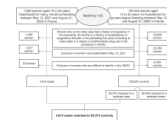


## Figures (1)

1.



## Extras (1)

1. [📄 Supplementary material](#)

## Riziko silného menstruačního krvácení po očkování proti COVID-19: Celostátní případová a kontrolní studie

,,,,,,,,,,,,

Pod licencí Creative Commons [licence](#)  
otevřený přístup

### Abstraktní

#### Pozadí

Očkování proti COVID-19 bylo v předchozích studiích nekonzistentně spojováno se zvýšeným rizikem silného menstruačního krvácení. Cílem této studie bylo zhodnotit riziko silného menstruačního krvácení vyžadujícího nemocniční péči po očkování proti COVID-19 podle počtu přijatých dávek a doby uplynulé od očkování.

#### Metody

S využitím komplexních dat francouzského národního systému zdravotních dat jsme provedli případovou kontrolní studii. Netěhotné ženy ve věku 15–50 let, které měly propouštěcí diagnózu těžkého menstruačního krvácení z nemocnice mezi 12. květnem 2021 a 31.

srpnem 2022 (případy), byly náhodně přiřazeny až 30 kontrolám stejného věku, místa bydliště, sociálního deprivace index a profil užívání antikoncepce k datu přijetí případu do nemocnice (datum indexu). Modely podmíněné logistické regrese byly použity k odhadu rizika nemocniční péče pro silné menstruační krvácení spojené s primárními nebo posilovacími dávkami a zpožděním od posledního očkování proti COVID-19 k datu indexu, přičemž byly upraveny o sociodemografické charakteristiky, komorbidity, ukazatele využití zdravotní péče a nedávné Infekce SARS-CoV-2.

## Výsledky

---

Celkem bylo zahrnuto 4610 případů a 89 375 odpovídajících kontrol (střední věk, 42 let). Ve srovnání s neočkovanými ženami se riziko nemocniční péče pro silné menstruační krvácení zvýšilo u těch, které dostaly poslední dávku základního očkování v předchozích 1–3 měsících (odds Ratio, 1,20 [95% interval spolehlivosti, 1,07–1,35]). Tato asociace byla výrazná u žen žijících v nejchudších obcích (1,28 [1,07–1,52]) a u těch, které neužívaly hormonální antikoncepci (1,28 [1,11–1,48]). Za předpokladu kauzálního vztahu bylo odhadnuto, že celkem 103 případů [54–196] lze ve Francii připisat základnímu očkování.

## Závěr

---

Tato zjištění poskytují důkaz o zvýšeném riziku silného menstruačního krvácení během tříměsíčního období po primární vakcinaci mRNA COVID-19. Po 3 měsících po základním očkování ani po posilovacích dávkách nebylo zjištěno žádné zvýšené riziko.

## Klíčová slova

---

Vakcína na covid-19

Silné menstruační krvácení

Vakcína

Ženy

## 1 . Zavedení

---

V říjnu 2022, po zprávách o abnormálních případech menstruačního krvácení, Evropská léková agentura (EMA) považovala silné menstruační krvácení za potenciální vedlejší účinek dvou vakcín COVID-19 na bázi mRNA Comirnaty (Pfizer/BioNTech) a Spivevax (Moderna). a informace o produktech byly odpovídajícím způsobem aktualizovány [1]. Hlášené případy silného menstruačního krvácení, většinou kvalifikovaného jako nezávažné a samo odeznívající, se objevily po první, druhé a posilovací dávce.

Několik epidemiologických studií zkoumalo vztah mezi očkováním proti COVID-19 a menstruačními poruchami [[2],[3],[4],[5],[6],[7],[8],[9],[10],[11],[12]], ale nálezy jsou rozporuplné, pokud jde o riziko těžkého menstruačního krvácení. V norské kohortě MoBa bylo riziko silnějšího a delšího krvácení než obvykle o 60 % vyšší v prvním cyklu po očkování než v cyklu předcházejícím očkování u dívek ve věku 12–15 let [3] a téměř dvakrát vyšší během šesti týdnů po první nebo druhé dávce u žen ve věku 18–30 let [4]. Mírně zvýšené riziko většího krvácení bylo také zjištěno po první dávce vakcíny COVID-19 v americké kohortové studii u žen s normálním menstruačním cyklem [5]. Naproti tomu ve velké kohortové studii švédských žen před menopauzou nebyl v 8–90 dnech po očkování hlášen žádný nárůst kontaktů se zdravotníky kvůli silnému menstruačnímu krvácení [2], ačkoliv v této studii a v jiné [13] bylo zjištěno, že očkování proti COVID-19 je spojeno s neočekávaným vaginálním krvácením u žen bez menstruace. Kromě toho očkování proti COVID-19, na rozdíl od onemocnění COVID-19, nebylo spojeno se změnami v množství menstruačního krvácení hlášenými v retrospektivní studii ve Spojeném království [6]. Tyto rozdíly může vysvětlit heterogenita rizika v závislosti na způsobu, jakým byly menstruační poruchy identifikovány, a načasování a zvažovaná dávka očkování.7,11].

Cílem této studie bylo důkladně zhodnotit riziko silného menstruačního krvácení vyžadujícího nemocniční péči po očkování proti COVID-19 u žen ve věku 15–50 let ve Francii podle počtu

obdržených dávek a doby uplynulé od očkování.

## 2 . Metody

---

### 2.1 . Zdroj dat

---

Stejně jako v předchozích studiích provedených naší skupinou Epi-Phare [[14],[15],[16],[17]], tato studie použila individuální data ze čtyř francouzských národních zdrojů dat: Système National des Données de Santé (SNDS), Système d'Information sur les Vaccins anti-COVID-19 (VAC-SI), Système d'Information sur le Dépistage (SI-DEP) a údaje o hospitalizaci z Programu de Medicalisation des Systèmes d'Information (PMSI). Tyto databáze, spárované díky jedinečnému individuálnímu anonymnímu identifikátoru [18], obsahují komplexní informace pro téměř celou francouzskou populaci. SNDS zahrnuje informace o sociodemografických charakteristikách a úhradách za léky, zobrazovací a laboratorní vyšetření dodávaná nebo prováděná ambulantně; databáze VAC-SI obsahuje informace o očkování proti COVID-19 (přípravky a data injekce); databáze SI-DEP obsahuje informace o termínech a výsledcích testů SARS-CoV-2 (polymerázová řetězová reakce (PCR), antigenní nebo sérologické testy); PMSI obsahuje informace o nemocniční péči, včetně dat pobytu v nemocnici, hospitalizačních procedur a diagnóz propuštění.

### 2.2 . Studijní populace

---

Očkovací kampaň proti COVID-19 začala ve Francii 27. prosince 2020, nejprve u starší populace s komorbiditami nebo u zdravotníků, a 12. května 2021 byla rozšířena na všechny dospělé.

V této studii případ-kontrola byly způsobilými případy všechny ženy ve věku 15 až 50 let s propouštěcí diagnózou těžkého menstruačního krvácení ve Francii identifikované z údajů o hospitalizaci PMSI, s datem přijetí do nemocnice mezi 12. květnem 2021 (datum očkování). byla zpřístupněna běžné populaci ve Francii) a 31. srpna 2022. Silné menstruační krvácení bylo

definováno jako jakýkoli kód diagnózy MKN-10 N92.x jako hlavní nebo související diagnóza propuštění z nemocnice: N92.0

„Nadměrná a častá menstruace s pravidelným cyklem““, N92.1

„Nadměrná a častá menstruace s nepravidelným cyklem“, N92.5

„Jiná specifikovaná nepravidelná menstruace“, N92.6 „Nepravidelná menstruace, blíže neurčená“. Ve francouzské verzi ICD-10 [19], kód N92 odkazuje na „Menorrhagie, polymenorea a metrorrhagia“, proto kódy N92.x obecně odpovídají případům se silným menstruačním krvácením.

Každý případ byl přiřazen až 30 náhodně vybraným kontrolám, které neměly žádnou diagnózu propuštění z nemocnice (hlavní, související nebo související) nadměrné, časté nebo nepravidelné menstruace (kód ICD-10: N92) nebo jiného abnormálního děložního nebo vaginálního krvácení (ICD -10 kód: N93) během studijního období. Odpovídajícími kritérii byl rok narození, místo bydliště ( *département* ), úroveň indexu sociální deprivace obce bydliště [20] (nízký [index sociální deprivace ve dvou nejvíce deprivovaných kvintilech distribuce ve Francii] nebo vysoký [tři nejméně deprivované kvintily]) a antikoncepční metoda používaná v posledních šesti měsících (hormonální antikoncepce s výjimkou nitroděložního tělíska [IUD] / hormonální IUD / ne-hormonální IUD / jiná nebo žádná antikoncepce). Datum přijetí do nemocnice bylo použito jako indexové datum pro případy a jejich odpovídající kontroly.

Vyloučeny byly způsobilé případy a kontroly s jedním z následujících kritérií: (i) ženy, které k datu indexu měly v předchozích 18 měsících v anamnéze těhotenství, v předchozích pěti letech v anamnéze hysterektomie nebo poruchu koagulace nebo v anamnéze užívání antitrombotik v předchozích 3 měsících; (ii) ženy očkované před 12. květnem 2021 – jako ve Francii bylo tehdy očkování omezeno na specifické kategorie populace ( tj . ženy s vysokým rizikem závažného onemocnění COVID-19, zdravotníci); (iii) ženy, které poslední 2 roky před datem indexu nevyužívaly systém zdravotní péče (pro které by identifikace zdravotní péče v SNDS mohla být problémem).

### 2.3 . Vystavení

---

Expozice byla definována typem posledního přijatého očkování proti COVID-19 (primární vakcinace [první nebo druhá dávka] nebo přeočkování [třetí nebo vyšší dávka]) a dobou, která uplynula od jeho podání ( $\leq 1$  měsíc, 1 až 3 měsíce, 3 až 6 měsíců, 6 až 9 měsíců a  $> 9$  měsíců) k datu indexu. Ženy, které nedostaly žádnou vakcínu proti COVID-19 do data indexu, byly považovány za neexponované.

### 2.4 . Kovarianty

---

Kromě charakteristik používaných jako odpovídající proměnné byly zvažovány různé kovariáty potenciálně spojené s rizikem nemocniční péče pro silné menstruační krvácení a s očkováním proti COVID-19. Všechny tyto kovariáty byly měřeny k datu indexu. Sociodemografické charakteristiky zahrnovaly příslušnost k solidárnímu doplňkovému zdravotnímu pojištění (C2S, umožňující bezplatný přístup ke zdravotní péči pro osoby s nízkými příjmy) a velikost obce bydliště (do 50 000 obyvatel). Ukazatele využití zdravotní péče zahrnovaly počty ambulantních návštěv praktického lékaře a specialisty v oboru gynekologie a počet hospitalizací (mimo porodnických důvodů) za období 2018–2019, *tedy* před narušením dostupnosti zdravotní péče v souvislosti s COVID-19 (eTabulka 1). Byly posuzovány následující komorbidity identifikované během pěti let před datem indexu na základě propuštění z nemocnice a dlouhodobých diagnóz onemocnění, hrazené léčby a lékařských procedur (eTabulka 2 a 3): obezita, kouření a poruchy spojené s užíváním alkoholu; diabetes, hypertenze, kardiovaskulární onemocnění, chronické respirační onemocnění, duševní porucha, rakovina, autoimunitní porucha, anémie, porucha genitálního traktu (včetně leiomyomu, endometriózy, polypů, jiných nezápálivých onemocnění a zápalivých poruch); a pětiletou anamnézu silného menstruačního krvácení. Nedávná infekce SARS-CoV-2 byla identifikována pozitivním PCR nebo antigenním testem nebo hospitalizací pro COVID-19 v předchozích dvou měsících. Charakteristiky hospitalizace případů zahrnovaly informace o délce

pobytu, o přijetí na pohotovost nebo na jednotku intenzivní péče a o případné propouštěcí diagnóze anémie nebo krevní transfuze během pobytu. K dispozici byly také informace o jakémkoli úmrtí do 30 dnů od přijetí do nemocnice.

## 2.5 . Statistická analýza

---

Modely podmíněné logistické regrese byly použity k odhadu poměru pravděpodobnosti (OR) nemocniční péče pro těžké menstruační krvácení spojené s expozicí, přizpůsobení sociodemografickým charakteristikám, indikátorům využití zdravotní péče, komorbiditě a nedávné infekci SARS-CoV-2. Analýzy byly provedeny celkově i odděleně podle věku (15–34 nebo 35–50 let), úrovně indexu sociální deprivace (nízký nebo vysoký) a užívání hormonální antikoncepce (ano nebo ne). Protože studujeme spíše biologické vztahy než náhodná čísla, a protože lze očekávat skutečné asociace [21], neupravovali jsme pro více testů, ale spíše jsme výsledky interpretovali opatrně a podle biologické věrohodnosti a dostupných znalostí.

Pro posouzení robustnosti výsledků byly provedeny různé analýzy citlivosti. Za prvé, studijní populace byla omezena vyloučením (a) žen mladších 18 let, (b) příjemců C2S a (c) žen s anamnézou infekce SARS-CoV-2 dva měsíce před datem indexu. Za druhé, analýzy byly provedeny s použitím přísnějších identifikačních kritérií pro silné menstruační krvácení, tj. (d) omezení pouze na kódy MKN-10 N92.0 nebo N92.1 ( tj. nejspecifičtější kódy MKN-10 pro silné menstruační krvácení), (e) vyloučení žen s anamnézou diagnózy silného menstruačního krvácení v předchozím roce a (f) vyloučení žen s identifikovanou příčinou silného menstruačního krvácení (včetně rakoviny, autoimunitní poruchy nebo poruchy genitálního traktu) nebo anamnézou anémie nebo silného menstruačního krvácení v předchozích pěti letech.

Abychom charakterizovali potenciální účinek neměřeného matoucího zkreslení, určili jsme e-hodnotu [22]. To představuje sílu spojení, které by bylo nezbytné mezi tímto matoucím faktorem a silnou

menstruací na jedné straně a mezi tímto matoucím faktorem a vakcínou na straně druhé, aby se vysvětlila pozorovaná souvislost. S použitím poměru šancí jako odhadu relativního rizika a za předpokladu kauzálního vztahu jsme odhadli celkový počet případů připadajících na vakcínu vynásobením pozorovaného počtu exponovaných případů poměrem  $(OR - 1)/OR$  a přiřaditelným zlomkem vydělením výsledku celkovým počtem žen ve věku 15 až 50 let očkovaných během sledovaného období [23]. Intervaly spolehlivosti byly vypočteny metodou delta [17,24].

Analýzy byly provedeny pomocí SAS 9.4 v softwaru SAS Enterprise Guide, verze 7.15. Copyright © 2013 SAS Institute Inc. SAS a všechny ostatní názvy produktů nebo služeb SAS Institute Inc. jsou registrované ochranné známky nebo ochranné známky společnosti SAS Institute Inc., Cary, NC, USA.

### 3 . Výsledky

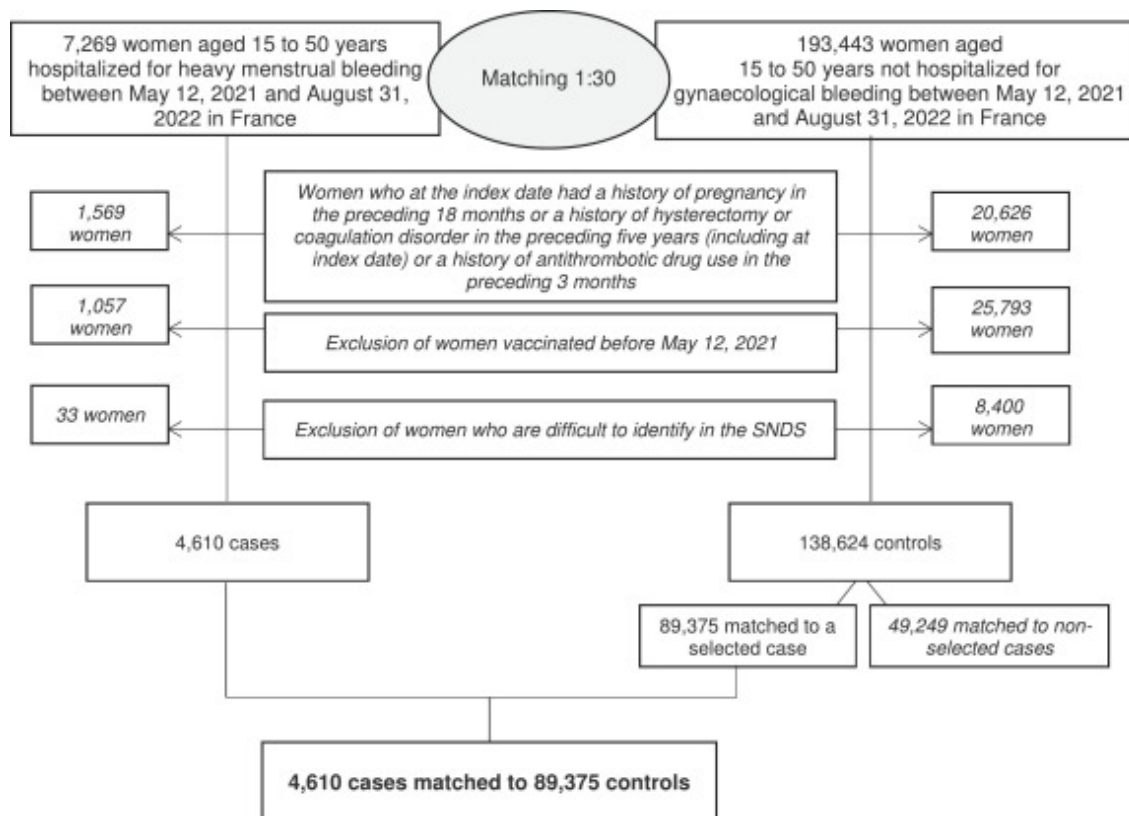
---

#### 3.1 . Studijní populace

---

Celkem 7269 žen ve věku 15 až 50 let s propouštěcí diagnózou těžkého menstruačního krvácení mezi 12. květnem 2021 a 31. srpnem 2022 bylo přiřazeno 193 443 ženám bez jakékoli nemocniční diagnózy abnormálního gynekologického krvácení za stejné období (Obr. 1). Po vyloučení těhotných žen nebo žen po porodu, hysterektomizovaných, s poruchou koagulace nebo užívání antitrombotik v anamnéze a očkovaných před 12. květnem 2021 nebo neidentifikovatelných v SNDS bylo zahrnuto 4610 případů a 89 375 kontrol. Každý zahrnutý případ měl 20 odpovídajících kontrol v mediánu (IQR 17 až 23) a 92 % mělo > 10 kontrol (eObrázek 1).





1. [Stáhnout: Stáhnout obrázek ve vysokém rozlišení \(396 KB\)](#)
2. [Stáhnout: Stáhnout obrázek v plné velikosti](#)

Obrázek 1 . Vývojový diagram

### 3.2 . Charakteristika případů a kontrol

Datum indexu případů bylo rozloženo po celé období studie, bez jasného časového trendu mezi květnem 2021 a srpnem 2022 (eObrázek 2). K datu indexu byly případy a kontroly ve věku 42 let v mediánu a >60 % bylo ve věku mezi 40 a 50 lety (Tabulka 1). Žili po celé Francii, především v obcích s nízkou mírou sociální deprivace (případy: 54,5 %, kontroly: 53,6 %). Přibližně 30 % užívalo hormonální antikoncepci (případy: 33,2 %, kontroly: 28,6 %). Případy byly častěji než kontroly přidružené k C2S (21,6 % *oproti* 16,5 %). Jejich míra využívání zdravotní péče byla vyšší: v letech 2018–2019 měli častěji více než pět návštěv praktického lékaře (60,9 % *oproti* 47,6 %) a alespoň jednou navštívili specialistu v oboru gynekologie (57,1 % *oproti* 44,2 %), a být hospitalizován (30,8 % *oproti* 18,3 %). Případy byly také častěji postiženy některými komorbiditami, jako je

obezita, cukrovka, kardiovaskulární onemocnění, duševní poruchy, rakovina, autoimunitní onemocnění, anémie a poruchy genitálního traktu (13,9 % *oproti* 3,8 % – především leiomyomy, polypy a endometrióza, bez identifikace k datu indexu). Případy s vyšší pravděpodobností měly anamnézu těžkého menstruačního krvácení v předchozích 5 letech (4,9 % *oproti* 0,6 %) a o něco častěji měly v předchozích dvou měsících v anamnéze infekci SARS-CoV-2 (6,5 % *oproti* 5,8 % ).

Tabulka 1 . Charakteristika případů a kontrol k datu indexu.

Prázdná buňka	Ovládací prvky	Případy
Prázdná buňka	<b>N = 89,375</b>	<b>N = 4610</b>
<b><u>Sociodemografické charakteristiky:</u></b>		
Věk v letech		
<b>Průměr (SD)</b>	38,9 (9,5)	39,3 (9,0)
<b>Medián (IQR)</b>	42 [34–46]	42 [35–46]
<b>15–24 let</b>	11 352 (12,7)	473 (10,2)
<b>25–34 let</b>	11 204 (12,5)	644 (14,0)
<b>35–44 let</b>	35 028 (39,2)	1840 (39,9)
<b>45–50 let</b>	31 791 (35,6)	1653 (35,9)
<b>Solidární doplňkové zdravotní pojištění (C2S)</b>	14 750 (16,5)	998 (21,6)
Kraj bydliště		
<b>Pařížská oblast</b>	13 941 (15,6)	717 (15,6)
<b>Severozápadní</b>	16 826 (18,8)	844 (18,3)
<b>Sever-severovýchod</b>	23 192 (25,9)	1206 (26,2)
<b>Jihovýchodní</b>	19 074 (21,3)	1004 (21,8)
<b>Jihozápadní</b>	13 693 (15,3)	704 (15,3)

Prázdná buňka	Ovládací prvky	Případy
Prázdná buňka	<b>N = 89,375</b>	<b>N = 4610</b>
<b>Zámořská oddělení</b>	2649 (3,0)	135 (2,9)
Velikost obce bydliště		
<b>≤ 50 000 obyvatel</b>	70 246 (78,6)	3651 (79,2)
<b>&gt; 50 000 obyvatel</b>	19 122 (21,4)	958 (20,8)
Míra sociální deprivace obce bydliště		
<b>Nízký</b>	47 918 (53,6)	2511 (54,5)
<b>Vysoký</b>	41 457 (46,4)	2099 (45,5)
<b><u>Užívání antikoncepce<sup>±</sup></u></b>		
<b>Hormonální antikoncepce s výjimkou nitroděložního tělíska</b>	17 040 (19,1)	899 (19,5)
<b>Hormonální nitroděložní tělísko (IUD)</b>	8494 (9,5)	633 (13,7)
<b>Nehormonální IUD</b>	3097 (3,5)	268 (5,8)
<b>Žádná nebo jiná nehormonální antikoncepce</b>	60 744 (68,0)	2810 (61,0)
<b><u>Indikátory využití ve zdravotnictví</u></b>		
Počet ambulantních návštěv praktického lékaře v letech 2018–2019		
<b>0</b>	9906 (11,1)	369 (8,0)
<b>1 až 2</b>	15 005 (16,8)	538 (11,7)
<b>3 až 5</b>	21 887 (24,5)	894 (19,4)
<b>6 až 10</b>	22 967 (25,7)	1296 (28,1)
<b>11 nebo vyšší</b>	19 610 (21,9)	1513 (32,8)
Number of outpatient visits to a specialist in gynaecology in 2018–2019		
<b>0</b>	49,826 (55,8)	1980 (42,9)

Prázdná buňka	Ovládací prvky	Případy
Prázdná buňka	<b>N = 89,375</b>	<b>N = 4610</b>
<b>1–2</b>	25,347 (28.4)	1558 (33.8)
<b>3 or higher</b>	6054 (6.7)	606 (13.2)
<b>Pregnancy during the period 2018–2019</b>	8148 (9.1)	466 (10.1)
Number of hospital stays** in 2018–2019		
<b>0</b>	72,990 (81.7)	3189 (69.2)
<b>1 to 2</b>	14,532 (16.3)	1183 (25.7)
<b>3 or higher</b>	1853 (2.0)	238 (5.1)
<b><u>Comorbidity.</u></b>		
Disorders related to		
<b>Alcohol consumption</b>	1028 (1.2)	58 (1.3)
<b>Tobacco smoking</b>	6018 (6.7)	374 (8.1)
<b>Obesity</b>	2571 (2.9)	282 (6.1)
<b>Diabetes</b>	1337 (1.5)	117 (2.5)
<b>Hypertension</b>	4214 (4.7)	332 (7.2)
<b>Cardiovascular disease</b>	750 (0.8)	63 (1.4)
<b>Chronic respiratory disease</b>	3137 (3.5)	208 (4.5)
<b>Mental disorder</b>	10,074 (11.3)	713 (15.5)
<b>Cancer</b>	1623 (1.8)	217 (4.7)
<b>Auto-immune disorder</b>	1711 (1.9)	115 (2.5)
<b>Anaemia</b>	1226 (1.4)	389 (8.4)
<b>Genital tract disorder</b>	3438 (3.8)	640 (13.9)
<b>History of heavy menstrual bleeding in the preceding 5 years</b>	493 (0.6)	224 (4.9)
<b><u>Recent SARS-CoV-2 infection</u></b>		

Prázdná buňka	Ovládací prvky	Případy
Prázdná buňka	<b>N = 89,375</b>	<b>N = 4610</b>
<b>History of SARS-CoV-2 infection in the preceding 2 months</b>	5167 (5.8)	298 (6.5)

Numbers are n (%) unless stated otherwise.

SD: Standard Deviation; IQR: Inter Quartile Range.

\*

In spite of matching, age, region, deprivation index and contraception use were slightly unbalanced due to heterogeneous numbers of controls by case (eFigure 1).

\*\*

Excluding hospital stays for obstetrical reasons.

### 3.3. Characteristics of cases' hospital stay

Most cases (70.8% of unvaccinated cases and 78.3% of vaccinated cases) did not stay at hospital overnight (eTable 4), while 6.0% and 2.5%, respectively, spent three or more nights in hospital. Among the cases, 27.8% of the unvaccinated and 18.2% of the vaccinated women were admitted to the emergency department, and 0.7% and 0.2%, respectively, to an intensive care unit. Two women died within the 30 days following their hospital admission, one unvaccinated (a 42 years old woman with traumatic uterine injuries and septic shock) and one vaccinated (a 28 years old woman diagnosed with a colorectal cancer).

### 3.4. Association between COVID-19 vaccination and hospital care for heavy menstrual bleeding

At the index date, cases were slightly more frequently vaccinated against COVID-19 than controls (71.2% *versus* 70.3%), and among those vaccinated the last vaccine received was more frequently a dose of primary vaccination (67.6% *versus* 65.9%) and less frequently a booster dose (32.4% *versus* 34.1%) (eTable 5). For both

cases and controls, the last vaccine received was almost exclusively an mRNA vaccine (Comirnaty: 75.9% and 74.9%; Spikevax: 23.8% and 24.8%, respectively), administered 104 days earlier in median for both. Cases had more frequently than controls received their last dose in the preceding 1 to 3 months (20.4% *versus* 18.9%) or 6 to 9 months (10.2% *versus* 9.7%).

In multivariable analysis, the risk of hospital care for heavy menstrual bleeding was higher in women who had received a last dose of vaccine (either primary vaccination or booster dose) in the preceding 1 to 3 months than in those unvaccinated (adjusted OR, 1.15 [95% CI, 1.04–1.28]), while the risk did not differ for women whose last vaccine dose was administered in the preceding month (OR, 0.97 [95% CI, 0.86–1.09] or beyond 3 months earlier (OR ranging from 1.02 to 1.11) (Table 2). Similar results were observed when considering women whose last dose received was a dose of primary vaccination, among whom the risk of hospital care for heavy menstrual bleeding was increased between 1 and 3 months after this vaccination (OR, 1.20 [95% CI, 1.07–1.35]), but not within one month (OR, 0.99 [95% CI, 0.87–1.12]) nor beyond 3 months after vaccination (OR ranging from 1.00 to 1.10). In contrast, the risk of hospital care for heavy menstrual bleeding after a booster dose did not differ from that of unvaccinated women, regardless of the time since last injection (OR ranging from 0.93 to 1.07).

Table 2. Association between hospital care for heavy menstrual bleeding and time since the last COVID-19 vaccine injection, overall and according to the type of last vaccination.

Empty Cell	Controls (N = 89,375)	Cases (N = 4610)	Crude OR [95% CI]	Adjusted <sup>±</sup> OR [95% CI]
<u>Overall</u>				
<b>Unvaccinated</b>	26,571 (29.7%)	1326 (28.8%)	1.0 [reference]	1.0 [reference]
<b>Vaccinated (62,804 controls / 3284 cases)</b>				

Empty Cell	Controls (N = 89,375)	Cases (N = 4610)	Crude OR [95% CI]	Adjusted <sup>‡</sup> OR [95% CI]
<b>Last injection within ≤1 month</b>	11,273 (12.6%)	539 (11.7%)	0.92 [0.83– 1.03]	0.97 [0.86– 1.09]
<b>Last injection within 1– 3 months</b>	16,859 (18.9%)	940 (20.4%)	1.11 [1.00– 1.22]	1.15 [1.04– 1.28]
<b>Last injection within 3– 6 months</b>	22,506 (25.2%)	1152 (25.0%)	0.99 [0.90– 1.09]	1.02 [0.92– 1.13]
<b>Last injection within 6– 9 months</b>	8643 (9.7%)	472 (10.2%)	1.10 [0.96– 1.25]	1.11 [0.97– 1.27]
<b>Last injection within &gt;9 months</b>	3523 (3.9%)	181 (3.9%)	1.06 [0.88– 1.26]	1.05 [0.88– 1.27]

According to the type of last vaccination

<b>Unvaccinated</b>	26,571 (29.7%)	1326 (28.8%)	1.0 [reference]	1.0 [reference]
---------------------	-------------------	-----------------	--------------------	--------------------

Vaccinated with a primary vaccination as last vaccination (41,405 controls / 2219 cases)

<b>Last injection within ≤1 month</b>	8536 (9.6%)	415 (9.0%)	0.96 [0.85– 1.08]	0.99 [0.87– 1.12]
<b>Last injection within 1– 3 months</b>	10,704 (12.0%)	617 (13.4%)	1.17 [1.04– 1.31]	1.20 [1.07– 1.35]
<b>Last injection within 3– 6 months</b>	13,543 (15.2%)	715 (15.5%)	1.03 [0.92– 1.15]	1.05 [0.93– 1.18]
<b>Last injection within 6– 9 months</b>	5099 (5.7%)	291 (6.3%)	1.12 [0.96– 1.29]	1.10 [0.94– 1.28]
<b>Last injection within &gt;9 months</b>	3523 (3.9%)	181 (3.9%)	0.98 [0.82– 1.18]	1.00 [0.83– 1.21]

Vaccinated with a booster vaccination as last vaccination (21,399 controls / 1065 cases)

<b>Last injection within ≤1 month</b>	2737 (3.1%)	124 (2.7%)	0.86 [0.70– 1.06]	0.93 [0.75– 1.16]
<b>Last injection within 1– 3 months</b>	6155 (6.9%)	323 (7.0%)	1.02 [0.88– 1.19]	1.07 [0.92– 1.26]
<b>Last injection within 3– 6 months</b>	8963 (10.0%)	437 (9.5%)	0.89 [0.78– 1.03]	0.94 [0.81– 1.09]

Empty Cell	Controls (N = 89,375)	Cases (N = 4610)	Crude OR [95% CI]	Adjusted <sup>‡</sup> OR [95% CI]
<b>Last injection within 6–9 months</b>	3544 (4.0%)	181 (3.9%)	0.94 [0.77–1.16]	1.05 [0.85–1.30]
<b>Last injection within &gt;9 months</b>	0	0	–	–

OR: Odds-Ratio; CI: Confidence Interval.

\*

Conditional logistic regression adjusted for sociodemographic characteristics, healthcare use indicators, comorbidity and recent SARS-CoV-2 infection.

The risk of heavy menstrual bleeding between 1 and 3 months after primary vaccination was similar in women aged 15 to 34 years (OR, 1.22 [95% CI, 0.96–1.55]) and those aged 35 to 50 years (OR, 1.20 [95% CI, 1.05–1.38]) ([Table 3](#) and [eTable 6](#)). In contrast, while the association was marked among women residing in the most deprived municipalities (OR, 1.28 [95% CI, 1.07–1.52], [eTable 7](#)) and among those who were not using hormonal contraception (OR, 1.28 [95% CI, 1.11–1.48], [eTable 8](#)), no significant association was found in women residing in municipalities with a low deprivation index (OR, 1.15 [95% CI, 0.98–1.35]) and those using hormonal contraception (OR, 1.02 [95% CI, 0.82–1.27]).

Table 3. Association between hospital care for heavy menstrual bleeding and time since last COVID-19 vaccination<sup>¶</sup> by age, social deprivation index and use of hormonal contraception.\*

*¶ For the sake of clarity, only results for primary vaccination as last COVID-19 vaccination are reported in this table. Complete results including those for booster vaccination as last COVID-19 vaccination are presented as supplementary material (eTables 6-8).*

Empty Cell	Controls	Cases	Crude OR [95% CI]	Adjusted <sup>‡</sup> OR [95% CI]
------------	----------	-------	----------------------	--------------------------------------



Empty Cell	Controls	Cases	Crude OR [95% CI]	Adjusted* OR [95% CI]
<b>By age</b>				
<u>15–34 years</u> (22,556 controls / 1117 cases)				
<b>Unvaccinated</b>	7507 (33.3%)	374 (33.5%)	1.0 [reference]	1.0 [reference]
Vaccinated with a primary vaccination as last vaccination				
<b>Last injection within ≤1 month</b>	2031 (9.0%)	97 (8.7%)	0.99 [0.77–1.26]	1.07 [0.83–1.39]
<b>Last injection within 1–3 months</b>	2416 (10.7%)	139 (12.4%)	1.15 [0.92–1.45]	1.22 [0.96–1.55]
<b>Last injection within 3–6 months</b>	3391 (15.0%)	166 (14.9%)	0.94 [0.75–1.18]	0.97 [0.77–1.22]
<b>Last injection within 6–9 months</b>	1708 (7.6%)	95 (8.5%)	1.08 [0.83–1.41]	1.07 [0.81–1.42]
<b>Last injection within &gt;9 months</b>	1148 (5.1%)	50 (4.5%)	0.84 [0.59–1.19]	0.87 [0.60–1.26]
<u>35–50 years</u> (66,819 controls / 3493 cases)				
<b>Unvaccinated</b>	19,064 (28.5%)	952 (27.3%)	1.0 [reference]	1.0 [reference]
Vaccinated with a primary vaccination as last vaccination				
<b>Last injection within ≤1 month</b>	6505 (9.7%)	318 (9.1%)	0.95 [0.82–1.09]	0.97 [0.84–1.12]
<b>Last injection within 1–3 months</b>	8288 (12.4%)	478 (13.7%)	1.18 [1.03–1.34]	1.20 [1.05–1.38]
<b>Last injection within 3–6 months</b>	10,152 (15.2%)	549 (15.7%)	1.06 [0.93–1.21]	1.08 [0.94–1.23]
<b>Last injection within 6–9 months</b>	3391 (5.1%)	196 (5.6%)	1.12 [0.94–1.34]	1.11 [0.92–1.34]
<b>Last injection within &gt;9 months</b>	2375 (3.6%)	131 (3.8%)	1.04 [0.84–1.29]	1.06 [0.85–1.32]
<b>By social deprivation index</b>				
<u>Low social deprivation index</u> (47,918 controls / 2511 cases)				

Empty Cell			<b>Crude OR [95% CI]</b>	<b>Adjusted<sup>‡</sup> OR [95% CI]</b>
	<b>Controls</b>	<b>Cases</b>		
<b>Unvaccinated</b>	13,247 (27.6%)	683 (27.2%)	1.0 [reference]	1.0 [reference]
Vaccinated with a primary vaccination as last vaccination				
<b>Last injection within ≤1 month</b>	4598 (9.6%)	223 (8.9%)	0.92 [0.77– 1.08]	0.94 [0.79– 1.12]
<b>Last injection within 1– 3 months</b>	5859 (12.2%)	333 (13.3%)	1.10 [0.94– 1.29]	1.15 [0.98– 1.35]
<b>Last injection within 3– 6 months</b>	7488 (15.6%)	407 (16.2%)	1.03 [0.89– 1.20]	1.07 [0.91– 1.25]
<b>Last injection within 6– 9 months</b>	2957 (6.2%)	186 (7.4%)	1.21 [1.00– 1.47]	1.24 [1.02– 1.51]
<b>Last injection within &gt;9 months</b>	2046 (4.3%)	101 (4.0%)	0.92 [0.72– 1.18]	0.94 [0.73– 1.21]
<u>High social deprivation index (41,457 controls / 2099 cases)</u>				
<b>Unvaccinated</b>	13,324 (32.1%)	643 (30.6%)	1.0 [reference]	1.0 [reference]
Vaccinated with a primary vaccination as last vaccination				
<b>Last injection within ≤1 month</b>	3938 (9.5%)	192 (9.1%)	1.01 [0.84– 1.21]	1.05 [0.87– 1.26]
<b>Last injection within 1– 3 months</b>	4845 (11.7%)	284 (13.5%)	1.25 [1.06– 1.48]	1.28 [1.07– 1.52]
<b>Last injection within 3– 6 months</b>	6055 (14.6%)	308 (14.7%)	1.03 [0.87– 1.22]	1.03 [0.86– 1.23]
<b>Last injection within 6– 9 months</b>	2142 (5.2%)	105 (5.0%)	0.97 [0.77– 1.23]	0.93 [0.73– 1.18]
<b>Last injection within &gt;9 months</b>	1477 (3.6%)	80 (3.8%)	1.06 [0.81– 1.39]	1.09 [0.82– 1.44]
Empty Cell				
	<b>Controls</b>	<b>Cases</b>	<b>Crude OR [95% CI]</b>	<b>Adjusted<sup>‡</sup> OR [95% CI]</b>
<b>By hormonal contraception use</b>				
<u>No hormonal contraception (63,841 controls / 3078 cases)</u>				

Empty Cell	Controls	Cases	Crude OR [95% CI]	Adjusted* OR [95% CI]
<b>Unvaccinated</b>	20,626 (32.3%)	923 (30.0%)	1.0 [reference]	1.0 [reference]
Vaccinated with a primary vaccination as last vaccination				
<b>Last injection within ≤1 month</b>	5760 (9.0%)	276 (9.0%)	1.07 [0.92– 1.24]	1.05 [0.90– 1.22]
<b>Last injection within 1– 3 months</b>	7356 (11.5%)	410 (13.3%)	1.30 [1.13– 1.49]	1.28 [1.11– 1.48]
<b>Last injection within 3– 6 months</b>	9252 (14.5%)	467 (15.2%)	1.15 [1.00– 1.32]	1.11 [0.96– 1.28]
<b>Last injection within 6– 9 months</b>	3683 (5.8%)	202 (6.6%)	1.23 [1.03– 1.46]	1.17 [0.98– 1.40]
<b>Last injection within &gt;9 months</b>	2632 (4.1%)	124 (4.0%)	1.05 [0.84– 1.31]	1.02 [0.81– 1.28]
<u>Hormonal contraception</u> (25,534 controls / 1532 cases)				
<b>Unvaccinated</b>	5945 (23.3%)	403 (26.3%)	1.0 [reference]	1.0 [reference]
Vaccinated with a primary vaccination as last vaccination				
<b>Last injection within ≤1 month</b>	2776 (10.9%)	139 (9.1%)	0.75 [0.60– 0.93]	0.87 [0.70– 1.10]
<b>Last injection within 1– 3 months</b>	3348 (13.1%)	207 (13.5%)	0.90 [0.73– 1.11]	1.02 [0.82– 1.27]
<b>Last injection within 3– 6 months</b>	4291 (16.8%)	248 (16.2%)	0.78 [0.64– 0.96]	0.90 [0.72– 1.12]
<b>Last injection within 6– 9 months</b>	1416 (5.5%)	89 (5.8%)	0.85 [0.65– 1.11]	0.93 [0.69– 1.25]
<b>Last injection within &gt;9 months</b>	891 (3.5%)	57 (3.7%)	0.80 [0.57– 1.12]	0.94 [0.66– 1.34]

OR: Odds-Ratio; CI: Confidence Interval.

\*

Conditional logistic regression adjusted for sociodemographic characteristics, healthcare use indicators, comorbidity and recent SARS-CoV-2 infection.

Sensitivity analyses did not substantially alter the associations between hospital care for heavy menstrual bleeding and primary vaccination in the preceding 1 to 3 months ([Table 4](#)). The e-value was 1.69, with a lower bound of the 95% confidence interval at 1.34.

**Table 4. Association between hospital care for heavy menstrual bleeding and primary vaccination as last vaccination in the preceding 1–3 months: Sensitivity analyses.**

Empty Cell	Controls	Cases	Crude OR [95% CI]	Adjusted <sup>‡</sup> OR [95% CI]
<b>Restriction of the study population</b>				
<u>Exclusion of women aged 15–17 years (86,207 controls / 4484 cases)</u>				
<b>Unvaccinated</b>	25,362 (29.4%)	1275 (28.4%)	1.0 [reference]	1.0 [reference]
<b>Primary vaccination as last vaccination within 1–3 months</b>	10,356 (12.0%)	600 (13.4%)	1.17 [1.04– 1.31]	1.20 [1.07– 1.36]
<u>Exclusion of C2S beneficiaries (59,123 controls / 3611 cases)</u>				
<b>Unvaccinated</b>	15,375 (26.0%)	911 (25.2%)	1.0 [reference]	1.0 [reference]
<b>Primary vaccination as last vaccination within 1–3 months</b>	7575 (12.8%)	515 (14.3%)	1.19 [1.04– 1.36]	1.18 [1.03– 1.35]
<u>Exclusion of women with history of SARS-CoV-2 infection in the 2 months before index date (79,390 controls / 4312 cases)</u>				
<b>Unvaccinated</b>	24,242 (30.5%)	1247 (28.9%)	1.0 [reference]	1.0 [reference]
<b>Primary vaccination as last vaccination within 1–3 months</b>	10,037 (12.6%)	601 (13.9%)	1.19 [1.06– 1.34]	1.22 [1.08– 1.38]
<b>Restriction of cases' definition criteria</b>				
<u>Restriction to the most specific ICD-10 codes of heavy menstrual bleeding (75,896 controls / 3921 cases)</u>				
<b>Unvaccinated</b>	22,381 (29.5%)	1137 (29.0%)	1.0 [reference]	1.0 [reference]

Empty Cell	Controls	Cases	Crude OR [95% CI]	Adjusted* OR [95% CI]
<b>Primary vaccination as last vaccination within 1–3 months</b>	9129 (12.0%)	534 (13.6%)	1.17 [1.03– 1.32]	1.19 [1.05– 1.35]
<u>Exclusion of cases with a history of heavy menstrual bleeding diagnosis in the preceding year (88,576 controls / 4571 cases)</u>				
<b>Unvaccinated</b>	26,301 (29.7%)	1308 (28.6%)	1.0 [reference]	1.0 [reference]
<b>Primary vaccination as last vaccination within 1–3 months</b>	10,608 (12.0%)	614 (13.4%)	1.18 [1.05– 1.32]	1.21 [1.07– 1.36]
<u>Exclusion of cases with an identified cause of heavy menstrual bleeding (55,372 controls / 3067 cases)</u>				
<b>Unvaccinated</b>	16,497 (29.8%)	870 (28.4%)	1.0 [reference]	1.0 [reference]
<b>Primary vaccination as last vaccination within 1–3 months</b>	6478 (11.7%)	407 (13.3%)	1.21 [1.05– 1.40]	1.24 [1.07– 1.42]

OR: Odds-Ratio; CI: Confidence Interval.

\*

Conditional logistic regression adjusted for sociodemographic characteristics, healthcare use indicators, comorbidity and recent SARS-Cov-2 infection.

Assuming a causal relationship, the estimated number of cases attributable to primary vaccination in France between May 12, 2021 and August 31, 2022 was 103 [54–196], corresponding to a rate of 7.9 [4.1–15.0] cases per million vaccinated women among the total 13,054,285 women aged 15 to 50 years vaccinated overall.

#### 4. Discussion

In this case-control study based on data from the whole population of women aged 15–50 years in France, we identified a moderately increased risk (+20%) of heavy menstrual bleeding requiring hospital

care (mainly short, non-overnight hospital stays which did not require transfusion or intensive care) within 1 to 3 months after primary vaccination with a COVID-19 mRNA vaccine. It is estimated that this increased risk translated into approximately 100 excess cases at the scale of the 13 million women vaccinated in France between May 2021 and August 2022. In contrast, no increased risk was identified beyond 3 months after primary vaccination nor following booster vaccination.

Post-vaccination menstrual disorders have been reported with other vaccinations [[25], [26], [27]]. While the mechanism is not fully understood, different hypotheses involving the hypothalamic-pituitary-ovarian axis have been proposed [28,29]. Besides, immune changes are known to be implicated in some menstrual disturbances including heavy menstrual bleeding [30]. Immune-mediated vaccine-induced thrombocytopenia has also been proposed as a hypothesis [31], although thrombocytopenia was less frequently reported for mRNA-based compared to adenoviral-based vaccines [32].

Our findings are consistent with most of previous published studies suggesting a relatively modest association between COVID-19 vaccination and heavy menstrual bleeding, with a spontaneously reversible effect [[3], [4], [5],9,13]. However, two large studies did not find any association between COVID-19 vaccination and heavy menstrual bleeding [2,6]. The discrepancy between our findings and those of these two studies may result from methodological differences. In the Swedish study by Ljung *et al* [2], which did not provide evidence for increased healthcare contacts for menstrual bleeding disorders after vaccination based on Swedish general population registers, the risk period considered began very early (as early as 8 days) after vaccination, which may have masked a possible increase in risk occurring somewhat later. In contrast, in our study the risk was increased in the second and third months after vaccination, but not in the first month, probably reflecting the delay between the onset of symptoms and their management in hospital. Furthermore, >99% of menstrual bleeding disorders in the Swedish

study were from specialist outpatient care, for which the information available did not make it possible to distinguish between visits motivated by a disorder appeared after COVID-19 vaccination and those scheduled for a longer time for an older problem, which may have led to underestimate a potential increase in risk. In our study, only cases requiring hospitalization were considered. Since time to care is probably shorter for these severe cases than for outpatients, the risk underestimation may be less acute. In the study by Alvergne *et al* [6], the delay since COVID-19 vaccination was not accounted for, and menstrual bleeding disorders were self-reported, which may have led to misclassification.

The validity of cases identified based on hospital diagnoses is supported by our finding of an increased risk limited to women not using hormonal contraception, *i.e.* those with spontaneous menstrual periods rather than withdrawal bleeding, as well as the robustness of the results to variations in case definition. However, considering only cases identified at hospital also has important consequences for the interpretation of the results. First, this implies that while the most severe cases were included, those for which an early outpatient management allowed avoiding hospitalization were not accounted for, suggesting that the overall frequency of heavy menstrual bleeding after COVID-19 vaccination is likely to be underestimated. In addition, restriction to cases identified at hospital may at least partly explain the absence of association observed among women residing in the least socioeconomically disadvantaged areas, among whom any problems of heavy menstrual bleeding may more likely be managed on an outpatient basis without the need for hospitalization.

This nationwide study benefited from the quality and comprehensiveness of the French National Health Data System. This allowed considering all cases of heavy menstrual bleeding managed at hospital which occurred throughout France during the 15-month period between May 2021 and August 2022, *i.e.* when most people got vaccinated against COVID-19. Furthermore, the completeness of the information available regarding COVID-19

vaccination allowed an accurate identification of the type of vaccination (*i.e.*, primary vaccination or booster dose) and of its timing, both for cases and controls.

Despite these strengths, it should be noted that the magnitude of the association between COVID-19 vaccination and heavy menstrual bleeding estimated in this study should be interpreted with caution. First, identifying diagnosis of heavy menstrual bleeding based on ICD-10 codes may have led to potential misclassification, and besides, we could not ensure that women included as controls were free of heavy menstrual bleeding if they were managed exclusively as outpatients; both issues may have led to a reduction in the contrast between cases and controls, resulting in a potential underestimation of the association. Furthermore, residual confounding cannot be definitely excluded, although we limited this risk by using adapted study design and statistical methods. Indeed, case-control matching and multivariable modelling allowed accounting for differences in measurable individual determinants of healthcare access and health status including age, socioeconomic characteristics and comorbidities. In addition, sensitivity analyses attested of the robustness of the results when excluding the youngest women, those most socially disadvantaged or with a recent history of SARS-CoV-2 infection. Nevertheless, since the estimated lower bound of the e-value confidence interval was close to 1, it cannot be fully excluded that unmeasured confounding explains the reported association between COVID-19 vaccination and heavy menstrual bleeding.

In conclusion, this study provides further support for the existence of an increased risk of heavy menstrual bleeding disorders following COVID-19 vaccination with mRNA vaccines. More specifically, it suggests that such an increased risk could occur during the three-month period following primary vaccination. Meanwhile, the results show no increase in the risk of heavy menstrual bleeding following booster doses.



## Funding

---

This research did not receive any specific grant.

## Credit authorship contribution statement

---

**Jérémie Botton:** Psaní – původní návrh, Metodologie, Formální analýza, Konceptualizace. **Marion Bertrand:** Psaní – recenze a editace, Metodika, Formální analýza, Správa dat. **Marie-Joëlle Jabagi:** Psaní – recenze & editace, Metodologie, Konceptualizace. **Lise Duranteau:** Psaní – recenze & editace, Validace, Supervize, Metodika. **Kim Bouillon:** Psaní – recenze a úpravy, validace, konceptualizace. **Jérôme Drouin:** Psaní – recenze a úpravy, Software, Správa dat. **Laura Semenzato:** Psaní – recenze a editace, Metodika, Správa dat, Konceptualizace. **Stéphane Le Vu:** Psaní – recenze & editace, Metodologie. **Alain Weill:** Psaní – recenze & editace, Supervize, Metodika, Konceptualizace. **Mahmoud Zureik:** Psaní – recenze & editace, supervize, metodika, konceptualizace. **Rosemary Dray-Spira:** Psaní – recenze & editace, Validace, Supervize, Metodologie, Konceptualizace.

## Prohlášení o konkurenčním zájmu

---

Autoři prohlašují, že nemají žádné známé konkurenční finanční zájmy nebo osobní vztahy, které by se mohly zdát ovlivnit práci uvedenou v tomto článku.

**Prohlášení o střetu zájmů.** Žádný.

## Dodatek A . Doplňující údaje

---

 [Stáhnout: Stáhnout dokument Word \(75 kB\)](#)

Doplňkový materiál

## Dostupnost dat

---

Autoři nemají oprávnění sdílet data.

## References

---

1. [2]

R. Ljung, Y. Xu, A. Sundström, *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), Article e074778, [10.1136/bmj-2023-074778](https://doi.org/10.1136/bmj-2023-074778)<sup>↗</sup>  
[Google Scholar](#)<sup>↗</sup>

2. [3]

I.H. Caspersen, L.K. Juvet, B. Feiring, *et al.*

Menstrual disturbances in 12- to 15-year-old girls after one dose of COVID-19 Comirnaty vaccine: population-based cohort study in Norway

Vaccine, 41 (2) (2023), pp. 614-620,  
[10.1016/j.vaccine.2022.11.068](https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2022.11.068)<sup>↗</sup>

 [View PDF](#) [View article](#) [View in Scopus](#)<sup>↗</sup> [Google Scholar](#)<sup>↗</sup>

3. [4]

L. Trogstad, I. Laake, A.H. Robertson, *et al.*

Heavy bleeding and other menstrual disturbances in young women after COVID-19 vaccination

Vaccine, 41 (36) (2023), pp. 5271-5282,  
[10.1016/j.vaccine.2023.06.088](https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2023.06.088)<sup>↗</sup>

 [View PDF](#) [View article](#) [View in Scopus](#)<sup>↗</sup> [Google Scholar](#)<sup>↗</sup>

4. [5]

B.G. Darney, E.R. Boniface, A. Van Lamsweerde, *et al.*

Impact of coronavirus disease 2019 (COVID-19) vaccination on menstrual bleeding quantity: an observational cohort study

BJOG An Int J Obstet Gynaecol, 130 (7) (2023), pp. 803-812,  
[10.1111/1471-0528.17471](https://doi.org/10.1111/1471-0528.17471)<sup>↗</sup>

5. [6]

A. Alvergne, G. Kountourides, M.A. Argentieri, *et al.*

A retrospective case-control study on menstrual cycle changes following COVID-19 vaccination and disease

iSci, 26 (4) (2023), Article 106401, [10.1016/j.isci.2023.106401](https://doi.org/10.1016/j.isci.2023.106401)<sup>↗</sup>

6. [7]

J.A. Maybin, M. Watters, B. Rowley, C.A. Walker, G.C. Sharp, A. Alvergne

COVID-19 and abnormal uterine bleeding: potential associations and mechanisms

Clin Sci, 138 (4) (2024), pp. 153-171, [10.1042/CS20220280](https://doi.org/10.1042/CS20220280)<sup>↗</sup>

7. [8]

N. Brooks, S.A. Irving, T.L. Kauffman, *et al.*

Abnormal uterine bleeding diagnoses and care following COVID-19 vaccination

Am J Obstet Gynecol, 230 (5) (2024), pp. 540.e1-540.e13, [10.1016/j.ajog.2024.01.006](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2024.01.006)<sup>↗</sup>

8. [9]

O.E. Santangelo, S. Provenzano, D. Grigis, C. Ferrara, F. Cedrone, A. Firenze

Menstrual changes after COVID-19 vaccine administration: a systematic review

Eur Rev Med Pharmacol Sci, 27 (24) (2023), pp. 11664-11671, [10.26355/eurrev\\_202312\\_34604](https://doi.org/10.26355/eurrev_202312_34604)<sup>↗</sup>

9. [10]  
J.W. Duijster, M.E. Schoep, T.E. Nieboer, R. Jajou, A. Kant, F. van Hunsel  
Menstrual abnormalities after COVID-19 vaccination in the Netherlands: a description of spontaneous and longitudinal patient-reported data  
Br J Clin Pharmacol, 89 (10) (2023), pp. 3126-3138, [10.1111/bcp.15799](https://doi.org/10.1111/bcp.15799)
10. [11]  
V.R. Smaardijk, R. Jajou, A. Kant, F.P.A.M. van Hunsel  
Menstrual disorders following COVID-19 vaccination: a review using a systematic search  
Front Drug Saf Regul, 4 (January) (2024), pp. 1-10, [10.3389/fdsfr.2024.1338466](https://doi.org/10.3389/fdsfr.2024.1338466)  
[Google Scholar](#)
11. [12]  
G. Issakov, Y. Tzur, T. Friedman, T. Tzur  
Abnormal uterine bleeding among COVID-19 vaccinated and recovered women: a National Survey  
Reprod Sci, 30 (2023), pp. 713-721, [10.1007/s43032-022-01062-2](https://doi.org/10.1007/s43032-022-01062-2)
12. [13]  
K. Blix, I. Laake, L. Juvet, *et al.*  
Unexpected vaginal bleeding and COVID-19 vaccination in nonmenstruating women  
Sci Adv, 9(38):eadg1391 (2023), [10.1126/SCIADV.ADG1391/SUPPL\\_FILE/SCIADV.ADG1391\\_S1.M.PDF](https://doi.org/10.1126/SCIADV.ADG1391/SUPPL_FILE/SCIADV.ADG1391_S1.M.PDF)  
[Google Scholar](#)

13. [14]

L. Semenzato, J. Botton, J. Drouin, *et al.*

Characteristics associated with the residual risk of severe COVID-19 after a complete vaccination schedule: a cohort study of 28 million people in France

Lancet Reg Heal - Eur, 19 (2022), Article 100441, [10.1016/j.lanepe.2022.100441](https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2022.100441)<sup>↗</sup>

14. [15]

J. Botton, M.J. Jabagi, M. Bertrand, *et al.*

Risk for myocardial infarction, stroke, and pulmonary embolism following COVID-19 vaccines in adults younger than 75 years in France

Ann Intern Med, 175 (9) (2022), pp. 1250-1257, [10.7326/M22-0988](https://doi.org/10.7326/M22-0988)<sup>↗</sup>

15. [16]

M.-J. Jabagi, M. Bertrand, J. Botton, *et al.*

Stroke, myocardial infarction, and pulmonary embolism after bivalent booster

N Engl J Med (Published online March 29, 2023), [10.1056/NEJMc2302134](https://doi.org/10.1056/NEJMc2302134)<sup>↗</sup>  
[Google Scholar](#)<sup>↗</sup>

16. [17]

S. Le Vu, M. Bertrand, M.J. Jabagi, *et al.*

Age and sex-specific risks of myocarditis and pericarditis following Covid-19 messenger RNA vaccines

Nat Commun, 13 (1) (2022), [10.1038/S41467-022-31401-5](https://doi.org/10.1038/S41467-022-31401-5)<sup>↗</sup>  
[Google Scholar](#)<sup>↗</sup>

17. [18]

P. Tuppin, J. Rudant, P. Constantinou, *et al.*

Value of a national administrative database to guide public decisions: From the système national d'information interrégimes de l'Assurance Maladie (SNIIRAM) to the système national des données de santé (SNDS) in France

Rev Epidemiol Sante Publique, 65 (Suppl. 4) (2017), pp. S149-S167, [10.1016/J.RESPE.2017.05.004](https://doi.org/10.1016/J.RESPE.2017.05.004)<sup>↗</sup>

18. [20]

G. Rey, E. Jougl, A. Fouillet, D. Hémon

Ecological association between a deprivation index and mortality in France over the period 1997–2001: variations with spatial scale, degree of urbanicity, age, gender and cause of death

BMC Public Health, 9 (1) (2009), p. 33, [10.1186/1471-2458-9-33](https://doi.org/10.1186/1471-2458-9-33)<sup>↗</sup>

19. [21]

K.J. Rothman

Six persistent research misconceptions

J Gen Intern Med, 29 (7) (2014), pp. 1060-1064, [10.1007/s11606-013-2755-z](https://doi.org/10.1007/s11606-013-2755-z)<sup>↗</sup>

20. [22]

S. Haneuse, T.J. Vanderweele, D. Arterburn

Using the E-value to assess the potential effect of unmeasured confounding in observational studies

(Published online 2019), [10.1001/jama.2018.21554](https://doi.org/10.1001/jama.2018.21554)<sup>↗</sup>  
[Google Scholar](#)<sup>↗</sup>

21. [23]

S.S. Coughlin, J. Benichou, D.L. Weed

Attributable risk estimation in case-control studies

Epidemiol Rev, 16 (1) (1994), pp. 51-64,

[10.1093/oxfordjournals.epirev.a036144](https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.epirev.a036144)<sup>↗</sup>

22. [24]

S. Greenland

Variance estimators for attributable fraction estimates consistent in both large strata and sparse data

Stat Med, 6 (6) (1987), pp. 701-708, [10.1002/sim.4780060607](https://doi.org/10.1002/sim.4780060607)<sup>↗</sup>

23. [25]

S. Suzuki, A. Hosono

No association between HPV vaccine and reported post-vaccination symptoms in Japanese young women: results of the Nagoya study

Papillomavirus Res, 5 (2018), pp. 96-103,

[10.1016/j.pvr.2018.02.002](https://doi.org/10.1016/j.pvr.2018.02.002)<sup>↗</sup>

24. [26]

L. Gong, H. Ji, huan, Tang X wen, Pan L yun, Chen X, Jia Y tao.

Human papillomavirus vaccine-associated premature ovarian insufficiency and related adverse events: data mining of vaccine adverse event reporting system

Sci Rep, 10 (1) (2020), pp. 1-8, [10.1038/s41598-020-67668-1](https://doi.org/10.1038/s41598-020-67668-1)<sup>↗</sup>

25. [27]

T. Shingu, T. Uchida, M. Nishi, *et al.*

Menstrual abnormalities after hepatitis B vaccine

Kurume Med J, 29 (3) (1983), pp. 123-125,

[10.2739/KURUMEMEDJ.29.123](https://doi.org/10.2739/KURUMEMEDJ.29.123)<sup>↗</sup>

[Google Scholar](#)<sup>↗</sup>

26. [28]  
M. Nazir, S. Asghar, M.A. Rathore, *et al.*  
  
Menstrual abnormalities after COVID-19 vaccines: a systematic review  
  
Vacunas, 23 (2022), pp. S77-S87,  
[10.1016/J.VACUN.2022.07.001](https://doi.org/10.1016/J.VACUN.2022.07.001)<sup>↗</sup>
27. [29]  
M. Alsalman, F. Alhubail, F. Bin Obaid, *et al.*  
  
Impact of COVID-19 Vaccinations on Menstrual Bleeding.  
*Cureus*. Published online October 20  
  
(2023), [10.7759/cureus.47360](https://doi.org/10.7759/cureus.47360)<sup>↗</sup>  
[Google Scholar](#)<sup>↗</sup>
28. [30]  
M. Berbic, I.S. Fraser  
  
Immunology of normal and abnormal menstruation  
  
Women Health, 9 (4) (2013), pp. 387-395, [10.2217/WHE.13.32](https://doi.org/10.2217/WHE.13.32)<sup>↗</sup>
29. [31]  
C. Perricone, F. Ceccarelli, G. Neshet, *et al.*  
  
Immune thrombocytopenic purpura (ITP) associated with  
vaccinations: a review of reported cases  
  
Immunol Res, 60 (2–3) (2014), pp. 226-235, [10.1007/s12026-014-8597-x](https://doi.org/10.1007/s12026-014-8597-x)<sup>↗</sup>
30. [32]  
A.J. Kanack, A. Padmanabhan  
  
Vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia  
  
Best Pract Res Clin Haematol, 35 (3) (2022), Article 101381,  
[10.1016/j.beha.2022.101381](https://doi.org/10.1016/j.beha.2022.101381)<sup>↗</sup>



