mynd 1. Heilsufarsupplýsingar kvennanna voru skoðaðar auk þess sem haft var samband við þær konur þar sem þörf var á frekari upplýsingum. Tengsl við bólusetningu voru metin út frá tímalengd frá bólusetningu (innan 3ja vikna) auk þess sem Lyfjastofnun óskaði eftir að möguleg tengsl væru metin sem engin, ólíkleg, möguleg eða líkleg.

Nefndin telur ólíklegt að tilkynningar um alvarlegar aukaverkanir hafi tengsl við bólusetningar (sjá frekari niðurstöður hér að neðan). Hins vegar telur nefndin að í nokkrum tilvikum er varðar blæðingar kringum tíðarhvörf og hluta tilvika óreglulegra/langvarandi blæðinga sé ekki með óyggjandi hætti hægt að útiloka tengsl við bólusetningu. Af þeim voru tvær tilkynningar tengdar blæðingum kringum tíðarhvörf og fimm við óreglulegar og/eða langvarandi blæðingar (tafla 3). Þó er rétt að árétta að í öllum tilvikum þyrfti frekari athugun og rannsókn uppvinnsla læknis að eiga sér stað m.a. með viðtali og skoðun til að útiloka þekktar ástæður slíkra einkenna. Einnig er mjög erfitt að meta slík tengsl þar sem ekki liggja fyrir faraldsfræðilegar upplýsingar um sambærileg einkenni á því þýði sem hér er um að ræða.

Bólusetning gegn COVID-19 og fósturlát.

Almennt er talið að fósturlát verði í um 20 – 25% meðgangna og flestar á fyrsta þriðjungu meðgöngunnar. Vitað er um ákveðin tengsl margvíslegra heilsufarslegra áhrifa af því að sýkjast af SARS-CoV-2 veirunni á öllum stigum meðgöngu. Þannig eru innlagnir á gjörgæslu, tíðni keisaraskurða, fyrirburafæðingar, sjúkdóm sem líkist meðgöngueitrun og jafnvel ótímabært andlát móður almennt algengari meðal kvenna sem sýkjast af veirunni á meðgöngu³⁻⁵. Þó eru sterk tengsl milli SARS-CoV-2 sýkingar á meðgöngu við fósturlát, sérstaklega á svæðum með meðal- eða lágar árstekjur. Eins og að ofan greinir hafa fjölmargar úttektir verið gerðar hvort að um sambærileg tengsl geti verið að ræða í kjölfar COVID-19 bólusetningar kvenna meðan á meðgöngu stendur. Enn sem komið er hafa þær allar komist að sömu niðurstöðu að um engin tengsl séu að ræða. Nýlega var birt grein í hinu virta vísindatímariti Vaccine þar sem metin voru áhrif COVID-19 bólusetningar á afdrif meðgöngu hjá 4399 konum í Ísrael. Ítarlegur samanburður við óbólusettar konur leiddi í ljós að engin tengsl fundust milli bólusetningar við neikvæð heilsufarsleg áhrif hvort sem horft var til heilsu móðurs, fósturs, fæðingar eða lengdar meðgöngu⁵. Auk þessa hefur ekki fundist vísindalegur grunnur fyrir því að bóluefni gegn Covid-19 valdi ófrjósemi⁶.

Núverandi úttekt nefndarinnar náði til allra alvarlegra tilkynninga sem vörðuðu tilkynningar í tengslum við fósturlát. Ítarleg úttekt þar sem m.a. var stuðst við fyrirliggjandi heilbrigðisupplýsingar viðkomandi í Sögu og Heilsugátt gat ekki sýnt fram á að um möguleg orsakatengsl væri að ræða í þessum tilvikum. Einnig er ljóst að snemmfósturlát eru nokkuð algeng. Því er við því að búast að ákveðið hlutfall kvenna á hverjum tímapunkti verði fyrir snemmfósturláti, án tillits til þess hvort að viðkomandi hafi verið bólusett eða ekki. Af þeim alvarlegu tilkynningum sem rannsókn okkar náði til höfðu tvær af þessum konum orðið fyrir snemmfósturláti, þ.e. með tóman fóstursekk við skoðun. Rannsókn okkar leiddi hins vegar í ljós að í báðum tilvikum var um einstaklinga í áhættuhóp að ræða. Því var það mat okkar miðað við ofangreindar forsendur og núverandi þekkingu að tengsl bóluefnanna við fósturlátin sé ólíkleg. Er það því endanleg niðurstaða okkar að engin tengsl séu milli COVID-19 bólusetningar við fósturlát hér á landi.

Bólusetning gegn COVID-19 og óreglulegar blæðingar kvenna

Það er þekkt að COVID-19 sýking getur haft áhrif á storkukerfið þannig að aukin hætta verði á myndun blóðsega og er það talið gerast í 7 – 30% tilvika^{7,8}. Hins vegar virðist tíðni blóðsega meðal COVID-19 sýktra einstaklinga sem þurftu ekki sjúkrahúsinnlögn sambærileg því sem er í almennu þýði eða um 0.3% í Danmörku⁹. Í kjölfar hins alþjóðlega bólusetningarátaks gegn

COVID-19 sjúkdóminum fóru að berast tilkynningar um hugsanleg tengsl við blóðtappa. Ítarlegar rannsóknir leiddu í ljós að um var að ræða mjög sjaldgæf tilfelli af heilkenni sem einkennist af blóðsegum (aðallega í miðtaugakerfi) með blóðflagnafægð (thrombosis with thrombocytopenia syndrome (TTS))¹⁰. Í flestum af þeim tilvikum var um að ræða konur yngri en 55 ára sem höfðu verið bólusettar u.þ.b. tveim vikum áður en einkennin byrjuðu með bóluefni ChAdOx1 nCoV-19 frá AstraZeneca eða Ad26.COVS frá Janssen. Fram til 19 mars 2021 var tíðni slíkra aukaverkana meðal bólusettra kvenna 50 ára og yngri í Bandaríkjunum um 1 tilvik af hverjum 222.951 bólusettum (13.6 milljón bólusettar; 61 tilvik)¹¹. Sambærileg rannsókn sem gerð var fyrir Noreg (132.472 bólusettir) og Danmörku (148.792 bólusettir) m.t.t. blóðsegaáhættu meðal 18 – 65 ára bólusettra einstaklinga með ChAdOx1 nCoV-19 bóluefninu leiddi í ljós 59 blóðsega tilvik í þýðinu m.v. 30 tilvik sem hefði mátt vænta í almennu þýði, með uppreiknað áhættuhlutfall blóðsegatilvika í miðtaugakerfi um 2.5/100.000¹². Af framansögðu er því ljóst að áhætta fyrir segamyndun er margfalt hærri ef viðkomandi sýkist af COVID-19 sjúkdóminum og ávinningur bólusetninga umfram áhættu augljós eins og alþjóðlega heilbrigðismálastofnunin hefur einnig ítrekað bent á. Þegar kemur að hættu á aukinni blæðingartilhneigingu hefur verið sýnt fram á mjög vægt aukna áhættu tengt COVID-19 bólusetningum (einkum AstraZeneca bóluefni) og þá vegna myndunar eða versunar á s.k. sjálfvakinni blóðflögufæð (þ.e. „idiopathic thrombocytopenic purpura“) sem er sjálfsónæmissjúkdómur¹³. Slíkur sjúkdómur getur valdið auknum tíðablæðingum en þá yfirleitt einnig öðrum blæðingum, s.s. nefblæðingum. Nefndin fór ítarlega yfir allar tilkynningar tengdar blæðingum og í engum tilvikum var hægt að tengja viðkomandi tilkynningu við þessa þekktu aukaverkun. Nýlega var birt ítarleg samantekt á áhættu á blóðflögufæð, blóðsegamyndunni í tengslum við bólusetningu (ChAdOx1 nCoV-1 eða BNT162b2; n= 29 121 633) m.v. SARS-CoV-2 sýkta (n= 1 758 095) 16 ára og eldri einstaklinga. Niðurstöðurnar voru sláandi og sýndu margfalt meiri áhættu á ofangreindum sjúkdómum meðal einstaklinga með COVID-19 m.v. bólusetta¹⁴.

Hvað varðar milliblæðingar eða blæðingaróreglu þá er það algengt vandamál hjá konum á frjósemis skeiði. Því er það fyrirsjáanlegt að þegar svo stór hluti þessa aldurshóps er bólusettur á nær sama tíma er óhjákvæmilegt að einhverjar þessara kvenna fái óreglu á blæðingar á sama tímabili og bólusetning á sér stað. Lyfjastofnun Evrópu hefur gefið út að ekki hefur verið hægt að sýna fram á tengsl bóluefna gegn COVID-19 og blæðingaróreglu¹. Enn sem komið er liggja engar vísindalegar niðurstöður fyrir sem hafa sýnt fram á samhengi milli COVID-19 bólusetningu við óreglulegar blæðingar kvenna. Hins vegar hefur töluvert borið á umræðu um möguleika slíkra tengsla á samfélagsmiðlum og í sjálfkvæðum tilkynningum til eftirlitsaðila eins og Lyfjastofnunar¹⁵. Hins vegar virðist því miður vera lítið um rannsóknir þar sem bólusetningar (eða aðrir mögulegir áhættuþættir) hafa verið ítarlega skoðaðir þar sem blæðingaróregla kvenna var megin markmið rannsóknarinnar. Ein rannsókn frá Kína hefur þó skoðað möguleg áhrif COVID-19 sýkingar á slíka þætti. Þar kom m.a. í ljós að af 177 konum á frjósemis skeiði með COVID-19 sjúkdóminn urðu fjórðungur þeirra fyrir breytingum á blæðingum í allt að tvo mánuði eftir að sýkingu lauk. Nær allar höfðu náð bata að þeim tíma liðnum. Einnig sýndi nýleg rannsókn fram á möguleg tengsl milli álags tengdum COVID-19 heimsfaraldursins við blæðingaróreglu kvenna¹⁶. Hefur þetta verið tengt við eldri rannsóknir sem sýna sterkari fylgni við kvíða, aukið álag og þunglyndi meðal kvenna á tímum heimsfaraldra, sem allt eru áhættuþættir blæðingaróreglu meðal kvenna¹⁷.

Í flestum þeirra tilvika sem tilkynnt hafa verið og skoðuð hjá Lyfjastofnun er ekki hægt að sýna fram á að tengsl séu við bólusetningarnar og í mörgum tilvikum voru aðrar þekktar orsakir fyrir blæðingaróreglu til staðar sem líklegri skýring. Með svo fá tilvik verður samt aldrei hægt með vissu að útiloka tengsl og verður endanlegur úrskurður um það að koma síðar þegar meiri upplýsingar í stærri þýðum hafa komið fram.

Ráðleggingar nefndar

- Ef blæðingaróregla eða önnur ný einkenni tengd tíðahring ganga ekki fljótt yfir eða ef einkenni eru mikil eins og mjög miklar blæðingar þá er ráðlagt að leita læknis á sama hátt og gert hefði verið annars.
- Mikilvægt er að allar konur sem komnar eru á breytingaskeiði og fá blæðingu láti skoða sig til að ganga úr skugga um að ekki sé önnur undirliggjandi orsök sem veldur blæðingunni. Þó að oft sé orsökina ekki hættuleg jafnvel á þessu skeiði lífsins þá er mikilvægt að missa ekki af alvarlegri greiningum. Nefndin telur að sterkar líkur séu til þess að konur eftir breytingaskeiði leiti ekki í nægjanlegum mæli til lækna ef blæðingar gera vart við sig.

Með þá þekkingu sem við höfum nú þá mælum við eindregið með því að konur fari eftir ofan töldum leiðbeiningum varðandi einkenni sín og leiti aðstoðar lækna. Einnig hvetjum við konur til að tilkynna um möguleg tengsl ofangreindra einkenna við bólusetningar til Lyfjastofnunar eins og áður.

Tafla 1. Fjöldi einkenna

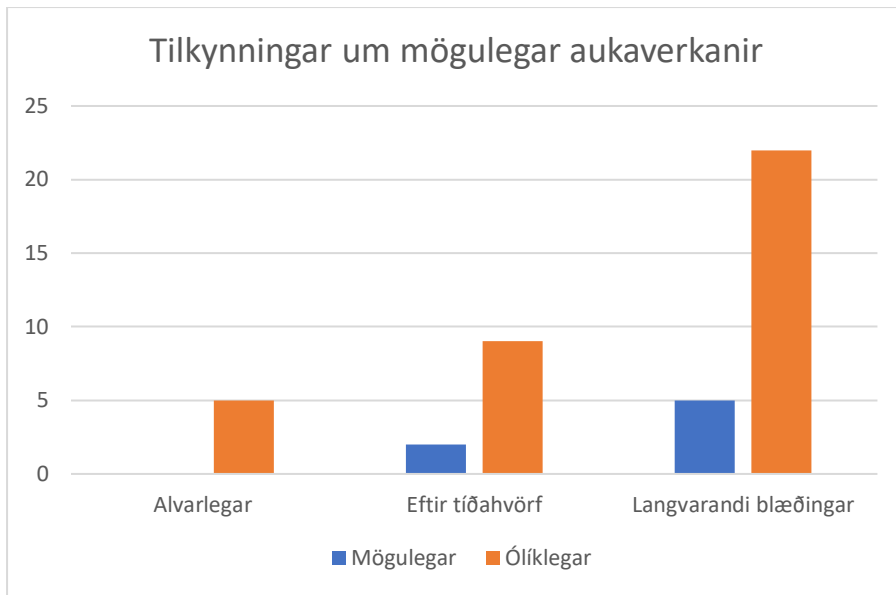
	AstraZeneca	Janssen	Moderna	Pfizer/BioNTech	Samtals
Blæðingaóregla	9	21	10	46	86
Túrverkir	6	21	15	35	77
Ríkuleg tíðablæðing	4	20	11	29	64
Milliblæðingar	3	13	9	27	52
Tíðar blæðingar	1	8	4	24	37
Sjaldgæfar blæðingar	4	5	6	18	33
Seinkun blæðinga	2	6	2	9	19
Óreglulegar blæðingar	2	2	3	9	16
Blæðingastopp		1		6	7
Fyrirtíðaspenna		3		1	4
Lítið tíðablóð				2	2
Óþægindi við blæðingar				1	1
				Samtals	398

Tafla 2. Fjöldi tilkynninga

	AstraZeneca	Janssen	Moderna	Pfizer/BioNTech	Samtals
Blæðingaóregla	9	20	10	44	83
Túrverkir	6	21	15	34	76
Ríkuleg tíðablæðing	4	18	11	26	59
Milliblæðingar	3	13	9	26	51
Tíðar blæðingar	1	8	4	24	37
Sjaldgæfar blæðingar	4	5	6	18	33
Seinkun blæðingar	2	6	2	9	19
Óreglulegar blæðingar	2	2	3	9	16
Blæðingastopp		1		6	7
Fyrirtíðaspenna		3		1	4
Lítið tíðablóð				2	2
Óþægindi við blæðingar				1	1
				Samtals	388

Tafla 3. Hugsanleg tengsl tilkynninga við bólusetningu gegn COVID-19

Tilkynningar	Möguleg orsakatengsl við bólusetningu	Ólíkleg orsakatengsl við bólusetningu	Heild
Alvarlegar	0	5	5
Kringum tíðahvörf	2	9	11
Langvarandi blæðingar	5	22	27
Samtals:	7	36	43



Mynd 1. Hlutfallsleg skipting tilkynninga og hugsanleg tengsl við bólusetningu gegn SARS-CoV-2 veirunni.

Tilvitnanir:

- 1 (Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 5 August 2021 | European Medicines Agency (europa.eu), 2021).
- 2 Shimabukuro, T. T. *et al.* Preliminary Findings of mRNA Covid-19 Vaccine Safety in Pregnant Persons. **384**, 2273-2282, doi:10.1056/NEJMoa2104983 (2021).
- 3 Rasmussen, S. A. & Jamieson, D. J. Pregnancy, Postpartum Care, and COVID-19 Vaccination in 2021. *JAMA* **325**, 1099-1100, doi:10.1001/jama.2021.1683 %J JAMA (2021).
- 4 Laura E. Riley, M. R. B., MD; Denise J. Jamieson, MD, MPH; Brenna L. Hughes, MD, MSc; Geeta Swamy, MD; Linda O'Neal Eckert, MD; Mark Turrentine, MD; and Sarah Carroll, MPH. COVID-19 Vaccination Considerations for Obstetric–Gynecologic Care. (Practice Advisory was developed by the American College of Obstetricians and Gynecologists' Immunization, Infectious Disease, and Public Health Preparedness Expert Work Group, 2021. Updated July 30, 2021).
- 5 Wainstock, T., Yoles, I., Sergienko, R. & Sheiner, E. Prenatal maternal COVID-19 vaccination and pregnancy outcomes. *Vaccine*, doi:10.1016/j.vaccine.2021.09.012 (2021).
- 6 Gynaecologists, R. C. o. O. a. (Available at: <https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/coronavirus-covid-19-pregnancy-and-womens-health/covid-19-vaccines-and-pregnancy/covid-19-vaccines-pregnancy-and-breastfeeding/>, 2021, 20 August).
- 7 Chan, N. C. & Weitz, J. I. COVID-19 coagulopathy, thrombosis, and bleeding. *Blood* **136**, 381-383, doi:10.1182/blood.2020007335 (2020).
- 8 Hadid, T., Kafri, Z. & Al-Katib, A. Coagulation and anticoagulation in COVID-19. *Blood Rev* **47**, 100761-100761, doi:10.1016/j.blre.2020.100761 (2021).
- 9 Dalager-Pedersen, M. *et al.* Venous thromboembolism and major bleeding in patients with COVID-19: A nationwide population-based cohort study. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, doi:10.1093/cid/ciab003 (2021).
- 10 Lai, C.-C. *et al.* COVID-19 vaccines and thrombosis with thrombocytopenia syndrome. *Expert Review of Vaccines* **20**, 1027-1035, doi:10.1080/14760584.2021.1949294 (2021).
- 11 Sessa, M., Kragholm, K., Hviid, A. & Andersen, M. Thromboembolic events in younger women exposed to Pfizer-BioNTech or Moderna COVID-19 vaccines. *Expert Opinion on Drug Safety*, 1-3, doi:10.1080/14740338.2021.1955101 (2021).
- 12 Pottegård, A. *et al.* Arterial events, venous thromboembolism, thrombocytopenia, and bleeding after vaccination with Oxford-AstraZeneca ChAdOx1-S in Denmark and Norway: population based cohort study. *BMJ* **373**, n1114-n1114, doi:10.1136/bmj.n1114 (2021).
- 13 Simpson, C. R. *et al.* First-dose ChAdOx1 and BNT162b2 COVID-19 vaccines and thrombocytopenic, thromboembolic and hemorrhagic events in Scotland. *Nat Med* **27**, 1290-1297, doi:10.1038/s41591-021-01408-4 (2021).
- 14 Hippisley-Cox, J. *et al.* Risk of thrombocytopenia and thromboembolism after covid-19 vaccination and SARS-CoV-2 positive testing: self-controlled case series study. *BMJ* **374**, n1931, doi:10.1136/bmj.n1931 (2021).

- 15 in *The Guardian* (<https://www.theguardian.com/society/2021/mar/25/pandemic-periods-why-womens-menstrual-cycles-have-gone-haywire>, 13 August 2021).
- 16 Demir, O., Sal, H. & Comba, C. Triangle of COVID, anxiety and menstrual cycle. *Journal of obstetrics and gynaecology : the journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology*, 1-5, doi:10.1080/01443615.2021.1907562 (2021).
- 17 Kurdoğlu, Z. Do the COVID-19 Vaccines Cause Menstrual Irregularities? . *International Journal of Women's Health and Reproduction Sciences* **9**, 158-159 (2021).