

See discussions, stats, and author profiles for this publication at: <https://www.researchgate.net/publication/383239838>

Eindverslag van het onderzoek naar een mogelijke relatie tussen Covid-19 vaccinaties en oversterfte in Nederland 2021 – 2023

Preprint · August 2024

DOI: 10.13140/RG.2.2.17073.19044

CITATIONS

0

READS

59,075

2 authors:



Ronald Meester

Vrije Universiteit Amsterdam

111 PUBLICATIONS 2,999 CITATIONS

SEE PROFILE



Marc Jacobs

Modelling & Statistics for You

50 PUBLICATIONS 1,112 CITATIONS

SEE PROFILE

Eindverslag van het onderzoek naar een mogelijke relatie tussen Covid-19 vaccinaties en oversterfte in Nederland 2021 - 2023

Juli 2024

Ronald Meester¹ en Marc Jacobs²

¹ Prof. dr. Ronald Meester is hoogleraar Waarschijnlijkheidsrekening aan de Vrije Universiteit in Amsterdam; r.w.j.meester@vu.nl.

² Dr. Marc Jacobs is onafhankelijk datawetenschapper en statistisch consultant; MSJadvies@gmail.com.

“In het verleden kregen veel mensen de vraag, ‘Kunt u bewijzen dat transvetten schadelijk zijn’, waarbij ze gedwongen werden met bewijs op de proppen te komen – wat ze uiteraard niet konden want het duurde tientallen jaren voordat de schade zich openbaarde.”

Nassim Nicholas Taleb in *Antifragiel* (2012).

“During the pandemic, it was emphasised by politicians and the media on a daily basis that every COVID-19 death mattered and every life deserved protection through containment measures and COVID-19 vaccines. In the aftermath of the pandemic, the same morale should apply. Every death needs to be acknowledged and accounted for, irrespective of its origin. Transparency towards potential lethal drivers is warranted.”

Saskia Mostert, Marcel Hoogland, Minke Huibers en Gertjan Kaspers in *Excess mortality across countries in the Western World since the COVID-19 pandemic: ‘Our World in Data’ estimates of January 2020 to December 2022*, *BMJ Public Health* 2024;2:e000282.
doi:10.1136/ bmjph-2023-000282.

“The intuitive mind is a sacred gift and the rational mind is a faithful servant. We have created a society that honors the servant and has forgotten the gift.”

Albert Einstein

Inhoud

- Hoofdstuk 1: Inleiding en verantwoording - 4
- Hoofdstuk 2: Oversterfte in Nederland – een overzicht - 9
- Hoofdstuk 3: Enkele aanwijzingen via gepubliceerde bijwerkingen - 22
- Hoofdstuk 4: Een meta-analyse van de literatuur - 28
- Hoofdstuk 5: Macro-analyses - 55
- Hoofdstuk 6: Analyses op basis van CBS microdata - 68
- Hoofdstuk 7: Betrouwbaarheid van de data - 134
- Hoofdstuk 8: Medische overwegingen - 143
- Hoofdstuk 9: Conclusies en aanbevelingen - 162

Hoofdstuk 1

Inleiding en verantwoording

Voor u ligt het eindverslag van ons onderzoek naar een mogelijke relatie tussen Covid-19 vaccins en de aanhoudende oversterfte in Nederland. Het is weliswaar ons eindverslag, maar dat wil niet zeggen dat alles hiermee is gezegd. Hoewel wij zullen concluderen dat er zeker aanwijzingen zijn die wijzen op een rol van de vaccins bij de huidige oversterfte, is het onmogelijk om binnen de tijd en de financiële middelen die wij tot onze beschikking hadden tot een definitief antwoord te komen, als dat überhaupt al mogelijk zou zijn op dit moment. De situatie is namelijk bijzonder complex.

Daarnaast speelt er nog iets anders mee. Zoals u zult lezen hebben we grote vraagtekens bij de data die ons werden aangeleverd via onder meer het CBS en het RIVM. Zoals we zullen uitleggen zijn er goede argumenten die sterk suggereren dat deze data niet betrouwbaar zijn. Waarom de data onbetrouwbaar zou zijn weten we niet, we stellen het slechts vast. Maar het is evident dat dit het doen van goed onderzoek doen ernstig belemmert.

Wij waren oorspronkelijk van plan om een onderzoek naar een mogelijke relatie tussen Covid-19 vaccinaties en de oversterfte in Nederland gefinancierd te krijgen door ZonMw. Ons onderzoeksvoorstel – inhoudelijk overeenkomend met een gedeelte van het hier gepresenteerde onderzoek – werd echter afgewezen. Ons onderzoek zou niet uitvoerbaar zijn in de beschikbare tijd, en wij zouden hiervoor ook niet voldoende expertise in huis hebben.

Daarna hebben we gezocht naar een manier om het onderzoek toch te financieren, en dit resulteerde in een crowdfunding initiatief in samenwerking met de Stichting De Menselijke Maat.³ We zijn de stichting veel dank verschuldigd voor de bijzonder prettige samenwerking en het in ons gestelde vertrouwen. We zijn ook vooral veel dank verschuldigd aan alle mensen die financieel hebben bijgedragen aan dit onderzoek. Het gaf ons de overtuiging dat veel mensen net als wijzelf vinden dat dit onderzoek moest plaatsvinden.

Wij zijn als onderzoekers inhoudelijk onafhankelijk en hebben geen conflicterende belangen. We zijn ons tegelijkertijd scherp bewust van de maatschappelijke spanning rond dit onderwerp. Voor veel mensen is het feit dat we hier onderzoek naar willen doen al voldoende om ons als antivaxers of verspreiders van desinformatie weg te zetten. Gezien de enorme vaccinatiedrang en soms -dwang die in ons land tijdens de pandemie werd uitgeoefend is het onderwerp natuurlijk ook politiek brisant. Iedereen die tijdens de

³ [Academisch onderzoek naar een mogelijke relatie tussen vaccinatie en oversterfte - Stichting De Menselijke Maat](#)

pandemie twijfels uitte bij het nut of de noodzaak van de vaccinaties werd al snel door de media en de politiek als desinformant afgeschilderd – dat is ons ook overkomen, zelfs expliciet door landelijke gezagsdragers. In die omstandigheden is de waarheid doorgaans het eerste slachtoffer. Met dit onderzoek proberen we iets dichterbij die waarheid te komen. We hopen dat de media, de medici en de politiek niet hun gebruikelijke Pavlov-reactie gaan vertonen bij het lezen van dit rapport.

We hebben ons bij het onderzoek veelal beperkt tot Nederland, behalve bij de meta-analyse van de literatuur, de data van de EMA en de trial van AstraZeneca. Deze keuze had alles te maken met gebrek aan tijd en geld; we hadden onze handen hier al behoorlijk vol aan. Het is overigens ook niet altijd gezegd dat internationale vergelijkingen zinvol zijn. De economische, sociale en gezondheidssituatie tussen landen is vaak heel verschillend, en zeker zo iets als oversterfte kan in verschillende landen heel verschillende dingen betekenen die zich maar moeilijk laten vergelijken. De temporele relaties tussen de Covid-golven en de vaccinaties zijn bijvoorbeeld in elk land weer anders. Maar hoe het ook zij, wij beperken ons vooral tot de situatie in Nederland maar merken wel op dat in Engeland vergelijkbare conclusies zijn getrokken.⁴

We vinden het belangrijk dat ons onderzoek navolgbaar is. In principe zeggen we er altijd bij waar de data te vinden zijn, en welke methodes we hebben gebruikt. Dat betekent echter niet onmiddellijk dat iedereen ons onderzoek zomaar kan repliceren. Voor ons onderzoek op macro niveau gebruiken we soms rekensoftware die online beschikbaar is, maar die iemand ook gewoon zelf zou kunnen ontwikkelen: wát we uitrekenen wordt altijd duidelijk gemaakt.

Sommige data zijn echter niet of nauwelijks toegankelijk. Zo is de CBS-microdata (waar we ten behoeve van dit rapport middels een van de hieronder genoemde onderzoekers toegang toe hadden) alleen onder zeer strikte voorwaarden toegankelijk, en is het dus niet mogelijk om onze conclusies makkelijk te verifiëren. Het spreekt voor zich dat wij dit een onwenselijke situatie vinden: alle modellen en data die bij een dergelijk onderzoek worden gebruikt dienen in principe vrij toegankelijk te zijn voor alle wetenschappers. Natuurlijk kan iedereen met toegang tot deze microdata ons werk repliceren.

We hebben het werk niet alleen maar met ondergetekenden uitgevoerd. We prijzen ons gelukkig met collega-onderzoekers die heel veel werk hebben verricht. Het kernteam bestond naast onszelf uit:

- Dr. Bram Bakker, datawetenschapper, verbonden als parttime onderzoeker aan Amsterdam UMC/Amsterdam Medical Research BV en aan Cygnify BV;
- Dr. Jona Walk, arts en onderzoeker immunologie en infectieziekten;
- Jan Bonte, neuroloog.

⁴ Zie bijvoorbeeld ook Figuur 56.

Daarnaast zijn er nog enkele andere onderzoekers geweest die bijdrages hebben geleverd aan sommige hoofdstukken: drs. Herman Steigstra, drs. Anton Theunissen en Wouter Aukema. We geven per hoofdstuk in een voetnoot aan wie aan dat specifieke hoofdstuk heeft bijgedragen.

Waar hebben we ons precies mee beziggehouden? Welnu, een onderzoek als dit kent vele facetten. Sowieso is elk onderzoek waarbij statistiek, modellen en getallen een rol spelen gebaat bij verschillende gezichtspunten en benaderingen. We hebben geprobeerd om gebruik te maken van wat er zoal aan data beschikbaar waren. Dit heeft tot gevolg dat de keuze van de onderwerpen op detailniveau soms een tikje ad hoc lijkt: zo bespreken we een trial van AstraZeneca omdat die gegevens toevallig beschikbaar kwamen tijdens de uitvoering van ons werk. We hebben soms het werk van anderen bestudeerd, soms opnieuw geïnterpreteerd, en soms hebben we ook een geheel nieuwe eigen analyse gemaakt – vooral van de CBS microdata en de macrocijfers van het CBS en het RIVM.

We geven nu een overzicht van de opzet van dit rapport. In Hoofdstuk 2 beginnen we met een impressie van de oversterfte in Nederland. Oversterfte is een feit als er meer mensen sterven dan je verwacht, en dat maakt deze verwachting cruciaal. Het betekent dat oversterfte model-afhankelijk is, en dat we dus goed moeten uitzoeken wat de beste manier is om verwachte sterfte te definiëren en daarna vast te stellen. We benaderen het fenomeen oversterfte iets anders dan het CBS, maar het is geruststellend dat onze conclusies op dat punt niet veel afwijken van die van het CBS. Wij concluderen dan ook dat de oversterfte zélf niet of nauwelijks ter discussie staat. In de toekomst kan dat overigens nog veranderen. Recentelijk heeft het RIVM bijvoorbeeld aangegeven dat de verwachte sterfte voor de komende jaren naar boven wordt bijgesteld. Vanuit sociaalgeografisch oogpunt is dat begrijpelijk maar voor een studie naar oversterfte is dat niet verstandig.

In Hoofdstuk 3 gaan we in op gerapporteerde bijwerkingen van de vaccins, aan de hand van data van AstraZeneca en de EMA. Deze data laten zien dat we bijwerkingen (inclusief mogelijk overlijden) absoluut serieus moeten nemen.

Vervolgens rapporteren wij over onze literatuurstudie, in Hoofdstuk 4. Er is over de vaccins extreem veel gepubliceerd in zeer korte tijd, en deze publicaties waren, we zeggen het voorzichtig, niet allemaal van hoge kwaliteit. In een situatie waarin beleid ondersteund wordt door wetenschappelijke publicaties is dat natuurlijk een serieus probleem. Naast de vraag wat deze wetenschap ons in dit dossier dan eigenlijk vertelt, is het een groter maatschappelijk probleem dat geluiden uit de wetenschappelijke hoek veel te snel als waarheid worden gezien. Vaak zijn het gewoon meningen van wetenschappers, en dat is heel wat anders.

Hoofdstuk 5 behandelt macro-data: globale gegevens waaraan je ook kunt rekenen en waaruit soms ook conclusies te trekken zijn. Dergelijke conclusies moeten altijd met enige terughoudendheid bekeken worden, maar als heel verschillende macro-data toch ongeveer dezelfde kant op wijzen kan dat wel degelijk een onderdeel van de argumentatie worden. Soms is het nodig om uit te zoomen om niet afgeleid te worden door details. Statistiek is ook nooit een kwestie van één gezichtspunt: als een beeld consistent opdoemt vanuit

verschillende benaderingen dan zegt dat iets. De macro-data gaan vooral, maar niet uitsluitend, over kortere termijn effecten van vaccinaties.

Daarna, in het lange Hoofdstuk 6, rapporteren wij de bevindingen van ons onderzoek met behulp van de micro-data van het CBS en het RIVM. Dat onderzoek is uitgevoerd door en in samenwerking met Amsterdam UMC onderzoekers, als extra onderdeel van het lopende oversterfte-project daar en middels co-sponsoring. Dat onderzoek had binnen de micro-data omgeving ook beschikking over de vaccinatiedata op individueel persoonsniveau.

De eerder genoemde dataproblemen behandelen we nog iets gedetailleerder in Hoofdstuk 7. Wij beschouwen de kennelijk onbetrouwbare data als een belangrijk aspect van ons onderzoek, omdat daarmee duidelijk wordt dat uitspraken van het CBS wat betreft de effecten van de vaccins, niet betrouwbaar kunnen zijn. We zeggen dit niet zomaar, maar onderbouwen dit met een gedegen analyse van de situatie. Het is bovendien niet alleen een probleem van het CBS; we zullen zien dat er ook problemen zijn met de data op Europees niveau. We zullen overigens geen poging doen om te achterhalen waaróm de data onbetrouwbaar zijn. Wel vinden wij dat daar een diepgaand onderzoek naar zou moeten plaatsvinden.

Tenslotte is het natuurlijk zo dat een mogelijke relatie tussen vaccins en mortaliteit ook medisch-biologische begrepen of geduid moet kunnen worden. Statistiek alleen zal in zichzelf nooit helemaal bevredigend kunnen zijn. De vraag of er aanwijzingen in die richting te vinden zijn, beantwoorden we tot op zekere hoogte in Hoofdstuk 8, waarna we in Hoofdstuk 9 afsluiten met conclusies en aanbevelingen.

Het is al met al een lijvig rapport geworden met erg veel informatie. Als service voor de lezer beginnen we elk hoofdstuk met een zo kort mogelijke samenvatting van de bevindingen uit dat hoofdstuk. De overvloed aan gegevens kan ook bijdragen aan een gevoel van overweldiging: wat kunnen we op basis van onze bevindingen nu werkelijk concluderen over de veiligheid (en werkzaamheid) van de vaccins?

Overtuigingen zijn persoonsafhankelijk, en onderzoekers die dezelfde data hebben trekken soms (of vaak) toch heel verschillende conclusies. Om toch overtuigd te raken van een hypothese die je eerder bizar achtte heb je erg veel bewijs nodig, terwijl je bij een hypothese die toch al heel logisch leek met minder bewijs genoeg neemt. Dat fenomeen is normaal, helemaal niet controversieel en ligt ten grondslag aan het zogenaamde Bayesiaanse paradigma in de statistiek. Het is precies dit Bayesiaanse paradigma dat wij als uitgangspunt nemen, en dat de lezer ook kan helpen om zijn of haar eigen mening te vormen.

Binnen dat paradigma zijn er altijd minimaal twee hypothesen die in aanmerking komen als verklaring voor een bepaald fenomeen of verschijnsel. Over deze mogelijke verklaringen lopen de meningen a priori zeker uiteen. Vervolgens kun je nagaan of nieuwe inzichten en nieuwe gegevens beter te begrijpen zijn vanuit de ene of vanuit de andere hypothese. Op die manier kan een oorspronkelijke overtuiging soms bevestigd worden maar soms ook juist niet. Dat is de manier waarop wij naar de gegevens kijken: zijn die beter te verklaren vanuit de gedachte dat de vaccins hebben bijgedragen aan de oversterfte of niet?

Ons uitgangspunt daarbij is dat we het zeker niet onmogelijk achten dat er een relatie bestaat – een houding die volgens ons op dit moment de enige juiste is omdat we ons in een nieuwe situatie bevinden: een massale medische interventie tijdens een pandemie met een nieuw product waarna er gedurende lange tijd een onverklaarde oversterfte optreedt.

Helaas is het ook zo dat een mogelijke relatie tussen vaccins en hoge sterfte voor een aantal mensen al bij voorbaat onbespreekbaar is. Wij kennen bijvoorbeeld wetenschapsjournalisten en politici voor wie de vaccins als mogelijke mede-verklaring voor de hoge sterfte ondenkbaar zijn. Die mensen zullen moeilijk overtuigd kunnen worden, omdat een verandering van een dergelijke a priori-houding extreem veel bewijs vraagt. Sterker nog, als je iets zeker weet zal je nooit meer van mening veranderen. Een dergelijke opstelling staat de waarheidsvinding uiteraard zeer in de weg.

De lezer kan zijn of haar vooroordeel (dat we allemaal hebben) onder ogen zien, en zichzelf daarna de vraag stellen of de gegevens en data in dit rapport beter passen bij de hypothese dat de vaccins niet of nauwelijks bijdragen aan de oversterfte, of bij de hypothese dat ze dat wel doen. Het komt ons voor dat een dergelijke benadering de enige manier is om er maatschappelijk verder mee te komen. Zoals Francis Bacon al zei: de waarheid is niet de dochter van autoriteit maar van de tijd. We hopen met dit rapport iets bij te dragen aan de waarheidsvinding in dit beladen dossier.

Ronald Meester en Marc Jacobs

Juli 2024

Hoofdstuk 2

Oversterfte in Nederland – een overzicht⁵

Samenvatting

We leggen uit hoe wij verwachte sterfte berekenen, en hoe dit impliceert dat de oversterfte reëel is. Onze verwachting wijkt niet veel af van de tijdens de coronajaren gehanteerde norm van het CBS. Oversterfte is geen kwestie van wekelijks of maandelijks tellen om te zien of je in die week of maand binnen de ‘bandbreedte’ van de verwachting blijft. Het gaat om het cumulatieve effect, en bovendien moet je er rekening mee houden dat je na oversterfte ondersterfte verwacht. Als die uitblijft is er verborgen oversterfte. Vanaf 2021, het jaar waarop vaccineren tegen Covid-19 begon, zien we een zeer afwijkend sterftepatroon in Nederland, zowel in omvang als in moment van overlijden.

Inleiding

Oversterfte is een maat voor hoeveel mensen er meer overlijden dan je zou verwachten, en treedt bijvoorbeeld op tijdens of na een epidemie. We merken onmiddellijk op dat het bij oversterfte van groot belang is hoeveel sterfgevallen je verwacht, en daarmee is ook duidelijk dat het tot op zekere hoogte een model-eigenschap is. Een ander model voor de te verwachten sterfte levert andere oversterftcijfers op. Het is dus belangrijk om de te verwachten sterfte zo realistisch mogelijk in te schatten.

Het CBS geeft elk kalenderjaar een prognose voor de te verwachten sterfte op weekbasis. Deze prognose is opgesplitst in drie leeftijdscohorten: 0 - 65, 65 - 80 en 80+. Elke week wordt voor elk van de drie cohorten geteld hoeveel overledenen er zijn. Als het verschil voor de betreffende week groter is dan een zekere bandbreedte die van tevoren is bepaald, dan spreekt het CBS van oversterfte. In feite begint het CBS dus elke week met een schone lei om oversterfte vast te stellen.

Door deze telwijze over een zeer korte termijn is de onzekerheid in de cijfers erg groot, en is er volgens het CBS al snel geen sprake van oversterfte. Deze methode is om minstens twee redenen onbevredigend.

Allereerst is het helemaal niet zo dat wanneer je elke week binnen de bandbreedte blijft, er geen oversterfte zou zijn. Als je elke week aan dezelfde kant van de bandbreedte zit, dan telt dat over een groter aantal weken wel degelijk op tot oversterfte. Hier is een analogie die wellicht behulpzaam is. Bij 10 keer werpen met een munt zal een uitkomst van 6 keer kop niet onmiddellijk tot de conclusie leiden dat de munt niet zuiver is. Echter, als je 60

⁵ Met bijdrages van drs. Herman Steigstra en drs. Anton Theunissen.

keer kop werpt bij 100 worpen is er wel degelijk goede reden om aan de zuiverheid van de munt te twijfelen. Elke keer opnieuw beginnen is dus geen goed idee, want het gaat om het cumulatieve effect.

Maar er is nog een tweede reden waarom elke week opnieuw beginnen niet correct is. Na een periode van oversterfte verwacht je een periode van ondersterfte, omdat er tijdens de oversterfte-periode mensen met zwakke gezondheid vaker zijn overleden. Als je die daaropvolgende ondersterfte niet aantreft, is dat in feite ook oversterfte, hoewel deze dan enigszins verborgen is in de dynamiek van de cijfers.

Naast deze problemen moeten we natuurlijk ook goed kijken waar het CBS haar verwachtingen op baseert. Sinds 2 oktober 2020 gebruikt het CBS een nieuwe methode om de baseline (de verwachting van het aantal sterfgevallen) vast te stellen. Dit is beschreven op de website van het instituut.⁶ De vijf jaren voor corona (2015 - 2019) dienen tot op heden als basis voor de prognose tijdens en na de coronajaren. Dat is logisch, want de uitzonderlijke sterfte tijdens de coronajaren vormt natuurlijk geen goede referentie voor het bepalen van de verwachting. Met de sterftetekansen uit de periode 2015 - 2019 wordt in combinatie met de jaarlijks geactualiseerde bevolkingsopbouw voor de jaren na 2019 de baseline bepaald. Deze baseline is de verwachting die het CBS gebruikt om uitspraken te doen over de oversterfte.

De baseline die wij zelf hieronder in dit hoofdstuk bepalen blijkt wat hoger uit te vallen dan die van het CBS. Dit betekent dat het zeker niet aan onze verwachting ligt dat wij wel oversterfte waarnemen waar het CBS dat soms niet doet.

We gebruiken de sterftecijfers en cijfers over de bevolkingssamenstelling van het CBS zelf, dus ook daar liggen de verschillen niet. Wel laten we zien dat we aan de hand van de CBS-cijfers voor sterfte en bevolkingssamenstelling een nauwkeurige schatting kunnen maken van het aantal te verwachten overlijdens per leeftijd bij overlijden. Vervolgens kunnen we zien hoe het patroon zich heeft gewijzigd sinds de vaccinaties van start zijn gegaan, hetgeen ons informatie verschaft over de feitelijkheid en de oorzaken van de oversterfte.

Bij onze analyse maken we uitsluitend gebruik van de primaire data over de periode 2010 -2019 die daarvoor bij het CBS beschikbaar is.^{7 8} Met behulp van deze cijfers worden allereerst per jaar en per leeftijd (dus niet per cohort zoals bij het CBS maar voor elke leeftijd apart) prognoses berekend voor de sterftetekans.

De sterftetekans

Het te verwachten aantal overlijdens voor elke leeftijd is het product van de bevolkingsgrootte en de sterftetekans. Daarbij moeten we rekening houden met de ontwikkeling van de levensverwachting. Bij deze berekeningen moeten we zorgvuldig omgaan met de leeftijd bij overlijden in relatie tot het jaar waarvoor de bevolkingssamenstelling is getabelleerd. Door gebruik te maken van de combinatie leeftijd

⁶ [Oversterfte en verwachte sterfte | CBS](#)

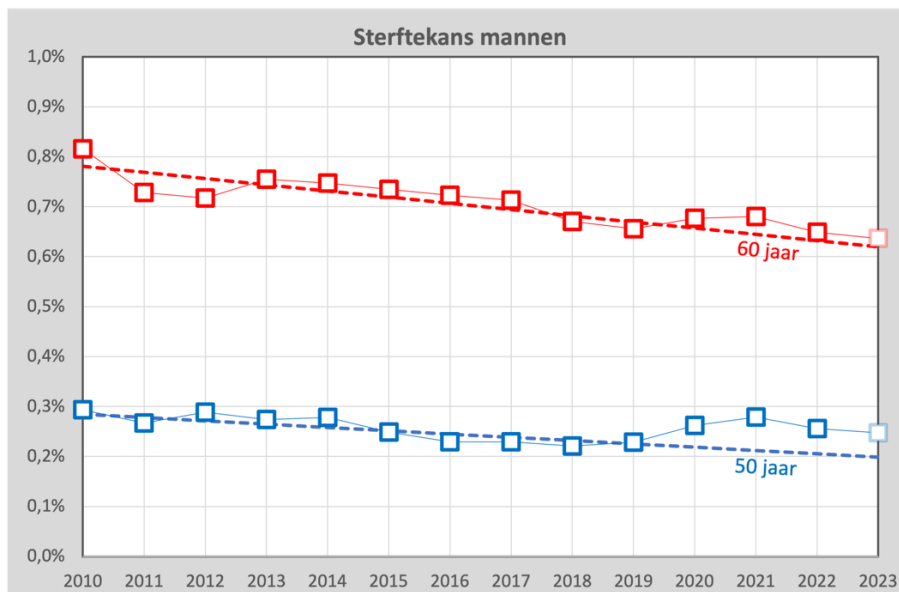
⁷ [StatLine - Bevolking; geslacht, leeftijd en burgerlijke staat, 1 januari \(cbs.nl\)](#)

⁸ [CBS Open data StatLine](#)

bij overlijden en de gemiddelde bevolkingssamenstelling voor elk kalenderjaar, voorkomen we systematische fouten in de berekeningen.

Per leeftijd-kalenderjaar combinatie berekenen we vervolgens de sterftekans als het quotiënt van het aantal overledenen en gemiddeld aantal inwoners voor dat jaar, telkens voor mannen en vrouwen apart. Door deze tien kanssen (van 2010 - 2019) wordt een regressielijn berekend.

Ter illustratie geven we in Figuur 1 twee lijnen, voor mannen van 50 respectievelijk 60 jaar oud. De gestreepte lijnen zijn de berekende trendlijnen door de jaren 2010-2019, de blokjes zijn de werkelijke overlijdenskansen voor deze 14 jaren (2023 is op basis van een schatting). Op basis van de opgebouwde oversterfte t/m week 43 is een prognose voor de oversterfte in 2023 opgenomen. Deze lijnen worden voor elke leeftijd berekend.



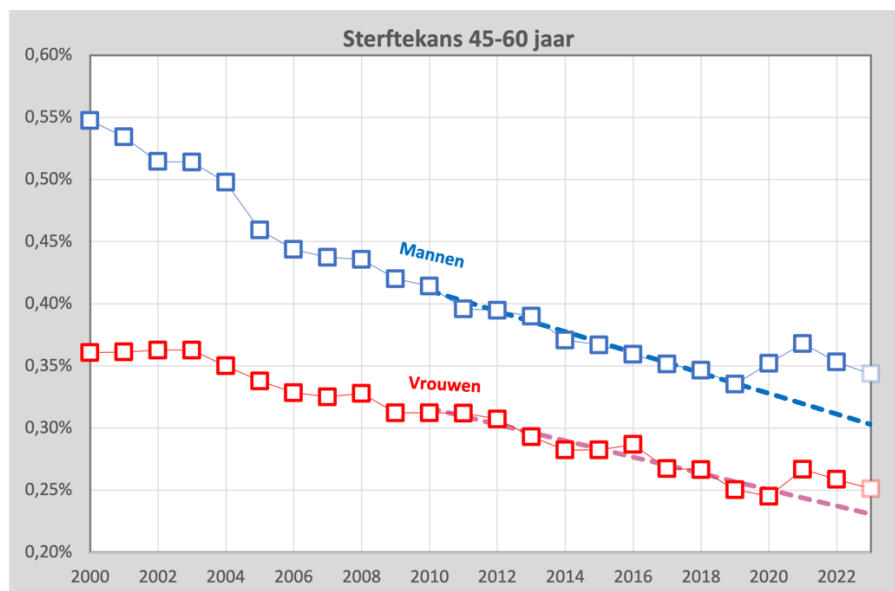
Figuur 1. Sterftekans mannen van 50 en 60 jaar oud.

Voordat we verder gaan, maken we enkele opmerkingen over de regressielijn, die gebaseerd is op de jaren 2010 – 2019, en die de basis is voor de verwachting van de sterfte in de jaren erna. Een criticus kan namelijk (terecht) opmerken dat een regressielijn onmogelijk 'juist' kan zijn. Immers, hoewel de sterftekansen kennelijk structureel afnemen, zal dat in de toekomst onmogelijk lineair kunnen gaan, en uiteindelijk zal de trend moeten afvlakken.

Dat is natuurlijk correct, maar we hebben vastgesteld dat dit voor de korte termijn waarover we hier praten (enkele jaren) vrijwel niets uitmaakt. Een geavanceerder model zal de afname in sterftekans beter kunnen verklaren en voorspellen, en we kunnen ook een model nemen waarin de sterftekansen op een gegeven moment niet meer dalen. Voor langere-termijn voorspellingen is dat belangrijk, maar voor het doel van dit rapport niet.

De uitkomsten van de berekeningen geven tabellen met sterftekansen per leeftijd-jaar combinatie. We zien in Figuur 1 overigens al iets opmerkelijks: mannen van 50 werden in vergelijking tot de verwachte sterftekans kennelijk relatief zwaarder getroffen dan die van 60 jaar oud.

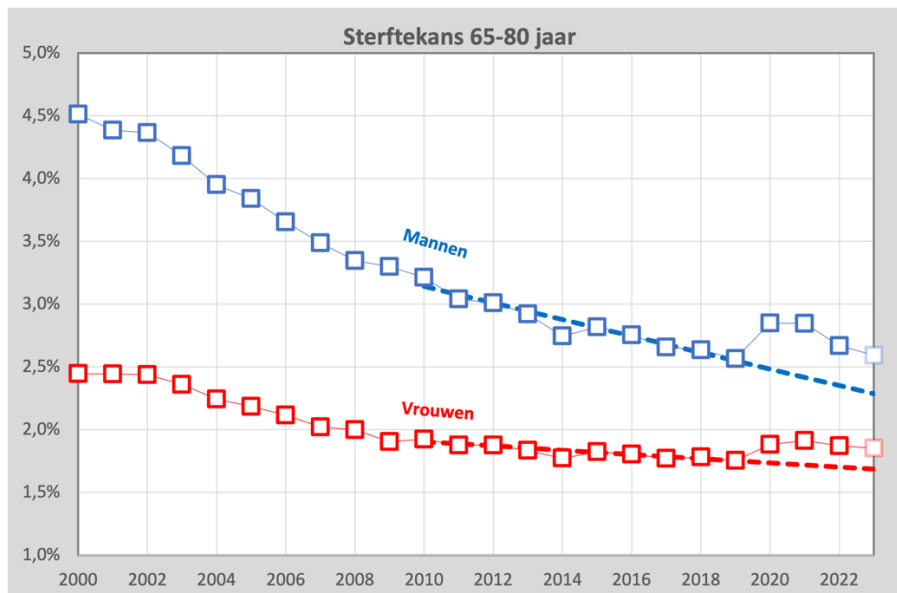
Om meer inzicht te krijgen in het resultaat hebben we voor een tweetal leeftijdsgroepen de cijfers getotaliseerd als de sterftekansen voor 45-60 jaar en voor 65-80 jaar; nog steeds uitgesplitst naar geslacht. De blokjes in Figuur 2 zijn de percentages werkelijk overledenen, de streeplijnen zijn de prognoses onder de aanname dat er geen corona zou zijn geweest.



Figuur 2. Sterftekans 45 - 60 jaar, mannen versus vrouwen.

Voor de leeftijd 65 - 80 jaar, zie Figuur 3. We zien hier dat in de loop der jaren de jaarlijkse kans om te overlijden langzaam kleiner wordt. Vrouwen worden nog steeds gemiddeld ouder dan mannen (de jaarlijkse overlijdenskans is kleiner) maar het verschil neemt af. De sterftekans van mannen in de leeftijdsgroep van 65 - 80 jaar is nu even groot als die van vrouwen ongeveer 20 jaar geleden.

Wat verder opvalt is dat bij vrouwen tussen 45 en 60 jaar de sterftekans tijdens het eerste corona jaar (2020) wél daalt volgens de meerjarige trend, maar dat er bij de mannen daarentegen een lichte stijging is te zien. In het eerste jaar dat er gevaccineerd werd, zien we ook de sterftekans van vrouwen stijgen. Hier is er kennelijk sprake van een verschil tussen mannen en vrouwen.



Figuur 3. Sterftekans voor leeftijden 65 - 80 jaar, mannen versus vrouwen.

De baseline

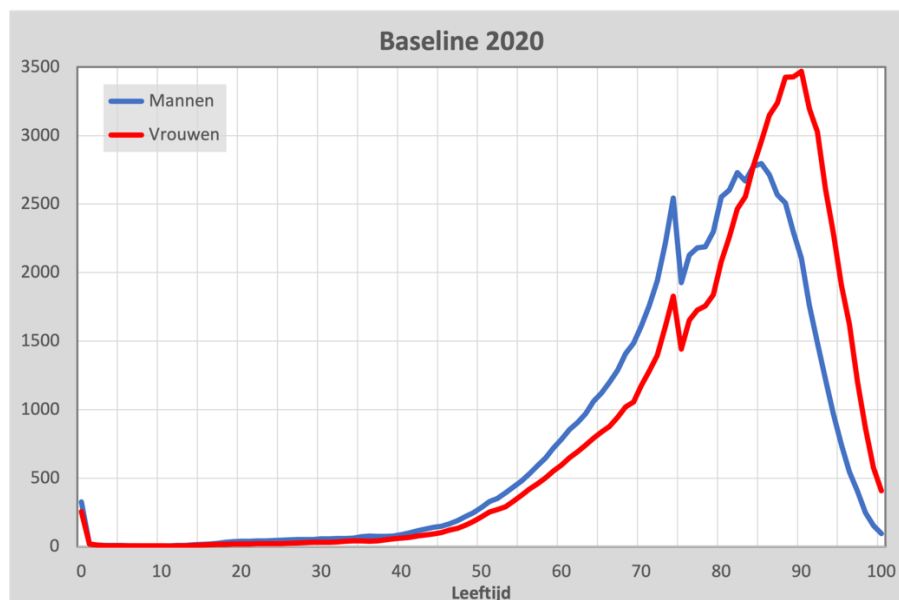
Het uiteindelijke doel van deze berekeningen is het verkrijgen van een baseline. De baseline is het verwacht aantal overlijdens per leeftijd, gebaseerd op de sterfte in de periode 2015 t/m 2019. Deze baseline kunnen we dan gebruiken om de verwachting voor de jaren na 2019 te kunnen inschatten.

Voor elk jaar vermenigvuldigen we de sterftekans voor elke leeftijd met de grootte van de bevolking voor de betreffende groep, en verkrijgen zo een schatting voor het aantal te verwachten overlijdens. Zo verkrijgen we dus voor elk kalenderjaar een curve die per leeftijd de sterfte voorspelt. Het verschil tussen de werkelijke sterfte en de prognose (de baseline) is dan de oversterfte. Dit is dus een andere baseline dan die het CBS toont, want dat is er een die het weeknummer als horizontale as heeft. Onze baseline heeft juist leeftijd op de horizontale as staan, en geeft nu de mogelijkheid om precies te zien wat er met de sterfte gebeurt in de jaren na 2019 in vergelijking met de jaren ervoor.

In Figuur 4 zien we als voorbeeld de baseline berekend voor 2020 voor zowel mannen als vrouwen. Wat direct opvalt is de scherpe piek bij de 75-jarigen. Dat is een gevolg van de babyboom, de geboortegolf in 1946 direct na de Tweede Wereldoorlog.

De onzekerheid

Er is altijd een zekere mate van onzekerheid in de waarden van de baseline. Als eerste controle vergelijken we of de langs deze weg berekende baseline-waarden overeenstemmen met de prognose die het CBS afgeeft. Ook de CBS-prognose is een berekening met een rekenmodel, gebaseerd op de groei van de bevolking. Niet duidelijk is hoe het CBS precies



Figuur 4. Baseline voor 2020, mannen versus vrouwen.

rekening houdt met de ontwikkeling van de levensverwachting. Het is interessant om te zien of onze totaalcijfers over alle leeftijden dicht bij de jaartotalen van het CBS liggen. In Tabel 1 geven we een overzicht van de waarden die volgens ons rekenmodel worden gevonden in vergelijking met de door CBS gepubliceerde cijfers. We vonden verschillende bronnen bij CBS met ook verschillende prognoses, waarvan we er hier enigszins willekeurig twee tonen.⁹ De prognose uit 2017 zat voor 2021 en 2022 het dichtst bij de baseline die in 2023 werd gebruikt.¹⁰

| Jaar | Model | CBS 2017 | CBS 2023 |
|------|---------|----------|----------|
| 2018 | 151.969 | 150.885 | |
| 2019 | 154.000 | 152.508 | |
| 2020 | 155.666 | 154.253 | 153.400 |
| 2021 | 156.819 | 156.107 | 154.887 |
| 2022 | 158.175 | 158.035 | 155.491 |

Tabel 1. Baseline volgens ons model en volgens het CBS.

De verschillen zijn niet groot en goed te verklaren door de verschillen in rekentechniek. Zeker in vergelijking tot de oversterfte-aantallen, die liggen in de orde van

⁹ [Oversterfte in september | CBS](#)

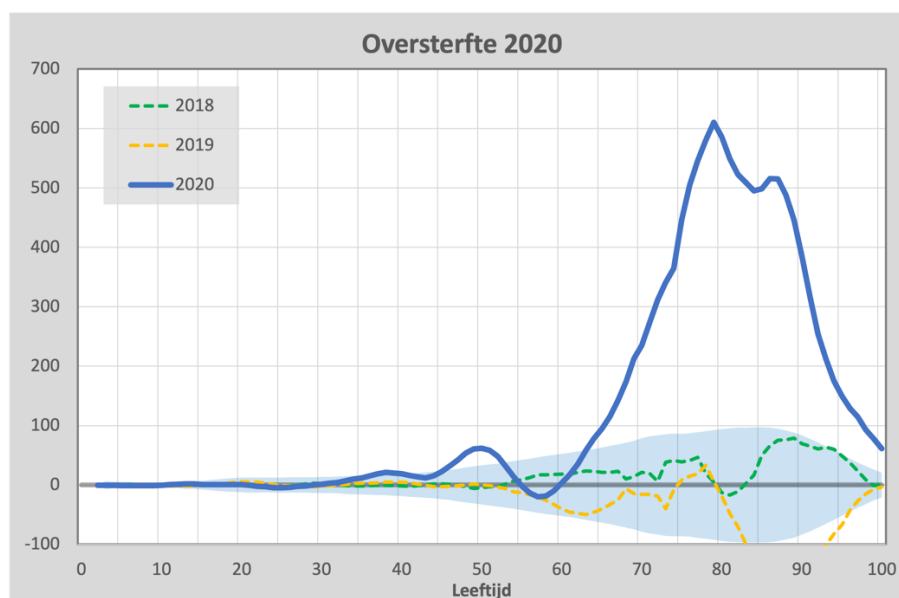
¹⁰ [StatLine - Prognose overledenen; geslacht en leeftijd, 2017-2059 \(cbs.nl\)](#)

grootte van 15.000 per jaar, zijn de verschillen in schattingen acceptabel. Het lijkt er wel op te wijzen dat het CBS onvoldoende rekening houdt met de vergrijzing van de bevolking, waardoor onze verwachtingscijfers iets hoger uitvallen zoals we al eerder aankondigden.

De schattingen voor de sterftecijfers van het CBS variëren dus enorm door de jaren heen. Zo vinden we de gebruikte schatting voor 2020 terug als gepubliceerd op 19 december 2017 van 154.247¹¹ en op 16 december 2020 is dit gestegen tot 164.092, bijna 10.000 meer dus.¹² Hier lijkt Covid-19 achteraf verwerkt te zijn in de prognose voor 2020 en later weer herroepen tot de actuele waarde van 154.253. Het CBS maakt dit op haar website allemaal niet duidelijk, en het is voor ons niet na te gaan hoe en waarom de methode kennelijk door de jaren heen wordt aangepast. Wel merkwaardig is dat de baseline kennelijk door de jaren naar beneden werd bijgesteld, waardoor de oversterfte telkens iets groter leek te worden volgens het CBS.

Oversterfte

Nu we voor elke leeftijd een verwachting hebben voor het aantal overlijdens, kunnen we voor elk coronajaar een grafiek maken van de oversterfte per leeftijd. In het eerste coronajaar is er vrijwel uitsluitend sprake van oversterfte die wordt toegeschreven aan corona zelf. In *Figuur 5* zien we de grafiek voor de oversterfte in 2020.



Figuur 5. Oversterfte 2020, mannen en vrouwen.

Om misverstanden te voorkomen merken we op dat dit een hele andere grafiek is dan de vorige. In de vorige grafiek schetsten we de baseline, die in deze nieuwe grafiek als het ware is platgeslagen op de horizontale as. In deze nieuwe grafiek kijken we dus naar de sterfte relatief ten opzichte van de eerder berekende baseline.

¹¹ [StatLine - Prognose overledenen; geslacht en leeftijd, 2017-2059 \(cbs.nl\)](https://www.cbs.nl/nl-nl/indicatoren/overleden/2017-2059)

¹² [StatLine - Prognose overledenen; geslacht en leeftijd, 2020-2070 \(cbs.nl\)](https://www.cbs.nl/nl-nl/indicatoren/overleden/2020-2070)

We zien een totale oversterfte in 2020 van 13.012 en deze volgt een patroon dat we ook zien bij griep epidemieën: vrijwel alleen oversterfte boven de 65 jaar. Ter vergelijking zijn de oversterftes in 2018 en 2019 opgenomen, waar er in 2018 een griep epidemie was (groen) en in 2019 juist geen griep (geel). We zien in 2020 een veel grotere sterfte in dezelfde leeftijdsgroep dan bij de griep van 2018. We kunnen verder goed zien dat er in 2019 een ondersterfte te zien is, die spiegelt met de oversterfte in 2018: ondersterfte na oversterfte. Dat verschijnsel zouden we ook moeten zien in 2021 als gevolg van de hoge oversterfte in 2020.

Ondersterfte na oversterfte

Na een periode met oversterfte volgt altijd een periode met ondersterfte. Dat wordt zoals we al eerder schreven veroorzaakt door het feit dat een griepgolf overwegend de zwakkeren in de samenleving treft, die dan vervolgens dus feitelijk eerder overlijden dan wanneer er geen griep geweest zou zijn. Gedurende minstens een jaar na een griepgolf vindt er dan ondersterfte plaats.¹³

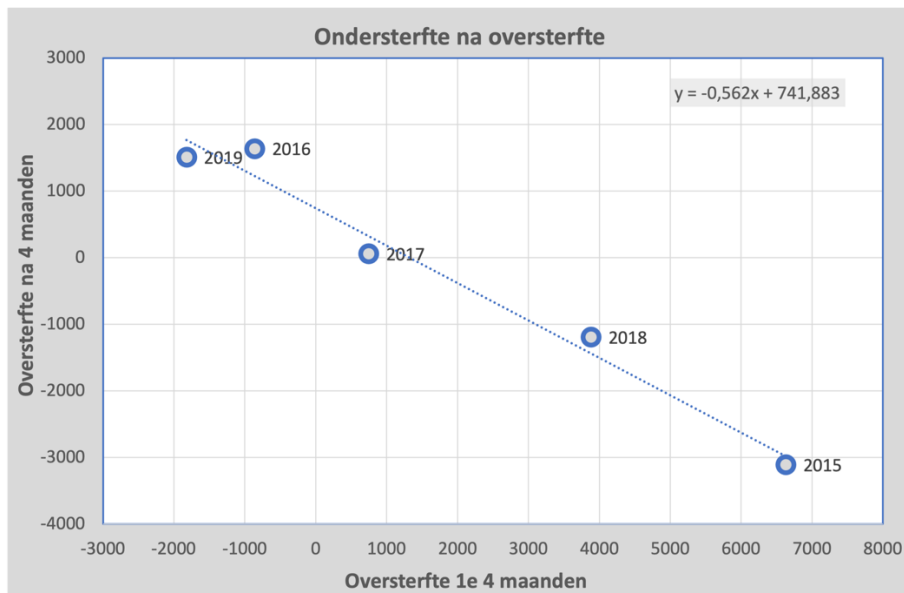
Eigenlijk zouden we dus na het eerste corona jaar (2020) een ondersterfte moeten zien als gevolg van de eerste en tweede coronagolf. Die zien we echter niet, wellicht omdat de Britse variant en later de Delta variant langskwamen. De werkelijke oversterfte is daardoor enigszins vertekend door de ondersterfte die we niet zien. Als we een schatting willen maken van de werkelijke oversterfte, dan moeten we dus een schatting hebben voor deze onzichtbare ondersterfte.

Om enig gevoel te krijgen voor dit fenomeen grijpen we terug op de voorgaande jaren (2015 - 2019) waarin jaren met griep afgewisseld werden door jaren zonder griep. We berekenen de totale oversterfte gedurende de eerste 4 maanden van elk van deze jaren (waarin er dus griep kan heersen) en vergelijken die met de 8 daaropvolgende maanden. Als we dat grafisch afbeelden, dan krijgen we Figuur 6.

Op de horizontale as staat de oversterfte gedurende de eerste 4 maanden van het jaar. We zien dat er bijvoorbeeld in de eerste 4 maanden van 2015 een oversterfte van 6629 was, gevolgd door een ondersterfte van 3111 gedurende de resterende 8 maanden. De regressielijn door deze punten voorspelt dat 56% van de oversterfte in de eerste vier maanden wordt gecompenseerd door ondersterfte tijdens de acht maanden erna – dat zie je terug in de coëfficiënt van de regressielijn.

We kunnen deze bevindingen natuurlijk niet zomaar toepassen op de oversterfte in de coronajaren, maar het fenomeen van ondersterfte na oversterfte bestaat dus wel degelijk. We kiezen in de berekeningen en grafieken hieronder voor een voorzichtige schatting dat de oversterfte in 2020 voor 50% als ondersterfte in 2021 doorwerkt. Iemand die dat anders inschat kan eenvoudig zijn of haar eigen keuze hierin maken. Voor hem of haar zullen de rode stippellijnen in onderstaande grafieken wat anders uitpakken.

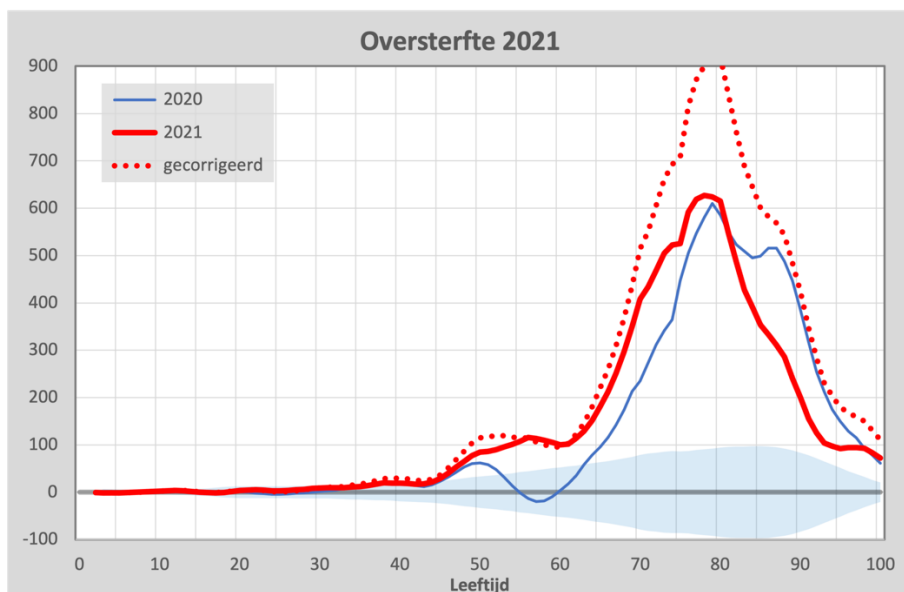
¹³ [De complete oversterfte analyse - Maurice de Hond](#)



Figuur 6. Ondersterfte na oversterfte voor 2015 t/m 2019.

De oversterfte in 2021

Op 6 januari 2021 werd in Nederland gestart met vaccineren. In de eerste maanden van 2021 werden de eerste prikken gezet, enkele maanden later de herhaalprikken en in de herfst de zogenaamde boosters. De verwachting was dat vaccinatie de oversterfte zou terugbrengen. Niets was echter minder waar, en het is interessant om te zien wat de cijfers zeggen, zie *Figuur 7*.



Figuur 7. Oversterfte 2021, mannen en vrouwen.

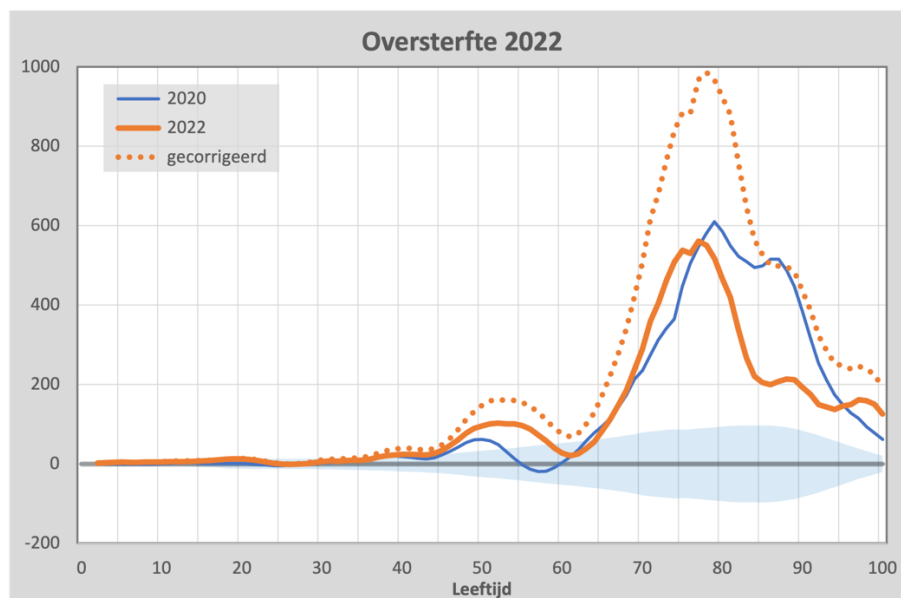
We zien dat er vanaf 2021 bij de zeer ouderen enige afname in de oversterfte te zien is, maar die is verdwenen als je corrigeert voor ondersterfte na oversterfte. De rode stippellijn is de

gecorrigeerde oversterfte, door de oversterfte in 2020 voor 50% op te tellen bij oversterfte in 2021, zoals we hierboven hebben uitgelegd. We benadrukken opnieuw dat de grootte van de correctie niet nauwkeurig bepaald kan worden, maar het effect zélf is niet omstrede.

Maar het grootste verschil zien we optreden tussen de 50 en 75 jaar. Vergeleken met 2020 is er in 2021 een extra sterfte van rond de 100 - 200 overlijdens per jaar voor elke leeftijd in deze categorie.

De oversterfte in 2022

In 2022 zien we bijna hetzelfde patroon als de jaren ervoor, waarbij we opnieuw benadrukken dat de grootte van de correctie ter discussie kan staan, zie *Figuur 8*.



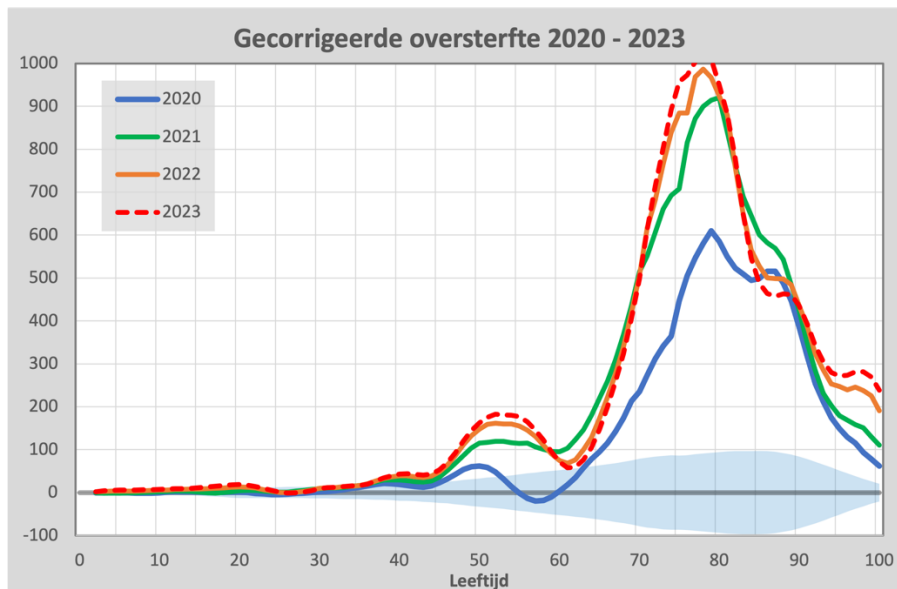
Figuur 8. Oversterfte 2022.

Voor de stijgende sterfte onder de groep van 40 - 65 jaar is opvallend. Deze groep wordt normaal gesproken niet getroffen door griep met dodelijke afloop.

De oversterfte in 2023

Voor 2023 zijn er bij het schrijven van dit hoofdstuk nog geen cijfers beschikbaar voor het aantal overlijdens uitgesplitst naar leeftijd en geslacht. Uiteraard zijn er wel cijfers op weekbasis beschikbaar, en als we deze vergelijken met die voor 2022 zien we vrijwel exact dezelfde aantallen overlijdens als in 2022. Dat is natuurlijk opvallend, want in 2023 zijn er vrijwel geen overlijdens meer aan corona. In Nederland worden die niet meer bijgehouden door de GGD. Er is nog wel een kwartaalrapportage door het CBS waar we gemiddeld twee overlijdens door Covid-19 per dag lezen.

In Figuur 9 zijn alle voor ondersterfte gecorrigeerde cijfers samengebracht.



Figuur 9. Oversterfte in 2020-2023, gecorrigeerd voor verborgen ondersterfte.

We zien hier duidelijk en onmiskenbaar dat er in alle jaren waarin werd gevaccineerd meer oversterfte was dan in 2020, het jaar zonder vaccinatie.

Procentuele sterfte

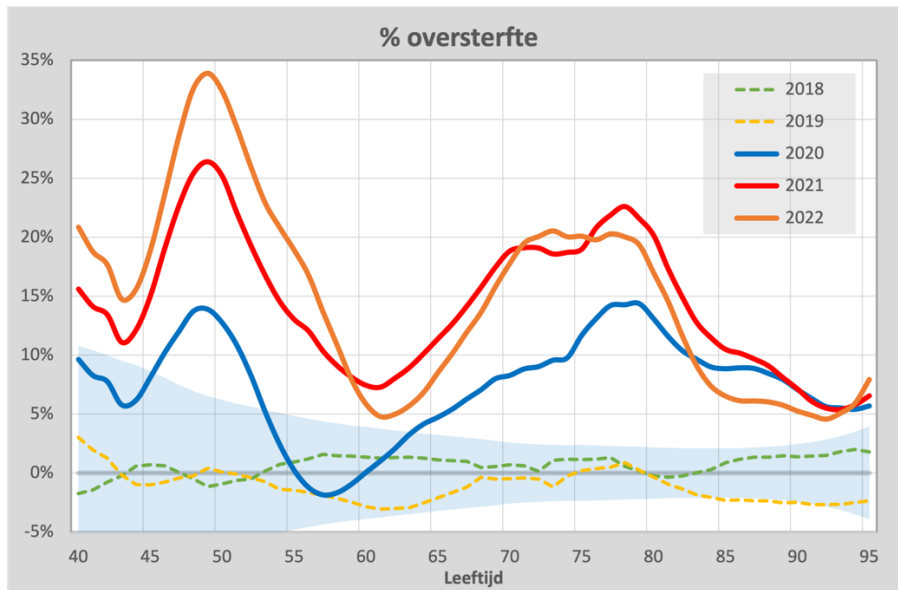
Het zijn met name de ouderen die het vaakst overlijden, maar het is ook interessant om voor elke leeftijd te kijken naar de procentuele verhoging van de kans te overlijden. Dit zijn in principe dezelfde cijfers als hierboven getoond, maar dan in verhouding tot het aantal overlijdens dat je mag verwachten voor elke leeftijd. Figuur 10 laat dat zien.

Hier zien we iets bijzonders. Voor de ouderen blijft gedurende de drie coronajaren de oversterfte rond de 10% schommelen. Echter voor de leeftijden onder de 55 jaar stijgt deze elk jaar met rond de 5 -10%. De sterftেকans neemt elk jaar toe, terwijl er inmiddels nauwelijks nog corona is.

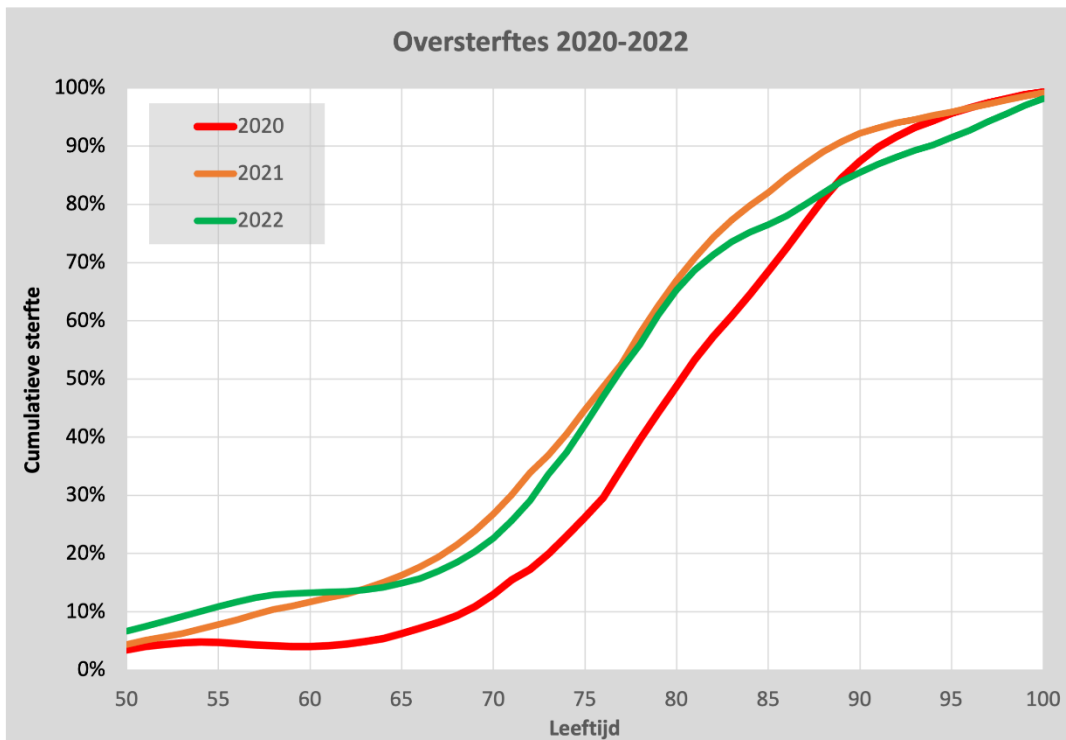
Onverklaarde oversterfte

Tijdens de eerste golf van corona aan het begin van 2020 werd al opgemerkt dat het vooral de ouderen en kwetsbaren met onderliggend lijden waren die ernstig ziek werden en ook vaak overleden aan Covid-19. Later werd ook geconstateerd dat de gemiddelde leeftijd van overlijden vrijwel overeenkwam met de levensverwachting. De oversterfte was daarmee volledig verklaard. Laten we met het zojuist verworven gereedschap eens verder kijken. Zie Figuur 11.

We beginnen in 2020, de rode lijn. Dat is vrijwel geheel sterfte aan Covid-19. De mediaan ligt net boven de 80 jaar; dit komt overigens overeen met de mediaan van de totale sterfte. Wel overlijden er duidelijk vrijwel geen mensen aan corona onder de 65 jaar en boven de 75 jaar juist wat meer. Dat is allemaal goed te begrijpen als je in gedachten houdt, nogmaals, dat in 2020 de oversterfte vrijwel helemaal door corona kwam.



Figuur 10. Percentage oversterfte 2020-2022; 2018 en 2019 als referenties.



Figuur 11. Leeftijdsverdeling oversterfte 2020-2022.

Hoe anders wordt het beeld in 2021, de oranje lijn. De oversterfte begint nu al bij 50 jaar toe te nemen. Het zijn vooral de overlijdens onder de 70 jaar die de gemiddelde leeftijd van overlijden ruwweg met bijna 5 jaar omlaag brengen; een heel ander beeld dus dan in 2020. En het meest verrassende is dat het patroon in 2022 (de groene lijn) vrijwel hetzelfde is als in 2021. Nadat corona vrijwel verdwenen is, herstelt het patroon zich niet: de verschuiving van ruwweg 5 jaar blijft. We ontkomen niet aan de conclusie dat een ander fenomeen dan corona zelf verantwoordelijk is voor de onverklaarde oversterfte.

Het feit dat sinds 2021 de leeftijd van overlijden van deze groep opeens met ruwweg 5 jaar wordt verlaagd, lijkt een aantal oorzaken uit te sluiten. Verborgene sterfte aan corona zou immers alleen het aantal overlijdens doen toenemen en zou geen verschuiving van leeftijd veroorzaken. In 2020 was dit ook bij corona het geval, maar dit verschil verdwijnt in 2021, alweer een reden om aan andere oorzaken dan corona te denken.

Als uitgestelde zorg de oorzaak zou zijn, dan zou dit inhouden dat als de onthouden zorg wel had kunnen doorgaan, een levensverlenging van bijna 5 jaar de norm zou zijn. Dat lijkt wel erg veel, dus uitgestelde zorg lijkt daarmee uitgesloten als belangrijke oorzaak voor het verlagen van de gemiddelde leeftijd bij overlijden met 5 jaar. Bovendien zou uitgestelde zorg niet tot in 2023 in deze mate doorwerken in de sterfte.

Met name bij de 80+ groep zou je een ondersterfte na de hevige oversterfte moeten zien, maar die blijft uit. Na correctie voor deze te verwachten ondersterfte die we niet zien, is er zelfs sprake van aanhoudende stijging van oversterfte.

Door de nadruk te leggen op leeftijd bij overlijden, ontstaat het beeld dat er sinds 2021 bij de oversterfte een daling is van bijna 5 jaar voor de leeftijd bij overlijden aan de onverklaarde oversterfte. Dat past niet bij uitgestelde zorg en verborgene corona-sterfte als verklaringen voor de oversterfte. In dit rapport gaan we de oversterfte verder onderzoeken.

Hoofdstuk 3

Enkele aanwijzingen via gepubliceerde bijwerkingen¹⁴

Samenvatting

We laten met enkele voorbeelden zien dat er onmiskenbaar aanwijzingen zijn dat de coronavaccins ongewenste en schadelijke bijwerkingen hebben. We kijken eerst naar een trial van AstraZeneca zelf. Als hun cijfers correct zijn, betekent dit dat de vaccins met een zeer grote kans (hun schatting is 2,88%) tot serieuze bijwerkingen leidt. Ook in de data van de EMA (European Medicines Agency) vinden we dergelijke aanwijzingen. De meest gemelde bijwerking van de Covid-19 vaccins blijkt het krijgen van Covid-19 te zijn. Bovendien zijn er sterke aanwijzingen voor een grote onderrapportage van bijwerkingen.

De trial van AstraZeneca

Kritiek op de coronavaccins werd en wordt door veel beleidsmakers, artsen en journalisten niet geaccepteerd. Zelfs het uitspreken van het simpele feit dat we veel nog niet kunnen weten wordt vaak al als desinformatie gezien, en mogelijke problemen werden steevast gebagatelliseerd. Over het vaccin van AstraZeneca bijvoorbeeld zei Hugo de Jonge dat het veilig was.¹⁵ Het feit dat er wel degelijk bijwerkingen werden gemeld werd door Marion Koopmans genegeerd toen ze de kans op bijwerkingen vergeleek met de kans op overlijden door een aanval van een hond en overlijden door de bliksem.¹⁶

We kunnen met nieuwe gegevens nu wellicht een betere inschatting maken van de veiligheid van dit vaccin. Op 23 november 2023 [publiceerde](#) AstraZeneca namelijk de resultaten van een dubbelblinde trial. Bij een dergelijk onderzoek weten patiënt noch onderzoeker of iemand een vaccin of een placebo ontvangt. In Figuur 12 laten we het voor ons meest relevante gedeelte zien van het verslag.¹⁷ We zien in de snapshot dat 21.587 mensen het vaccin ontvingen, en 10.793 de placebo. Als we ons beperken tot de serieuze bijwerkingen (de SAE's) dan zien we dat de relevante aantallen 621 respectievelijk 136 zijn. We zien onderaan de snapshot dat er geen statistische analyse heeft plaatsgevonden van deze resultaten.

Deze analyse kunnen we zelf eenvoudig uitvoeren, maar we merken voordat we dat doen alvast op dat de percentages serieuze bijwerking enorm verschillen tussen de twee groepen. Bij de placebogroep zien we 1,26% serieuze bijwerkingen, bij de groep die het

¹⁴ Met bijdragen van Wouter Aukema.

¹⁵ [Minister De Jonge geeft groen licht voor AstraZeneca, vaccineren wordt hervat | Verkiezingen Tweede Kamer | AD.nl](#)

¹⁶ [Viroloog Marion Koopmans nuanceert cijfers AstraZeneca-bijwerking | Facebooklinks | NU.nl](#)

¹⁷ Zie [EudraCT Number 2020-005226-28 - Clinical trial results - EU Clinical Trials Register](#) voor het volledige rapport.

vaccin ontving is dat 2,88%. Dit is een werkelijk enorm verschil en je hoeft geen statisticus te zijn om daar bezorgd over te worden: ook zonder verdere analyse is het duidelijk dat 2,88% een erg hoog percentage is. We merken voor de volledigheid verder op dat het rapport veel meer cijfers bevat dan deze tabel – vaak over kleine aantallen over specifieke bijwerkingen. Het leek ons het beste om hier alleen de gecombineerde cijfers te bespreken, maar waarschijnlijk bevat het verslag meer interessant materiaal.

Om het verschil enigszins te interpreteren argumenteren we als volgt.¹⁸ Net zoals bij elke andere Bayesiaanse analyse dienen we minimaal twee hypothesen te formuleren, waarna we uitrekenen onder welke hypothese de gevonden data het meest waarschijnlijk zijn, en met welke factor. De keuze van die hypothesen is bij een Bayesiaanse analyse altijd een onderwerp van enige discussie. Wij nemen de meest voor de hand liggende optie, waarin we de gevonden frequentie bij de placebogroep als maatgevend zien, en waarbij we dus uitgaan van een ‘normale’ kans op serieuze bijwerkingen van 1,26%.

| Primary: Number of Participants With Serious Adverse Events (SAE), Medically Attended Adverse Events (MAAE), and Adverse Event of Special Interest (AESI) Throughout the Study Top of page | | |
|--|---|---------|
| End point title | Number of Participants With Serious Adverse Events (SAE), Medically Attended Adverse Events (MAAE), and Adverse Event of Special Interest (AESI) Throughout the Study ^[2] | |
| End point description | An SAE is an AE occurring during any study phase that fulfils 1 or more of the following criteria: death; immediately life-threatening; in-participant hospitalization or prolongation of existing hospitalization; persistent or significant disability or incapacity; congenital abnormality or birth defect; an important medical event. AESIs were events of scientific and medical interest specific to the further understanding of the study intervention safety profile and required close monitoring and rapid communication by the investigators to the sponsor. MAAEs are defined as AEs leading to medically-attended visits that were not routine visits for physical examination or vaccination, such as an emergency room visit, or an otherwise unscheduled visit to or from medical personnel (medical doctor) for any reason. Different follow-up time between AZD1222 and Placebo groups (20223 versus 3893 participant years). The safety analysis set. | |
| End point type | Primary | |
| End point timeframe | From Day 1 up to 2 years of follow-up post first dose or study discontinuation or receipt of non-study COVID-19 vaccination, a maximum of approximately 760 days | |
| Notes | | |
| [2] - No statistical analyses have been specified for this primary end point. It is expected there is at least one statistical analysis for each primary end point. Justification: Only descriptive statistical analysis was performed for the primary endpoint. | | |
| End point values | AZD1222 | Placebo |
| Number of subjects analysed | 21587 | 10793 |
| Units: participants | | |
| SAEs | 621 | 136 |
| MAAEs | 4750 | 1256 |
| AESIs | 2516 | 591 |
| No statistical analyses for this end point | | |

Figuur 12. Een snapshot uit het verslag van de AstraZeneca trial gepubliceerd op 23 november 2023.

De vraag is nu eigenlijk of de hypothese waarin de kans op een bijwerking 1,26% is de data van de vaccin-groep enigszins zou kunnen verklaren. Om dat in te schatten vergelijken we nu twee hypothesen: onder de eerste hypothese is de kans op een bijwerking 1,26% en onder de tweede is die kans 2,88%. Natuurlijk is die tweede hypothese een betere verklaring voor de aantallen in de eerste kolom, maar we willen inzicht krijgen in hoeveel beter.

¹⁸ Dit is een voorbeeld van een Bayesiaanse analyse.

Welnu, een kleine rekensom leert dat de data onder de eerste hypothese 4×10^{-73} keer zo onwaarschijnlijk als onder de tweede.¹⁹ Dat is een dermate krankzinnig klein getal dat we gerust kunnen stellen dat de data onmogelijk zijn onder de eerste hypothese. In het Bayesiaanse paradigma betekent dat niets anders dan dat iedereen die de hypothese niet absoluut uitsluit van tevoren, na het zien van deze data moet erkennen dat het effect van het vaccin reëel is. Er is gewoon geen andere optie meer.

Het is misschien wel aardig om te vermelden dat we in een Bayesiaanse analyse niet voor de steekproefgrootte hoeven te corrigeren. Als dezelfde verhoudingen zouden zijn waargenomen in een kleinere populatie, dan zou de bewijskracht (het getal 4×10^{-73} hierboven) simpelweg minder overtuigend worden – dat gaat vanzelf.

Deze bevindingen plaatsen de eerder genoemde opmerkingen van Koopmans en De Jonge in een toch wel behoorlijk ander daglicht. Er is alle reden om op grond van deze data bezorgd te zijn over in ieder geval dit specifieke vaccin.

Data van de EMA

Een heel andere insteek om naar de vaccins te kijken is via de meldingen van bijwerkingen. De EMA (European Medicines Agency) beschikt over veel data die we kunnen analyseren.²⁰ Deze data van de EMA komt tot stand door meldingen van bijwerkingen van zowel patiënten als van professionele hulpverleners. Iedereen kan zo'n melding doen. Een uitgebreide analyse van de data is binnen het bestek van dit onderzoek niet mogelijk – daar is veel meer tijd en geld voor nodig. We zullen ons hier beperken tot enkele opmerkingen en observaties die we interessant achten voor het onderwerp van ons onderzoek, en die hopelijk een veel uitgebreider onderzoek zullen motiveren. De bijzondere manier en nogal ongecontroleerde manier waarop deze data verkregen is maakt elke analyse overigens voorlopig. De data van de EMA is echter zo omvangrijk dat het zeker mogelijk moet zijn om tot conclusies te komen. Wat wij er hier over schrijven kan niet anders dan een eerste aanzet zijn.

Allereerst kunnen we kijken naar het aantal bijwerkingen zoals gemeld na een Covid-19 vaccin, in vergelijking met het aantal gemelde bijwerking van alle andere medicijnen en vaccins. Voor de goede orde, dit gaat over alle Covid-19 vaccins, niet alleen dat van AstraZeneca. Dit is inzichtelijk gemaakt in Figuur 13. Deze figuur beslaat de periode 2018 – maart 2023, en gaat over wereldwijde cijfers. Het gaat alleen om zogenaamde 'serious reports'.

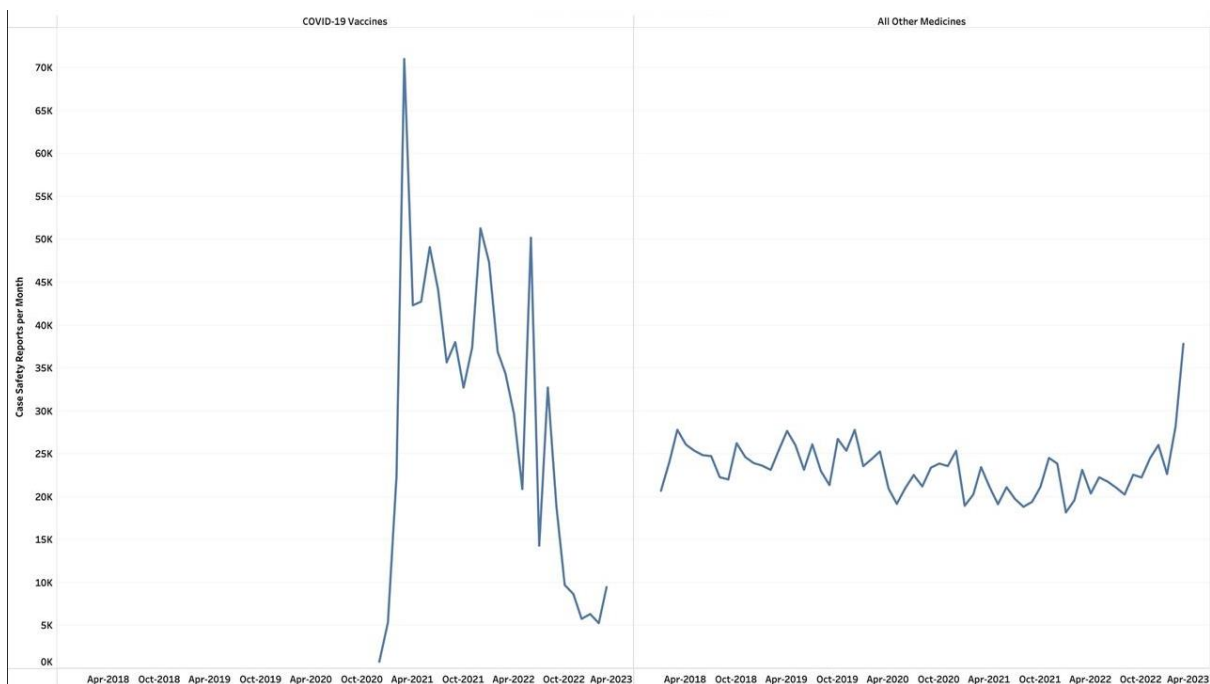
Wat voornamelijk opvalt is dat de Covid-19 vaccins relatief veel meldingen van bijwerkingen krijgen – let wel: aan de rechterkant staan de meldingen van alle andere middelen.

Als we inzoomen op de meldingen van bijwerkingen van de Covid-19 vaccins, dan kunnen we zien over welk soort gemelde bijwerkingen het precies gaat. We beperken ons hierbij even tot meldingen binnen Europa, gedaan door medische professionals in dezelfde

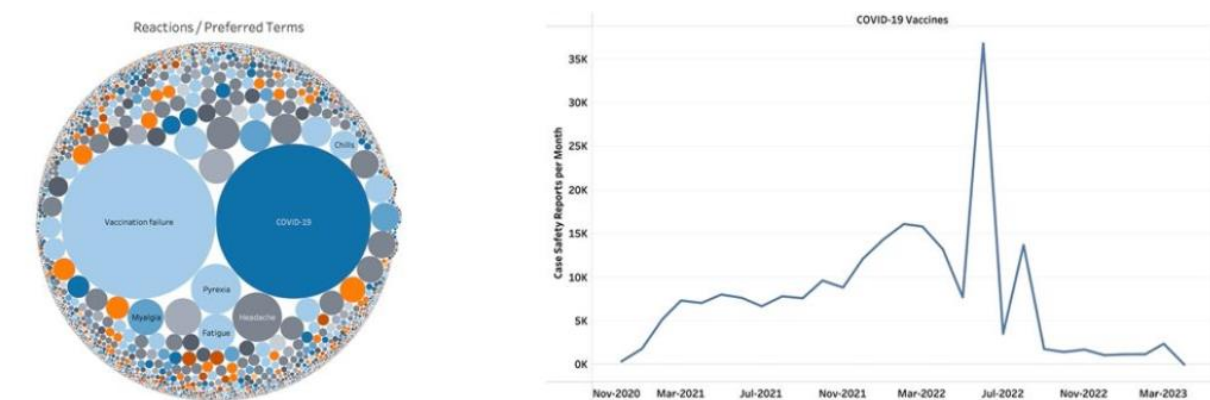
¹⁹ In feite bereken je met de binomiale verdeling de kans op 621 SAEs bij een 'succeskans' van respectievelijk 1,26% en 2,88%, en deze kansen deel je vervolgens op elkaar.

²⁰ [ema20240416.zip - Google Drive](#)

periode als hierboven. De data laat zien dat er twee bijwerkingen zijn die veruit het meest gemeld worden: “Vaccination Failure” en “Covid-19”. We visualiseren dit in Figuur 14; rechts het meldingsvolume, links de aard van de meldingen.



Figuur 13. Aantallen gemelde bijwerkingen bij de EMA.



Figuur 14. Bijwerking van Covid-9 vaccins. Linkerpanel soort bijwerking, rechterpanel aantal.

Wat is een “vaccination failure”? Het antwoord op die vraag vinden we ook bij de EMA:²¹

²¹ [Detailed guidance on ICSRs in the context of COVID-19 - Revision 3 \(europa.eu\)](https://www.europa.eu), bladzijde 2. In Hoofdstuk 6 komen we nog terug op deze “mislukte vaccinaties”.

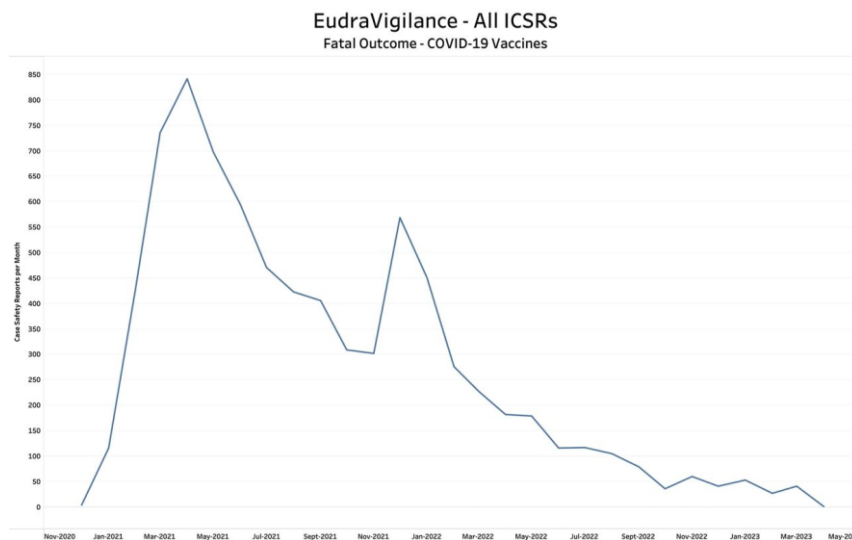
“If a medicinal product is being used in accordance with its authorisation to prevent or treat Covid-19 infection and a lack of therapeutic efficacy is reported with no associated suspected adverse reaction, then, because Covid-19 is a potentially life-threatening disease, this should be submitted within 15 days to EudraVigilance as an ICSR (see guidance further down for adding MedDRA LLT ‘Vaccination failure’ in the ICH E2B ‘Reaction(s)/Event(s)’ section of the ICSR).”

Met andere woorden, een vaccinatie is mislukt als de gevaccineerde persoon toch Covid-19 oploopt na vaccinatie. Veruit de belangrijkste bijwerking van de vaccinaties tegen Covid-19 is dus volgens de cijfers van de EMA Covid-19 zélf.

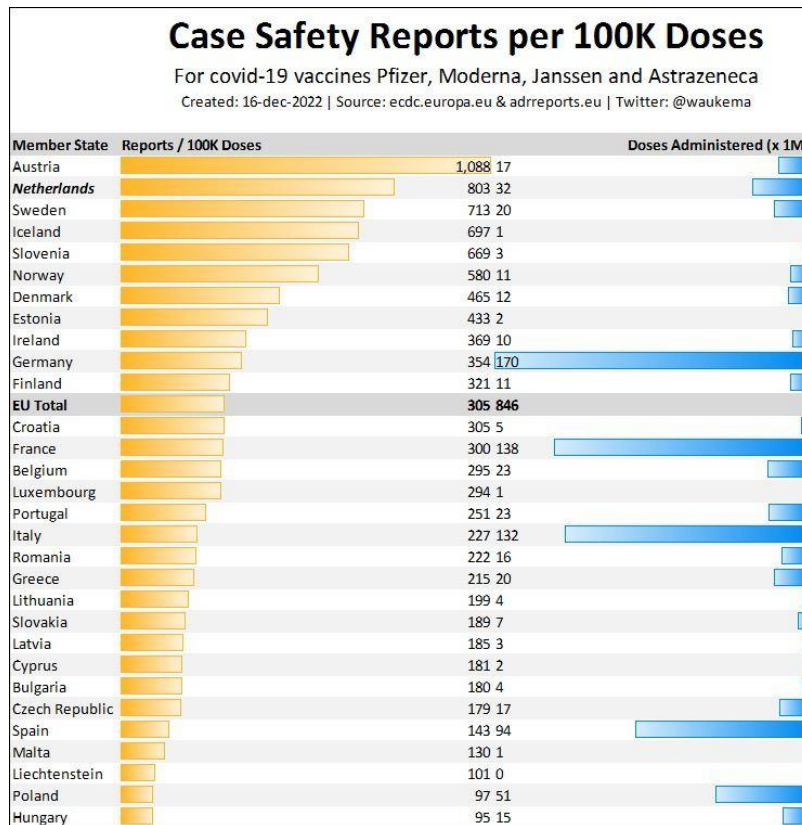
We kunnen ook kijken naar gemelde sterfte als bijwerking van een Covid-19 vaccin. De Europese cijfers illustreren we in Figuur 15. Voor alle duidelijkheid: de cijfers op de verticale as zijn cijfers per maand.

De vraag naar de betrouwbaarheid van al deze cijfers is zoals gezegd niet zo makkelijk te beantwoorden. Er zijn signalen van grote onderrapportage, zoals bijvoorbeeld gesuggereerd door

Figuur 16. We zien in die figuur namelijk dat er zeer grote verschillen zijn tussen vergelijkbare landen zoals bijvoorbeeld Duitsland en Nederland. De cijfers suggereren dat de meldingbereidheid van bijwerkingen wellicht ook cultuur- en contextafhankelijk is. In het kader van dit onderzoek hebben wij echter geen tijd en gelegenheid om ons hierin verder te verdiepen.



[Figuur 15](#). Sterfte als bijwerking van Covid-19 vaccins.



[Figuur 16.](#) Meldingspercentages per land.

Elke medische interventie gaat gepaard met bijwerkingen. De vraag is hoe serieus deze zijn en hoe vaak ze voorkomen. In dit korte hoofdstuk hebben we met enkele cijfers geïllustreerd dat we serieus dienen te kijken naar bijwerkingen van de Covid-19 vaccins. Een studie naar dergelijke bijwerkingen (met speciale aandacht natuurlijk voor mortaliteit) kan op verschillende niveaus plaatsvinden: we kunnen onderzoek doen op micro- en op macroniveau. Beide zijn belangrijk: soms zie je dingen juist heel scherp door in detail op individueel niveau te kijken wat er gebeurt, maar soms is het juist beter om als het ware een stapje terug te doen om naar meer globale patronen te kijken. In deze studie doen we allebei, in de hoop dat deze verschillende gezichtspunten een min of meer consistent beeld gaan opleveren.

Voordat we dit doen kijken we eerst naar de internationale literatuur. Er is in korte tijd extreem veel gepubliceerd over de Covid-19 vaccins, en we zullen nu eerst een poging doen tot een meta-analyse van al deze studies.

Hoofdstuk 4

Een meta-analyse van de literatuur

Samenvatting

We doen een poging tot een meta-analyse van de literatuur over de relatie tussen Covid-19 vaccins en sterfte. Er is extreem veel over gepubliceerd maar van de 13.430 publicaties die we bekeken bleken er slechts 83 aan onze inhoudelijke en kwaliteitseisen te voldoen. ‘Follow the science’ was dus niet zo verstandig tijdens de pandemie. De overgebleven 83 studies rapporteren zeer uiteenlopende effectiviteiten van de vaccins, met zeer grote onzekerheidsmarges, en zijn bovendien niet of nauwelijks met elkaar te vergelijken.

Inleiding

Onderzoek naar een mogelijke relatie tussen een interventie en een geobserveerde uitkomst begint vaak met een zoektocht door de literatuur. Niet alleen helpt dit de onderzoeker om te ontdekken wat er allemaal al aan onderzoek verricht is, maar het biedt ook perspectief over wat er nog niet gedaan is.

De afgelopen vier jaar is er ongelooflijk veel gepubliceerd over Covid-19; we hebben het hier letterlijk over tienduizenden artikelen. Daar waar de tijd tussen het indienen van een manuscript tot aan publicatie in normale omstandigheden soms meer dan een jaar kan duren, was het toentertijd vaak een kwestie van weken (en soms zelf dagen).

Wie in bekende digitale bibliotheken zoals [PubMed](#) gaat zoeken wordt al snel overweldigd door de hoeveelheid artikelen over Covid-19. De eerste studies rondom de ontwikkeling van een vaccin mét klinische data zijn eind 2020 al te vinden.

Onderzoek naar vaccinatie kent een zekere publicatiebias, en wel om verschillende redenen. Ten eerste wordt vaccineren algemeen gezien als een van dé hoogtepunten van de medische wetenschap. Ten tweede wordt vaccineren door een aanzienlijke minderheid van de bevolking gezien als juist dé oorzaak voor onverklaarbare ziektes. Het is daarmee een tamelijk gepolariseerd onderwerp: iemand die iets negatiefs schrijft over vaccinatie wordt al snel als ‘anti-vaxer’ neergezet. Deze publicatiebias kan de resultaten van onze studie zeker beïnvloeden.

Deze literatuurstudie is geen zoektocht naar een bevestiging van negatieve effecten van Covid-19 vaccins. Het is wel een systematische poging om de relatie tussen vaccinaties en sterfte te duiden, ongeacht de uitkomsten.

Het beoogde meta-onderzoek bestond aanvankelijk uit de volgende onderdelen:

1. Uitvoeren van een systematische literatuur- en internetonderzoek naar papers, preprints, essays en blogs over een verband tussen Covid-19 vaccinatie en sterfte door alle oorzaken.
2. Bespreken van de gebruikte statistische methoden, aannames en beperkingen in elke studie.
3. Beoordeling van de algemene relevantie en reikwijdte van elke studie.
4. Zoeken naar en beoordelen van de gebruikte datasets.
5. Uitvoeren van onze eigen analyses op deze datasets.
6. Het opzetten van een uitgebreid en volledig statistisch beeld – voor zover de huidige gegevens dat toelaten – van een mogelijk verband tussen vaccinaties en sterfte door alle oorzaken.

Om studies zoals deze uniformer te maken zijn er richtlijnen opgesteld, zoals bijvoorbeeld de PRISMA richtlijn.²² Deze richtlijn komt voort uit een standaard die in 2020 is herzien²³ met de bedoeling dat elke literatuurstudie (waaronder meta-analyses) op een transparante manier beschreven wordt. We hebben bovendien een [GitHub pagina](#)²⁴ opgezet: er is dus een digitale achterkant voor dit hoofdstuk.

We hebben er voor gekozen om bij onduidelijkheden geen contact te zoeken met de auteurs van de diverse studies. We hebben letterlijk duizenden artikelen bekeken voor relevantie en vele honderden artikelen beoordeeld op kwaliteit. Het zou voor ons gewoonweg onmogelijk zijn om iedere auteur van ieder artikel te vragen naar eventuele ontbrekende informatie. Helaas zien we zelden tot nooit GitHub pagina's met de gebruikte datasets en programmeercodes.

Wij hopen met deze analyse een hopelijk zinvolle bijdrage te leveren aan een tamelijk gepolariseerd publiek (en privaat) debat. Aangezien er in het publieke domein veel gespeculeerd wordt over een mogelijke relatie tussen vaccinatie en oversterfte, is het belangrijk dat wij met dit onderzoek het beschikbare bewijs beter proberen te duiden.

De meta-analyse – methodes en protocol

Een meta-analyse is een volgende stap in een literatuuronderzoek waarbij een onderzoeker besluit om bevindingen uit individuele studies te combineren. Op deze manier kan de 'steekproef' worden uitgebreid waarmee ook de eventuele 'signaalsterkte' van een studie kan worden vergroot. Met andere woorden, als het zo is dat een interventie daadwerkelijk een effect kent, dan is dit statistisch makkelijker aan te tonen bij een grotere steekproef. Uiteindelijk, zo luidt de gedachte, wordt dan helder wat het effect van een interventie is.

Een meta-analyse is dus een statistisch raamwerk om studies te combineren, maar is niet hetzelfde als het uitvoeren van één enkele grote studie waarvan de studiegrootte gelijk

²²

https://static1.squarespace.com/static/65b880e13b6ca75573dfe217/t/65d81881d8a48075f1fa7a3a/1708660865607/PRISMA_2020_checklist.pdf

²³ <https://www.bmj.com/content/372/bmj.n160>

²⁴ <https://nl.wikipedia.org/wiki/GitHub>

is aan de gecombineerde aantallen uit de meta-analyses. Dit komt omdat de combinatie van studies ook weer 'ruis' introduceert. Om een zinnige meta-analyse te kunnen doen moeten de studies wel vergelijkbaar zijn. Maar het uitvoeren van 10 vergelijkbare studies van 100 personen is niet hetzelfde als één studie met 1000 personen, omdat er bij elke herhaling een introductie is van bekende en onbekende factoren waarvan maar lastig te achterhalen is hoe deze op elkaar inwerken.

Het is van tevoren dus helemaal niet zo duidelijk hoeveel en welke studies geïnccludeerd kunnen worden in een zinvolle meta-analyse. We zullen laten zien dat de studies die wij vonden in vele opzichten zo divers waren dat ze buitengewoon moeilijk, of misschien wel helemaal niet met elkaar vergeleken kunnen worden. Dat alleen, zo denken wij, is al een signaal op zich voor de (ontbrekende) bewijswaarde van het wetenschappelijke coronabeleid in de jaren 2020-2023.

De standaard gehanteerde methode voor een literatuuronderzoek is vrij direct. Allereerst ga je op zoek naar de relevante literatuur. Omdat je er zeker van wilt zijn dat je geen relevante artikelen mist, moet de zoekstrategie breed zijn. Vervolgens importeer je alle citaties en samenvattingen (abstracts) in een digitale bibliotheek (we hebben hier gebruik gemaakt van EndNote software²⁵). Vanuit daar ga je verder met het filteren van duplicaten (omdat je vaak meer dan één digitale bibliotheek gebruikt voor je zoekwerk). Daarna kijk je naar de unieke studies om uit te zoeken welke echt iets zeggen over het beoogde onderwerp en de door jou gehanteerde inclusiecriteria. Omdat een samenvatting vaak maar tussen de 250 en 500 woorden telt is het logisch dat daar niet altijd alle relevante informatie in staat. Je gaat dus ook nu weer breed te werk en includeert bij onzekerheid liever wel dan niet. Vervolgens ga je van elke geïnccludeerde studie de volledige tekst bekijken, om te bepalen of een studie daadwerkelijk aan je criteria voor inclusie voldoet. Als dit daadwerkelijk het geval is, ga je studies op methodologische kwaliteit beoordelen. De studies die sterk genoeg op elkaar lijken én voldoen aan de gestelde kwaliteitseisen worden dan in de meta-analyse opgenomen. Het is aan de desbetreffende auteur of deze vervolgens nog verder wil rekenen.²⁶

Het is dan ook uiterst belangrijk dat je goed nadenkt over je studie voor je begint. Niet alleen zijn vooraf gemaakte keuzes zuiverder dan keuzes die gemaakt worden tijdens de studie, maar het helpt ook om uiteindelijke afwijkingen beter te duiden. Hoewel een protocol vooral dient om een onderzoeker te laten nadenken over zijn doel en aanpak alvorens deze begint, mag het het ook geen dwangbuis zijn. Er moet altijd een bepaalde mate van bewegingsvrijheid zijn – één van de redenen dat het onderzoek transparant moet worden uitgevoerd

Op 10 januari 2024 begonnen wij te zoeken naar artikelen de relatie tussen vaccinatie en sterfte tijdens de Covid-19 pandemie: we zochten artikelen waarin termen gerelateerd aan vaccinatie, sterfte en Covid-19 voorkwamen.

²⁵ <https://endnote.com/>

²⁶ Omdat een meta-analyse een wiskundig raamwerk is, kun je vervolgens je dataset splitsen in sub-group analyses of omzetten voor een meta-regressie. Zoals wel vaker bij knip-en-plak werk is het de bedoeling dat deze analyses vooraf zijn bedacht en expliciet zijn opgenomen in het protocol.

De gebruikte bibliotheken waren [PubMed](#), [ScienceDirect](#) en [GoogleScholar](#). Figuur 17 is een afbeelding van de zoektocht in PubMed: hier kan de lezer bijvoorbeeld zien hoe het toevoegen óf weglaten van kernwoorden een gehele andere lijst aan resultaten oplevert. Deze zoektocht is op 6 juni herhaald en leidde uiteindelijk tot een [EndNote bibliotheek](#).

History and Search Details Download Delete

| Search | Actions | Details | Query | Results | Time |
|--------|---------|---------|--|-----------|----------|
| #9 | ... | > | Search: (((Death*) OR (Mortality) OR (mortality) OR (Excess mortality) OR (excess mortality) OR (excess)) OR (All-cause mortality) OR (life expectancy)) AND (Covid-19 vaccine*) | 9,546 | 06:10:08 |
| #8 | ... | > | Search: (((Death*) OR (Mortality) OR (Excess mortality)) OR (All-case mortality)) AND (Covid-19 vaccine*) | 9,273 | 06:05:43 |
| #7 | ... | > | Search: (((Death*) OR (Mortality) OR (Excess mortality)) OR (All-case mortality)) AND (Covid-19) OR (Vaccine*) | 498,009 | 06:05:07 |
| #6 | ... | > | Search: (((Mortality) OR (Excess mortality)) OR (All-cause mortality)) AND (Covid-19) AND ((Vaccine) OR (Vaccination)) | 6,611 | 06:04:10 |
| #5 | ... | > | Search: (((Excess mortality)) OR (All-case mortality)) AND (Vaccine) OR (Vaccination) | 517,653 | 06:03:37 |
| #4 | ... | ! | Search: ((Covid-19) AND ((Vaccine) OR (Vaccination))) | 67,770 | 06:02:54 |
| #3 | ... | ! | Search: (((Mortality) OR (Excess mortality)) OR (All-case mortality)) | 1,563,931 | 06:02:22 |
| #2 | ... | > | Search: (((Mortality) OR (Excess mortality)) OR (All-case mortality)) AND (Covid-19) AND ((Vaccine) OR (Vaccination)) | 6,611 | 06:02:02 |
| #1 | ... | > | Search: (((Mortality) OR (Excess mortality)) OR (All-case mortality)) AND (Covid-19) OR (Vaccine) | 554,834 | 06:01:03 |

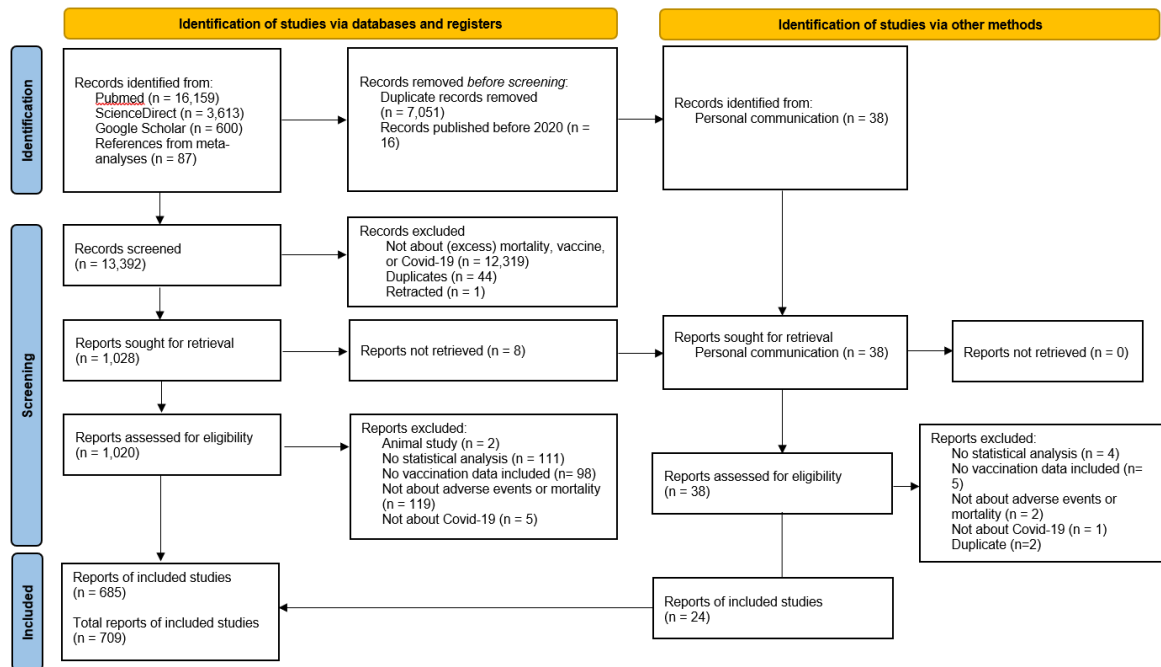
Showing 1 to 9 of 9 entries

Figuur 17. Zoekresultaten in PubMed.

Een zoektocht naar artikelen wordt inzichtelijk gemaakt door gebruik te maken van een zogenaamde gestandaardiseerde PRISMA-flowchart. Deze lijkt nog het meest op een beslisboom waarin duidelijk moet staan waarom studies wel of niet zijn opgenomen in de studie. Met het weergeven van deze grafiek (Figuur 18) laten we dus al een stuk van de resultaten zien.

Figuur 18 laat twee paden zien: het eerste pad begint linksboven, en bestaat uit het vinden van studies door gebruik te maken van digitale bibliotheken. Het tweede pad begint rechtsboven, en is het pad van de persoonlijke communicatie. Om er zeker van te zijn dat we geen relevante studies zouden missen, hebben we op sociale media (LinkedIn) een oproep gedaan aan mensen om voor hun bekende artikelen, blogs, datasets etc. naar ons te sturen. Op die oproep is veel gereageerd, maar om opgenomen te worden moest een inzending wel duidelijk zijn wat betreft de gehanteerde methodiek. Dat betekent dat als iemand ons attendeerde op een 'interessante' blog wij moesten kunnen zien hoe de auteur tot zijn bevindingen was gekomen. Dit bleek zelden het geval, waardoor we uiteindelijk maar een fractie van deze studies hebben geïnccludeerd.

PRISMA flow diagram, Risk of Bias assessment, and GRADE Summary of Findings for studies that estimated the relationship between vaccines and mortality



[Figuur 18.](#) De PRISMA flowchart.

Wie verder door de flowchart loopt ziet dat er bij elke stap minder studies overblijven. De beste manier om deze beslisboom te visualiseren, is die van een omgekeerde piramide: men begint sensitief, maar niet specifiek. Daarna neemt men vervolgstappen waarbij het de bedoeling is dat de stapel overgebleven studies steeds relevanter wordt. Ons uiteindelijke doel was het behouden van die studies die keken naar de relatie tussen vaccinatie en sterfte ten tijde van Covid-19 en daarna. Let wel, we hebben niet alleen specifiek naar *oversterfte* gekeken, omdat we al vroeg zagen dat er niet veel studies waren die hieraan voldeden. Belangrijker was het dus om te duiden wat de relatie tussen vaccinatie en algemene sterfte tijdens Covid-19 was.

Het gros van de artikelen is uiteindelijk nooit door de initiële citatenselectie gekomen omdat duidelijk was dat een studie óf niets te maken had met sterfte, óf niets te maken had met vaccinatie óf niets te maken had met Covid-19. Het is voorgekomen dat er studies zijn geïnccludeerd die de werking van de griepvaccinatie op Covid-19 sterfte hebben onderzocht, of de effectiviteit van het BCG vaccin bij kinderen ten tijde van Covid-19. We hebben ons dus niet expliciet beperkt tot de zogenaamde vector- of mRNA-vaccins.

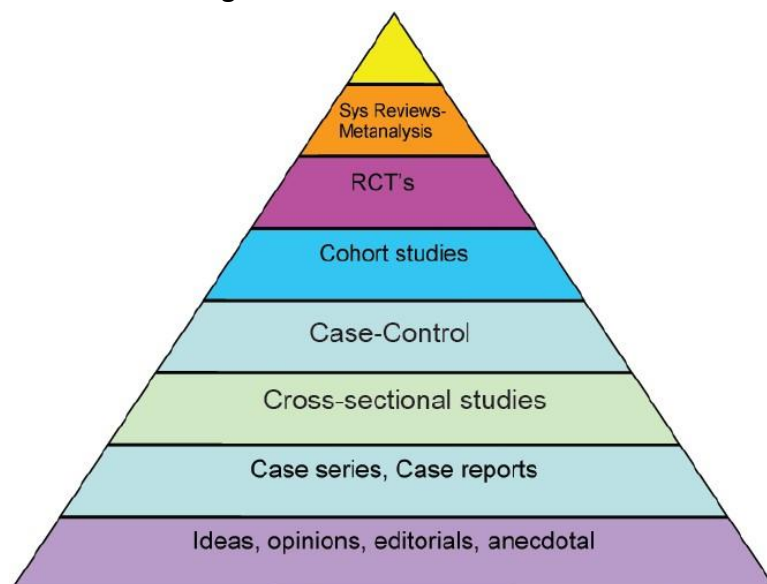
We hebben al met al ruim gezocht, maar hebben onszelf ook duidelijke grenzen gesteld qua studies die we niet zouden opnemen: studies zonder mensen óf zonder statistiek. Ook hebben we geen studies meegenomen die geen data hadden over mortaliteit, vaccinaties of Covid-19. Studies die later zijn teruggetrokken hebben we ook niet meegenomen. Uiteindelijk heeft dit ertoe geleid dat wij van 20.497 citaties naar 709 studies zijn gegaan.

Een aantal opmerkingen kunnen wij hier trouwens al maken. Zo hebben wij niet 20.497 studies handmatig bekeken; dat exacte aantal was 13.430. Ook hebben wij van GoogleScholar maar de eerste 600 hits bekeken. Dit heeft te maken met de grote hoeveelheid informatie die beschikbaar was in PubMed. Het grote aantal dubbelen (7051) is, denken wij, al tekenend voor hoe ruim wij zijn gestart.

Uiteindelijk hadden we ook een deadline om naar toe te werken (de zomer). Dit betekent dat we na 6 juni 2024 en na het doornemen van de referentielijsten van de geïnccludeerde meta-analyses geen andere studies meer hebben opgenomen, ook niet als deze toch relevant bleken.

We hebben gebruik gemaakt van EndNote om relevante data te extraheren. Wanneer je in EndNote citaten, samenvattingen en PDF bestanden invoert wordt er automatisch meta-data ingeladen. Dit betekent dat het proces van extractie voor een deel niet door ons zelf is gedaan maar door de software: het type blad, de titel, de auteurs, de datum, de samenvatting en keywords zijn allemaal automatisch ingevuld. Hoewel dit ook interessante informatie is, hielp het ons niet altijd om de studies verder te duiden. Daarom hebben we besloten een aantal velden toe te voegen.

Om een studie te kunnen beoordelen is het belangrijk om te weten welke type studie het is. Sommige studies zijn nu eenmaal inherent 'sterker' dan andere studies qua bewijswaarde. Deze piramide (Figuur 19) van bewijswaarde is belangrijk maar niet heilig.²⁷ Dit is precies de reden waarom we gebruik wilden maken van de GRADE methodiek.²⁸



Figuur 19. Piramide van bewijswaarde.

In het gebruik van GRADE wordt de beoordelaar namelijk aangespoord om verder te kijken dan het type studie, en ook of de studies onderling eenzelfde soort effect laten zien,

²⁷ <https://blogs.bmj.com/adc/2014/11/03/the-crumbling-of-the-pyramid-of-evidence/>

²⁸ <https://bestpractice.bmj.com/info/toolkit/learn-ebm/what-is-grade/>

consequent zijn wat betreft de grootte van het effect, en eenzelfde vorm van nauwkeurigheid rapporteren²⁹ (Figuur 20).

| factor | beschrijving |
|--|--|
| afwaardering | |
| beperkingen onderzoeksopzet (risico op bias) | zijn de studies goed opgezet en uitgevoerd? |
| inconsistentie | zijn de resultaten van de studies consistent? |
| indirect bewijs | hoe direct is de relatie tussen de studies en de PICO-vraag? |
| onnauwkeurigheid | is de schatting van het effect nauwkeurig? |
| publicatiebias | zijn dit alle studies? |
| opwaardering | |
| effectgrootte | zijn de effecten groot? |
| dosis-responsrelatie | is het effect dosisafhankelijk? |
| richting residuele confounding | kunnen andere factoren het effect verklaren? |

PICO = 'patient-intervention-comparison-outcome'

Figuur 20. Factoren voor af- en opwaardering van kwaliteit van bewijs.

Met andere woorden, als je verschillende studies samenvoegt en in ogenschouw neemt dat geen enkele studie exact hetzelfde is, zien we dan toch voldoende bewijs om een aanbeveling te doen?³⁰ De bewijswaarde is dus niet meer zwart-wit (Figuur 21), maar wordt uitgedrukt in een niveau van betrouwbaarheid: hoe zeker kun je zijn in je aanbeveling?³¹

| criterium | beschrijving |
|--|---|
| weging gewenste en ongewenste effecten | wegen de gewenste effecten van de interventie op tegen de ongewenste effecten? |
| grootte van de gewenste en ongewenste effecten | hoe groot zijn gewenste en ongewenste effecten? |
| kwaliteit van het bewijs | wat is de algehele kwaliteit van het bewijs? |
| waarden en voorkeuren van patiënten | hoeveel waarde kennen patiënten toe aan de uitkomsten en is daar onzekerheid over of variatie in? |
| gelijkheid | leidt de interventie tot verbetering van gezondheid voor alle groepen in de maatschappij? |
| haalbaarheid | is implementatie van de interventie haalbaar? |
| aanvaardbaarheid | is de interventie aanvaardbaar voor stakeholders? |
| indien relevant: economische afwegingen en kosteneffectiviteit | hoe hoog zijn de kosten en is de interventie kosteneffectief? |

Figuur 21. Criteria voor bepaling van de sterkte en richting van de aanbeveling.

Om het systeem van GRADE te kunnen gebruiken is het belangrijk om te weten wát je precies samenvoegt. Hoewel GRADE bij uitstek geschikt is om te bepalen of informatie dezelfde kant op wijst met dezelfde precisie, ontkom je er ook met een raamwerk als GRADE niet dat studies moeten voldoen aan bepaalde inclusie- en exclusie -criteria alvorens beoordeeld te kunnen worden. Dit om er zeker van te zijn dat als we praten over appels, of peren, of fruit, dat iedereen ook met zekerheid kan zeggen dat iets een appel, peer of fruit is.

²⁹ <https://www.ntvg.nl/artikelen/richtlijnen-worden-transparanter-met-de-grade-methode>

³⁰ <https://www.ntvg.nl/artikelen/transparante-wetenschappelijke-onderbouwing-van-zorg>

³¹ <https://nl.gradeworkinggroup.org/docs/Tool+GRADE+voor+diagnostiek+20180630.pdf>

Wat betekent deze analogie voor onze studie? Omdat we een onderzoek doen naar de relatie tussen vaccinatie en sterfte ten tijde van Covid-19 en daarna, willen we minstens weten hóe elke studie heeft vastgesteld of iemand Covid-19 heeft, of iemand wel of niet gevaccineerd is en wat men precies verstaat onder sterfte, en welke sterfte dat dan is. Met andere woorden: wij willen precies kunnen zien wie waar en hoe geanalyseerd is. Zo zal het de lezer hoogstwaarschijnlijk niet verbazen dat twee studies, waarvan de definitie van 'volledig gevaccineerd' verschilt, lastig te combineren is. De cijfers uit beide studies betekenen dan echt iets anders.

Samenvattend hebben we de volgende data uit 709 studies gehaald:

1. Het ontwerp van de studie;
2. Het niveau waarop is geanalyseerd;
3. De primaire uitkomstmaat die is onderzocht;
4. De definitie van geïnfecteerd zijn;
5. De definitie van gevaccineerd zijn;
6. De definitie van mortaliteit.

Een voorbeeld: de studie van Yan et al. uit 2023 met de titel *Waning effectiveness against COVID-19-related hospitalization, severe complications, and mortality with two to three doses of CoronaVac and BNT162b2: a case-control study*, is een:

1. case-control studie;
2. met data op patiëntniveau;
3. waarvan het onduidelijk is wat de primaire uitkomst is;
4. waarin volledig gevaccineerde personen zijn gedefinieerd als mensen met twee doses en 14-dagen wachttijd daarna;
5. waarin de infectie is bepaald via een PCR of antigeen-test;
6. waar sterfte is vastgesteld als sterfte ongeacht de oorzaak binnen 28 dagen ná een PCR bevestigde corona-infectie.

Op basis van bovenstaande informatie krijgen wij een beeld hoe de data zijn geanalyseerd en wat de resultaten betekenen. Dit is de eerste schifting. Vervolgens hebben we van elke studie die voldoet aan de eisen van transparantie definities, meer data geregistreerd, namelijk:

1. Het startpunt van de studie;
2. Het eindpunt van de studie;
3. Het land waarin de studie is uitgevoerd;
4. De leeftijd van de geïncludeerde personen;
5. De relevante populatie;
6. De infectiestatus van geïncludeerde personen;

7. De vaccinatiestatus van geïncludeerde personen;
8. De gebruikte statistische methode;
9. De correctie voor belangrijke factoren (zogenaamde co-variaten analyse);
10. De tijd tot volledige vaccinatie;
11. Het type mortaliteit;
12. De resultaten zoals beschreven in de studie zelf.

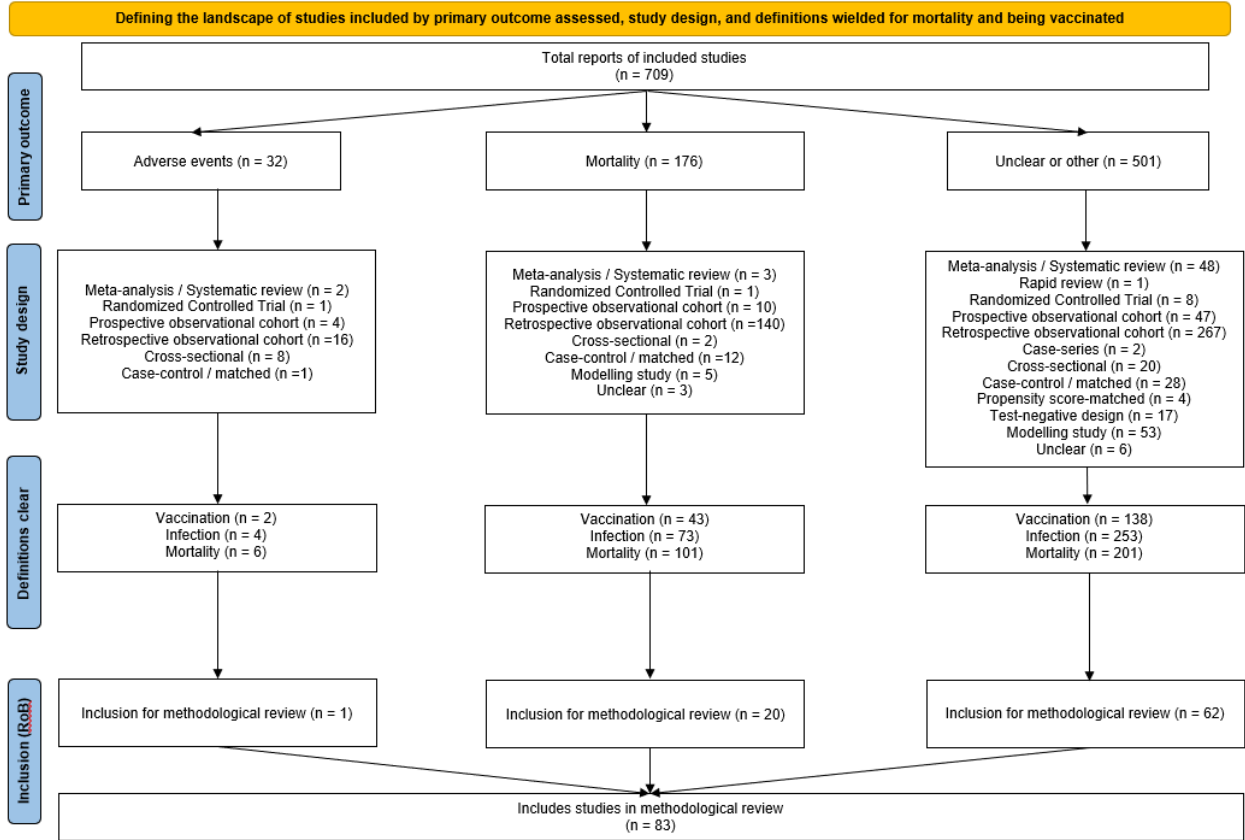
Op basis van deze bevindingen zouden we een goede selectie moeten kunnen maken van studies die niet alleen transparant genoeg zijn om te beoordelen, maar ook homogeen genoeg om te combineren. Hoewel GRADE toestaat dat verschillende studies worden gecombineerd, staat het statistisch raamwerk van de meta-analyse niet toe dat we fruit met groente combineren. Het moet helder blijven waar we precies uitspraken over doen. Omdat dit ook een kernonderdeel is van GRADE hebben we besloten om eerst te inventariseren waar elke studie het precies over heeft. Dat gaan we nu bespreken in de resultaten sectie.

Resultaten

We beschreven hierboven al dat we van 13.430 studies naar een selectie van 709 studies zijn gegaan waarvan wij vinden dat deze voldoen aan onze inclusiecriteria. Deze studies zijn te vinden in de [EndNote bibliotheek](#). In diezelfde bibliotheek kun je ook van elke studie zien hoeveel informatie we uit die studies hebben kunnen halen. Die gegevens hebben we verder verwerkt door middel van het programma R waarvan de programmeercodes hier te vinden zijn. De resultaten zijn afgebeeld in Figuur 22.

Wat direct opvalt is dat maar 83 studies het gehaald hebben om te worden opgenomen in de volgende stap van dit onderzoek: de methodologische beoordeling: er zijn slechts 83 studies die voldoende informatie geven over de door de auteurs gehanteerde definities van infectie, vaccinatie én mortaliteit. Dit is een eerste belangrijke conclusie van ons onderzoek: de ruime meerderheid van de studies in de literatuur zijn over de cruciale concepten zo onduidelijk dat de studie niet meer interessant of informatief is. Natuurlijk hadden deze studies bij een fatsoenlijk werkend reviewproces nooit voor publicatie geaccepteerd mogen worden.

Als we weer bovenaan beginnen zien we 709 studies die kunnen worden opgesplitst in hun primaire uitkomstmaat: adverse events (bijwerkingen), mortality (sterfte) en onduidelijk of anderszins. Van de 709 studies zijn er maar 176 (24,8%) die mortaliteit als primaire uitkomstmaat benoemen, hetgeen betekent dat deze studies (in principe) ontworpen zijn om statistisch iets te kunnen zeggen over de relatie tussen vaccinatie en sterfte. Ook hebben we 32 (4,5%) studies geïncludeerd die specifiek hebben gekeken naar mogelijke bijwerkingen van vaccinaties, waarbij sterfte één van de bijwerkingen was.



Figuur 22. Flowchart van data verkregen uit 709 studies.

Daarna zijn we de studies gaan indelen op het type studieopzet. Het wordt al snel duidelijk dat het merendeel van de studies retrospectieve observationele studies zijn. Dit zijn studies die kijken naar welke data al beschikbaar zijn om analyses op te doen. De kracht van dit type studie is voornamelijk de grootte, het gemak en de lage kosten, maar de nadelen zitten in het beperkt aantal factoren waar je rekening mee kan houden. Hoewel in de oude piramide (Figuur 19) de observationele studies net onder de gerandomiseerde studies staan (RCTs) is er wel degelijk een verschil of data in de tijd verzameld worden met behulp van een protocol vooraf (prospectief), of dat verzamelde data achteraf geselecteerd wordt (retrospectief). Een retrospectieve observationele studie kijkt terug in een bepaalde populatie, en dit betekent bijna altijd dat er een behoorlijke bias (vertekening) geïntroduceerd wordt waarvoor vaak moeilijk of niet valt te corrigeren. Als je data bij wijze van voorbeeld bestaat uit mensen die na een vaccinatie in het ziekenhuis belanden, dan introduceert dat een bias: mensen die zijn overleden als gevolg van het vaccin tel je dan simpelweg niet mee. Dat kan belangrijk zijn als je bijvoorbeeld de effectiviteit van een vaccin wilt bepalen, want de mensen die er het meest onder lijden blijven dan buiten je studie.

De meeste studies zijn duidelijk in hun definitie van infectie en mortaliteit. Waar het vaak aan schort, zijn heldere definities van wat het betekent om gevaccineerd te zijn. Voor ons was het essentieel dat elke studie specifiek was in de beschrijving van 'niet-

gevaccineerd' en 'gevaccineerd'. Een studies was voor ons pas voldoende transparant als duidelijk werd gemaakt wanneer iemand van de ene definitie naar de andere definitie migreerde.³²

Dat we iets minder dan 12% van de studies overhouden is zoals we al schreven tekenend, maar niet ongebruikelijk bij een meta-analyse. Maar dan zijn we er nog niet. Het is ook nog zaak om te kijken of die studies wel met elkaar vergeleken kunnen worden. Omdat de coronaperiode 2020 - 2023 per land gekenmerkt werd door veel verschillen op het gebied van de ziekte zelf (type variant), maatregelen (lockdowns, medische interventie, teststrategie) is het een hele uitdaging om enige homogeniteit te waarborgen in studies tussen landen. Daarom willen we van de 83 studies helder hebben hoe een mogelijke combinatie eruit zou komen te zien en of we ons wel comfortabel voelen bij de combinatie.

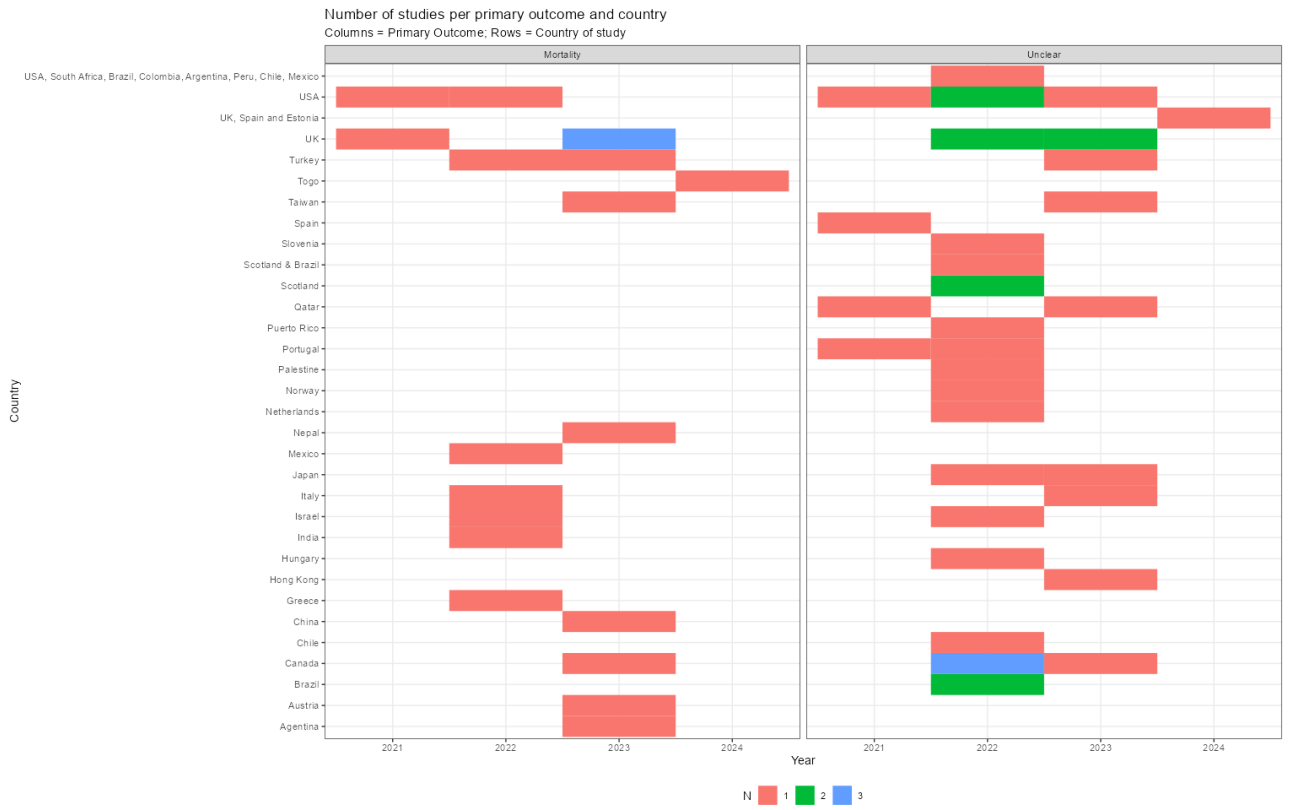
Om dit te doen hebben we gekeken naar de begin- en eindpunt van een studie, de gebruikte methodologie en statistiek, en de gehanteerde inclusiecriteria. Laten we om te beginnen kijken in welk landen de studies zijn uitgevoerd (Figuur 23). De kleur geeft het aantal studies per uitkomstmaat, land en jaar aan. Wat je ziet is dat er bijna geen 'soortgelijke' studies zijn.

We kunnen vervolgens proberen om landen als criterium te vervangen door het studieontwerp (Figuur 24). Wat dan direct opvalt is dat we veel meer studies kunnen samenvoegen, maar dat betekent niet dat de invloed van de factor 'land' zomaar is verdwenen. Die laten we nu gewoonweg niet zien.

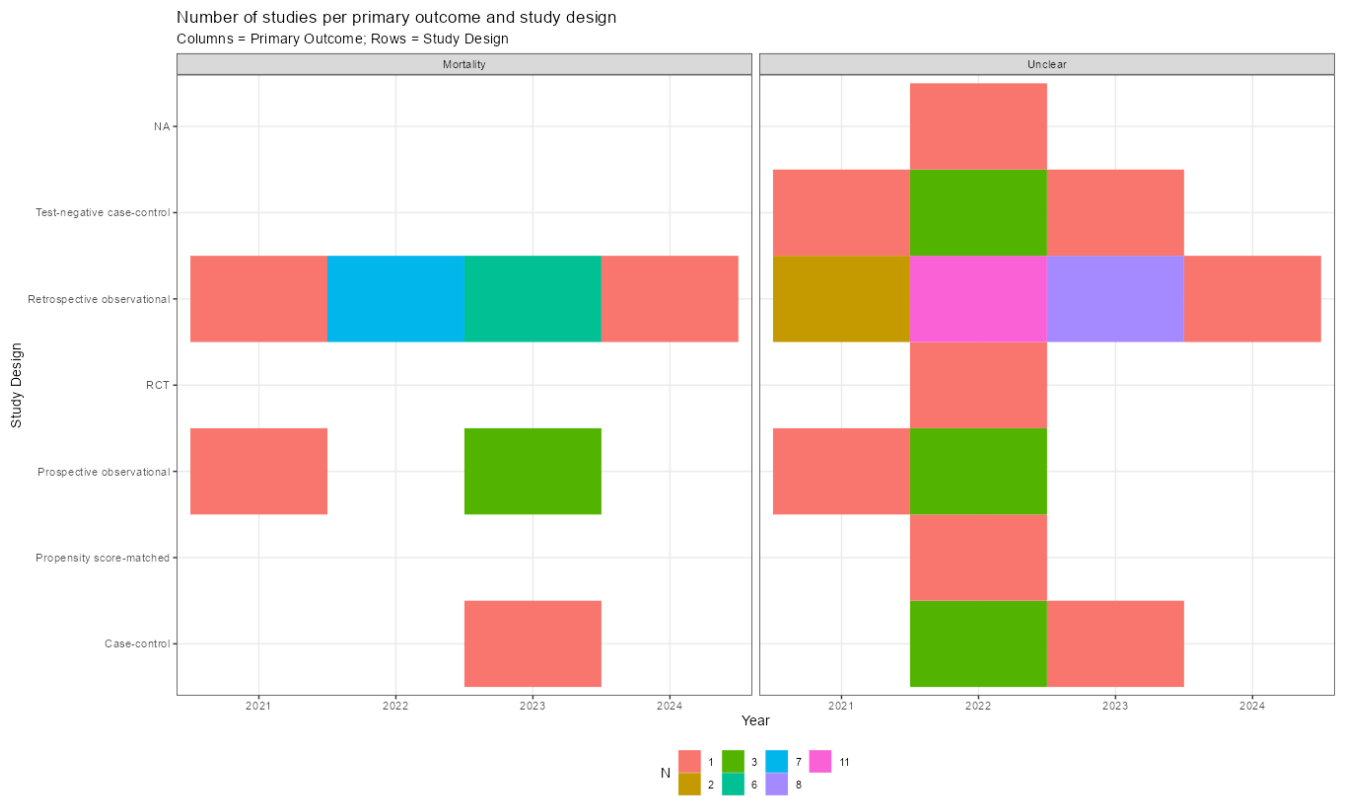
Vervolgens kijken we naar het type patiënt dat is geïncludeerd. In onze zoektocht viel direct op dat veel studies zich beperken tot één specifieke patiëntpopulatie zoals kankerpatiënten, patiënten met COPD of mensen die op de wachtlijst staan voor een orgaantransplantatie (Figuur 25). Opnieuw zien we dat maar weinig studies op basis van deze drie eigenschappen te groeperen zijn.

Een van de meest interessante zaken om uit een studie te halen is de definitie van vaccinatie en dan men name de tijd die wordt ingecalculeerd alvorens men echt als gevaccineerd wordt bestempeld. Dit noemen we ook wel de zogenaamde 'full-vaccination lag' oftewel de tijd (in dagen) tussen gevaccineerd worden (de injectie) en 'gevaccineerd zijn' (dat is een label). De bevindingen staan afgebeeld in Figuur 26. Wat opvalt is dat de meeste studies deze wachttijd daadwerkelijk hebben ingebouwd. Van de 83 studies zijn er in totaal maar 11 studies waar dat niet zo is.

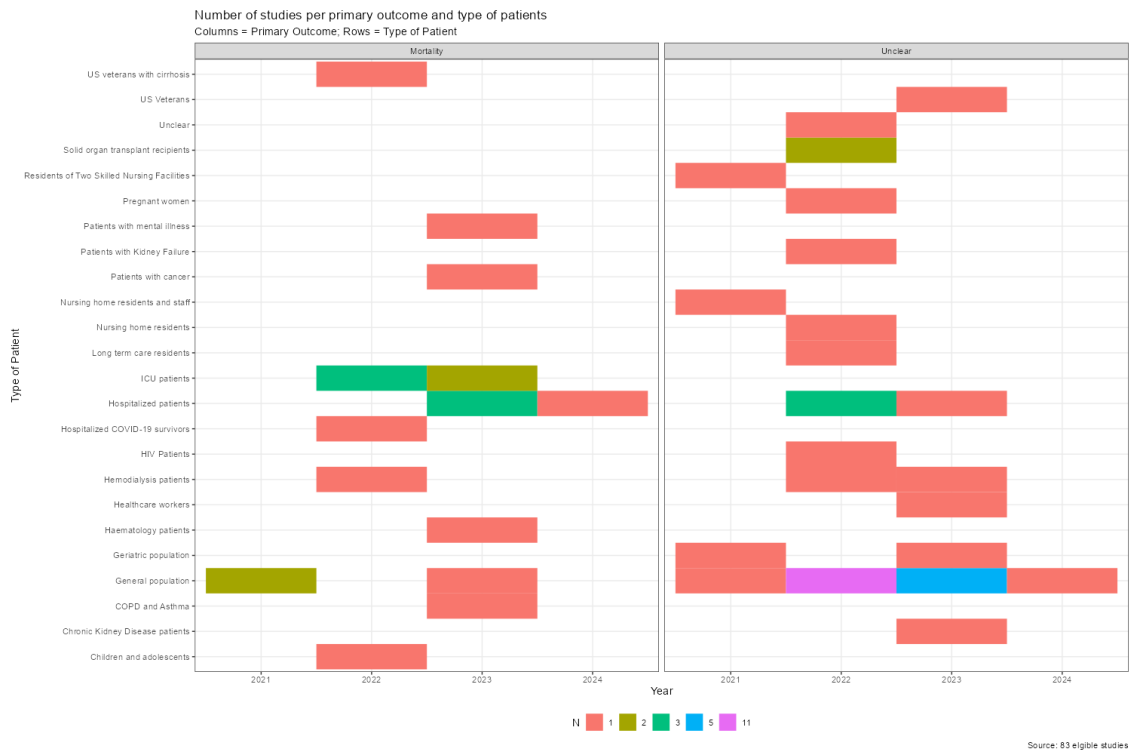
³² Hierbij werd vaak gebruik werd gemaakt van de tussenstap 'gedeeltelijk gevaccineerd'.



Figuur 23. Aantal studies per primaire uitkomstmaat, jaar én land.



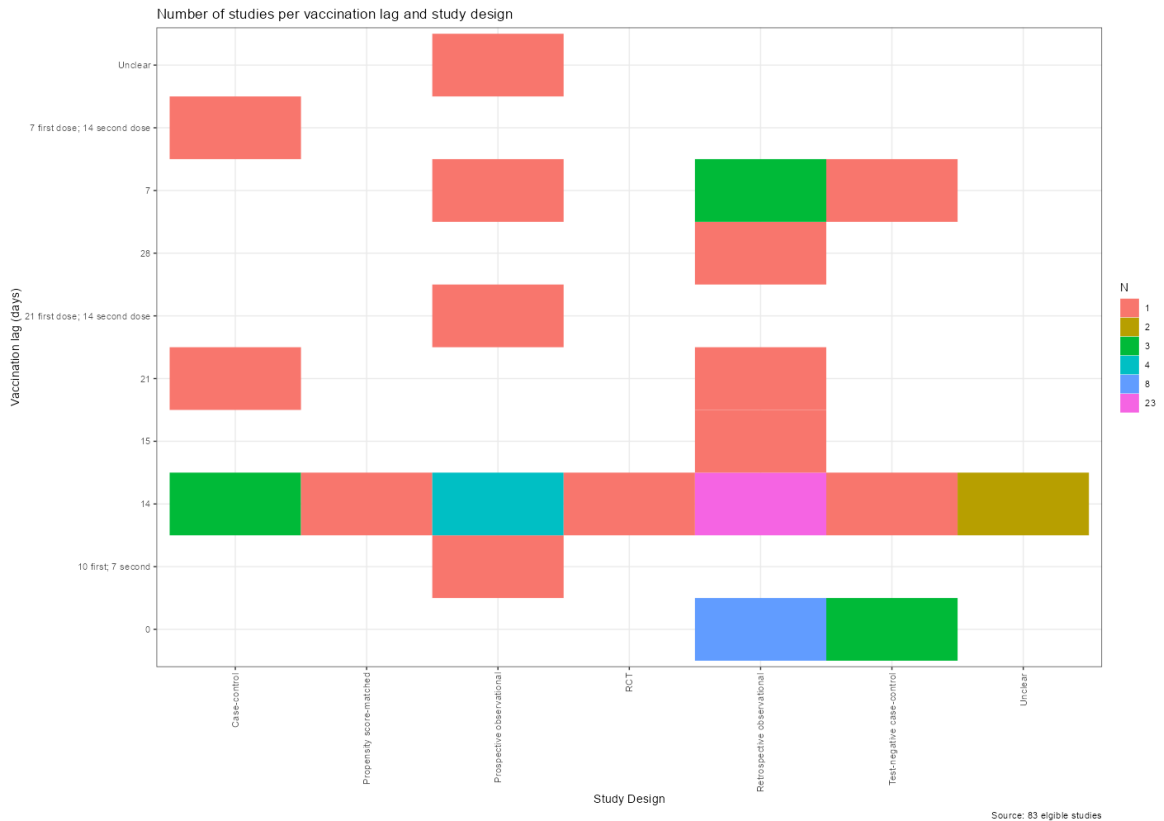
Figuur 24. Aantal studies per primaire uitkomstmaat, jaar én type studieontwerp.



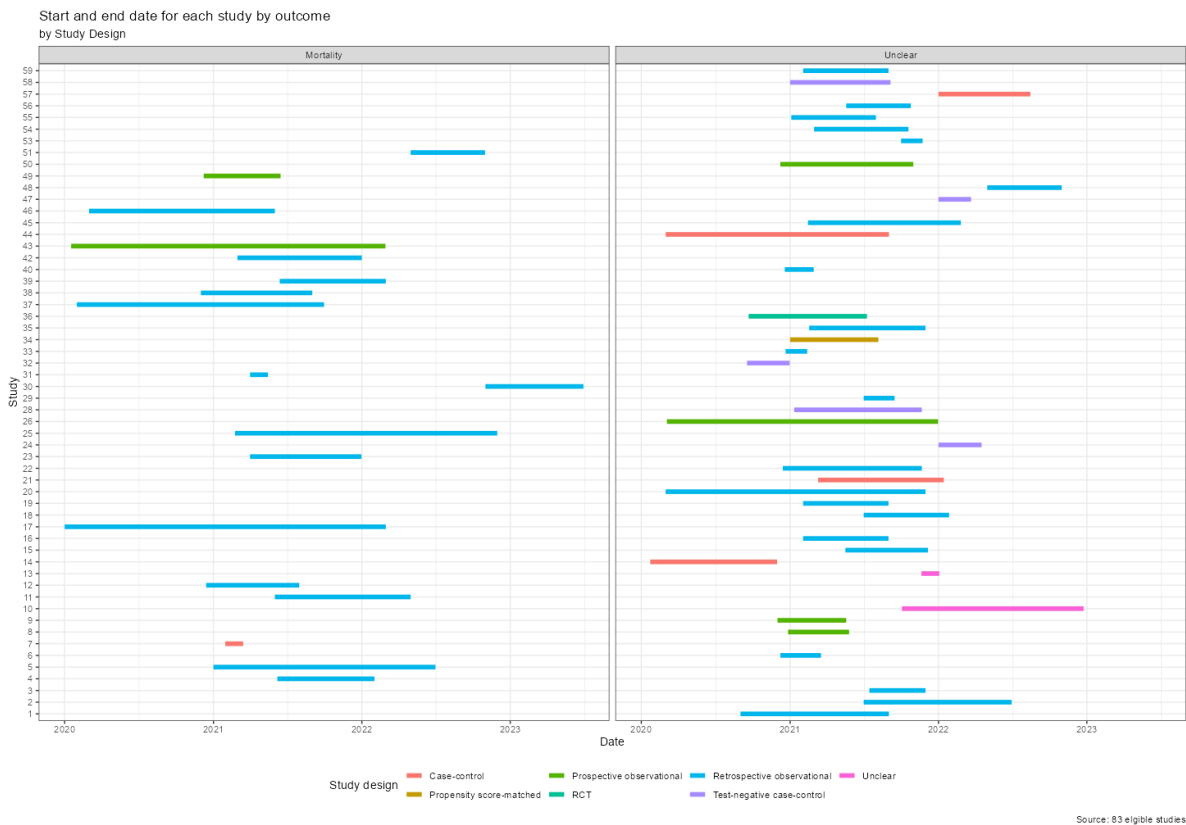
Figuur 25. Aantal studies per primaire uitkomstmaat, jaar en type patiënt.

Een ander belangrijk punt is het begin- en eindpunt van de studie. Deze zijn van belang als er temporele factoren in het spel zijn, zoals in ons geval waarin er bevindingen zijn uit bijvoorbeeld de alfa- of de deltagolf. In Figuur 27 is zichtbaar dat studies met de primaire uitkomstmaat ‘mortaliteit’ overwegend retrospectief en observationeel zijn én niet direct overlappen. Sommige studies duren jaren, anderen maanden. Als we deze figuur verder opdelen in het type patiënt (Figuur 28) valt direct op dat het behoorlijk onoverzichtelijk is geworden; op basis van deze criteria (beginpunt, eindpunt, type patiënt, type studie én primaire uitkomstmaat).

Wat gebeurt er als we het type studie buiten beschouwing laten (Figuur 29)? Wat we dan zien, is dat het loslaten van het type onderzoek weinig doet om de heterogeniteit te verkleinen. Er zijn gewoonweg heel veel studies gedaan in vele verschillende groepen patiënten die per definitie niet of nauwelijks verenigbaar zijn, en daarom zijn de studies vrijwel niet samen te voegen.



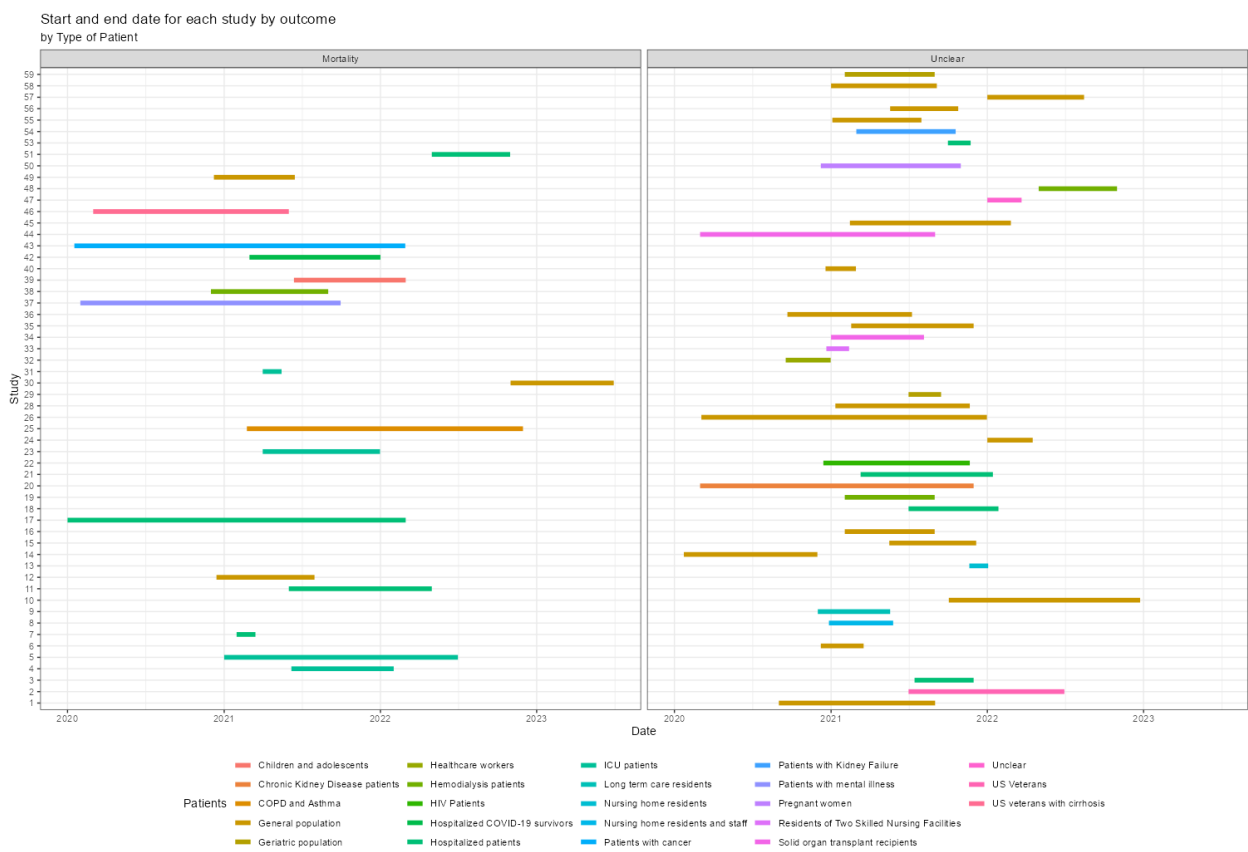
Figuur 26. Aantal studies per studietype en tijd tot 'gevaccineerd zijn'.



Figuur 27. Begin- en eindpunt van elke studie per uitkomstmaat per studieontwerp.

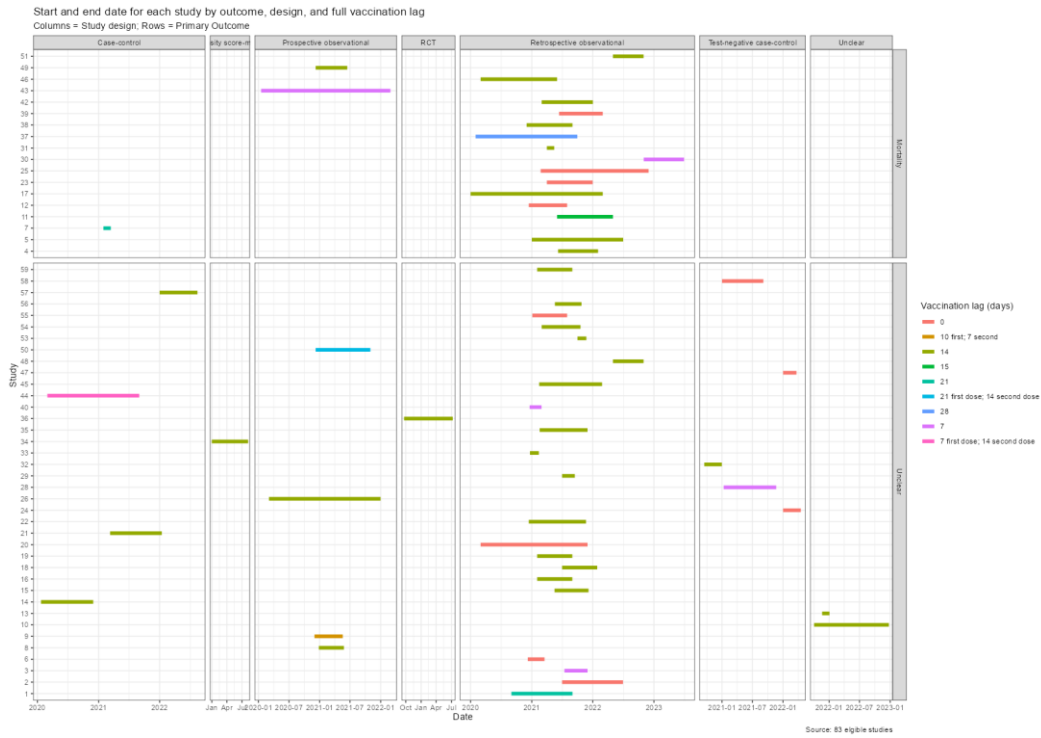
In Figuur 31 zien we dat als we deze studies opdelen er opnieuw heel weinig echte overlap is. Als we van deze studies een meta-analyse zouden willen maken, is het maar de vraag hoe we data zouden moeten of kunnen samenvoegen.

We kunnen er voor kiezen om de ruwe data (het aantal sterfgevallen) op te nemen, maar als we dat doen moeten we ook bepalen welke vorm van sterfte eigenlijk is meegenomen. Dit zien we in Figuur 32. We hebben er voor gekozen om niet de losse categorieën (zoals Covid-19 sterfte, of algemene sterfte) op te tellen, maar om te zien welke studies welke vorm van sterfte precies hebben geadresseerd.

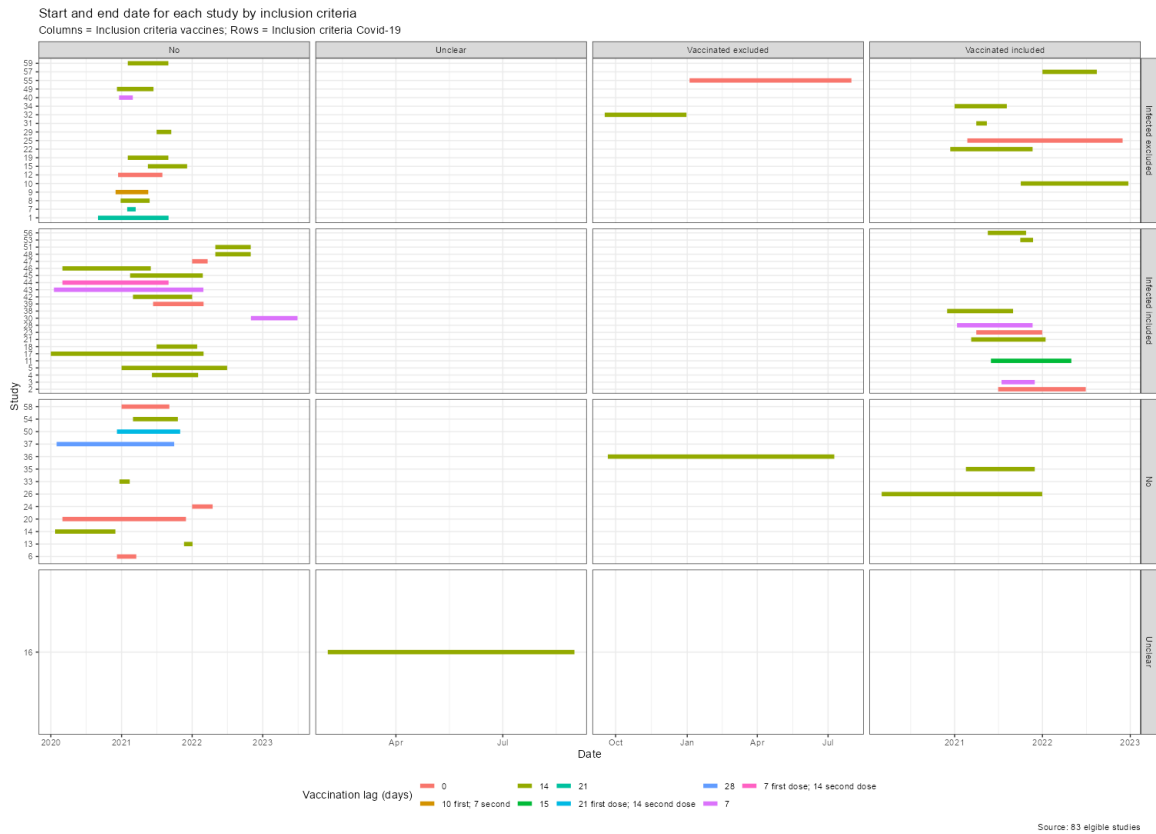


Source: 83 eligible studies

Figuur 29. Begin- en eindpunt per primaire uitkomstmaat en type patiënt.



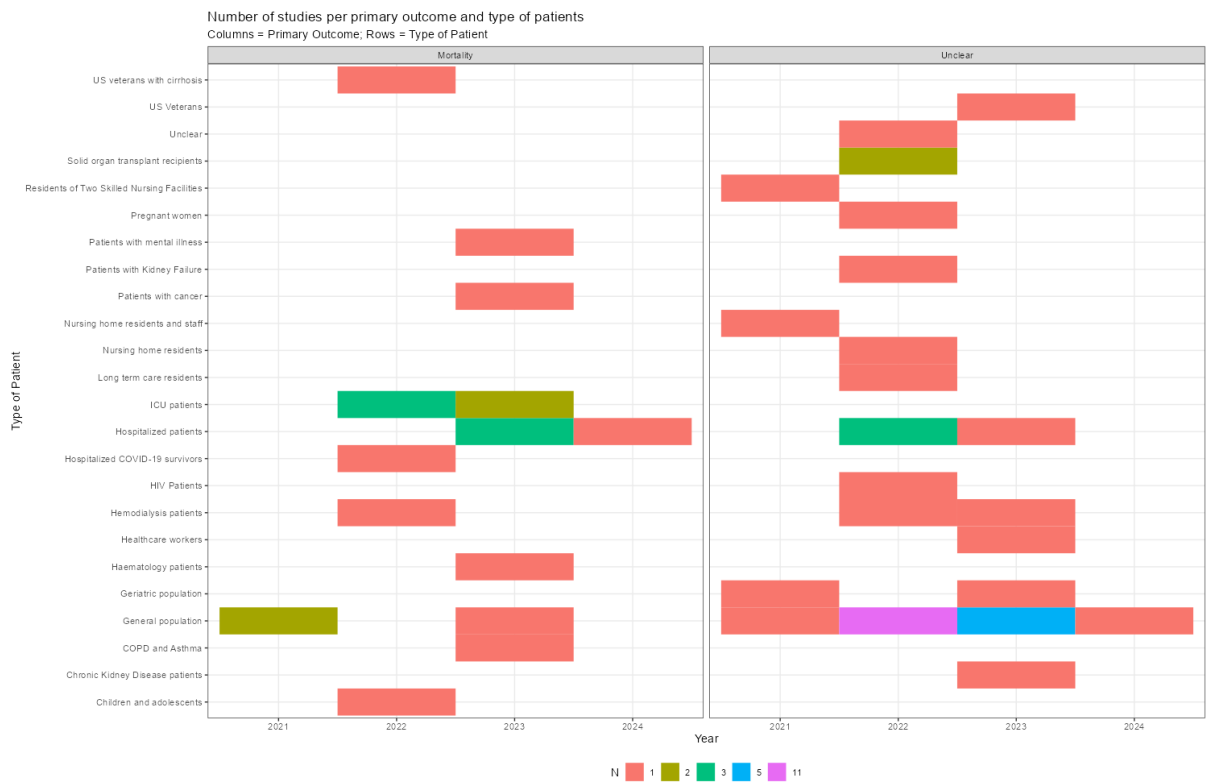
Figuur 30. Begin- en eindpunt tussen type studie en tijd tot ‘gevaccineerd zijn’.



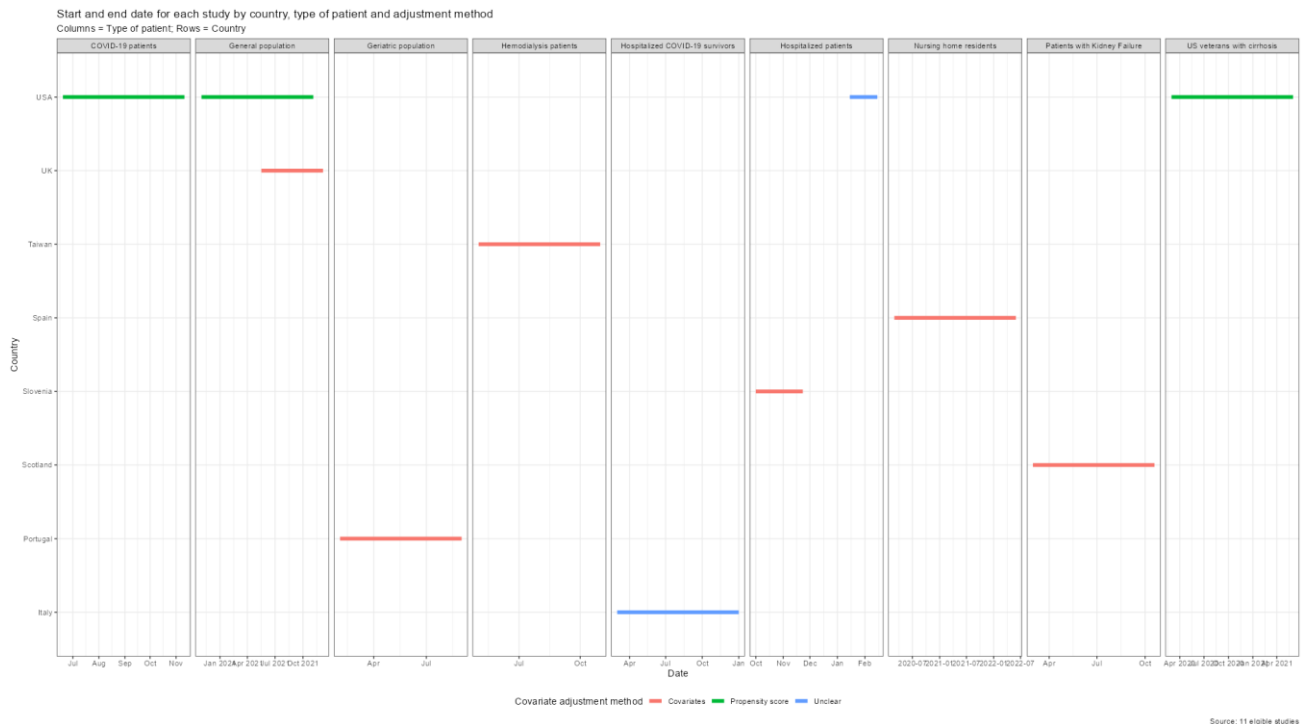
Figuur 31. Begin- en eindpunt van studies per inclusiecriteria voor infectie én vaccinatie, en tijd tot ‘gevaccineerd zijn’.

Zo valt op te maken dat van de 83 studies er maar 3 zijn die zowel naar Covid-19 sterfte (coronasterfte) als naar alle sterfte hebben gekeken. Een splitsing per type sterfte, type studie en de manier van bepalen of iemand wel niet gevaccineerd is, valt dus eigenlijk niet zinvol te maken; er valt weinig te combineren. Toch zien we dat 11 studies retrospectieve observationele studies zijn waarin gekeken werd naar algemene sterfte én waarin 14 dagen is gewacht om iemand als gevaccineerd te bestempelen. Laten we op deze verdere selectie inzoomen.

In Figuur 33 zien we het begin- en eindpunt van deze 11 retrospectief observationele studies waarvan de periode tot volledige vaccinatie op 14 dagen ná toediening is gezet en die gekeken hebben naar sterfte in de meest algemene zin. Als we die 11 studies verder uitsplitsen naar land en methode om te kunnen corrigeren voor belangrijke covariaten (of confounders, zoals ze ook wel genoemd worden) dan valt er eigenlijk niet meer te combineren.



Figuur 32. Aantal studies per type studie, type mortaliteit, en tijd tot 'gevaccineerd zijn'.

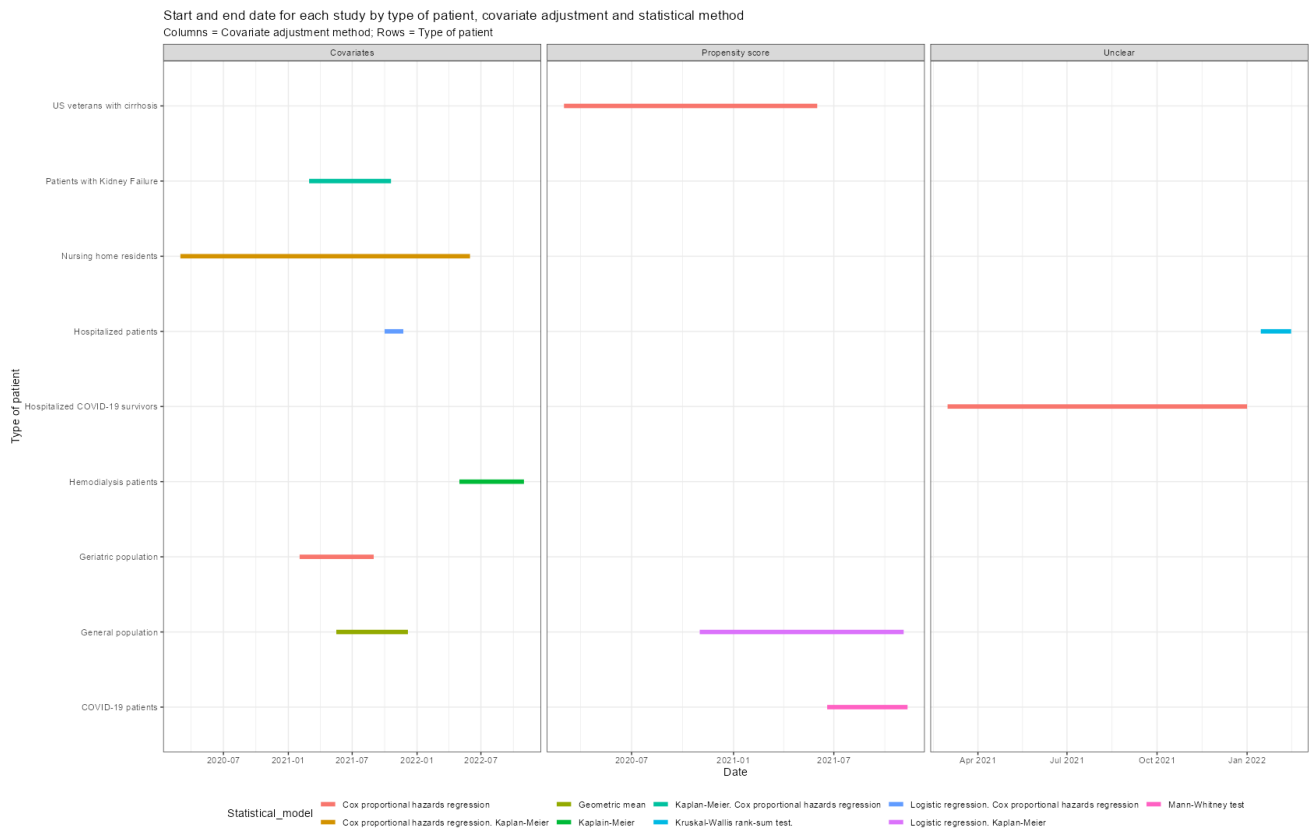


Figuur 33. Begin- en eindpunt van studie per land, per type patiënt én per statistische methode voor covariaten.

Het lijkt nu wel duidelijk dat we studies niet of nauwelijks kunnen combineren. Dit is op zich geen strikte vereiste voor een meta-analyse. Ook binnen GRADE kun je in principe combineren, maar het vertrouwen in het bewijs wordt daarmee per definitie bijna altijd laag.

Wat kunnen we dan wel zeggen?

Valt er dan helemaal niets zinnigs te zeggen over de resultaten van deze studies? Veel studies drukken hun uiteindelijke bevindingen uit in een vaccin-effectiviteit (VE). In Hoofdstuk 5 en Hoofdstuk 6 zullen we in detail ingaan op deze VE, maar voor nu is het voldoende om te zeggen dat de VE een numerieke uitdrukking is van de werking van het vaccin. Kunnen we de VE's uit de overgebleven studies dan misschien met elkaar vergelijken? Het antwoord is nee. Het probleem is wat je precies bedoelt met de VE. Is het effectiviteit tegen algemene sterfte, tegen sterfte aan Covid-19, tegen ziekenhuisopname, tegen het ontwikkelen van ernstige klachten en symptomen, tegen opname op een IC? Al deze zaken worden soms beschreven als 'de' VE van het vaccin. Niet alleen de definitie is dus onduidelijk, ook de populaties waarbinnen een VE wordt berekend of geschat zijn op belangrijke punten niet met elkaar te vergelijken. Het is eigenlijk gewoon niet zinvol om te proberen dit in één getal uit te drukken.



Figuur 34. Begin- en eindpunt van elke studie per type patiënt, statistische methode voor covariaten én statistisch model.

Wanneer je de GRADE methode toepast, kijk je in essentie naar meer dan alleen de daadwerkelijke schattingen. Je kijkt ook naar de richting van de schattingen en mate van onzekerheid. We beschreven het al in Figuur 20. Als we dit willen doen, dan is het wellicht wel zinvol om toch een aantal figuren te maken die de VE-schattingen tonen. Om dat te doen moeten we wel keuzes maken, want het gros van de studies (als ze al een VE rapporteren of het mogelijk maken om een VE uit te rekenen) doen dat voor heel veel subgroepen. Een goed voorbeeld zie je in Figuur 35.

Ook verandert de VE in de tijd. Dat zie je in Figuur 35 ook, maar Figuur 36 laat het wellicht nog beter zien. Beide grafieken zijn natuurlijk door ons geselecteerd, en niet geheel representatief.

Laten we daarom proberen om toch een samenvatting te geven van die VE schattingen. Om dat te kunnen doen hebben we een aantal keuzes gemaakt, vooral in studies waarin verschillende VE's worden berekend. Zo kiezen we steeds voor de VE met de langste follow-up, kiezen we voor all-cause mortality als dat kan, kiezen we voor volledige vaccinatie (2 doses) en kiezen we voor mensen van 18 jaar of ouder. Deze keuzes doen geen afbreuk aan onze eerdere constatering van heterogeniteit, en door te kijken naar de richting van de schattingen én de onzekerheden rondom deze schattingen doen we wel recht aan het principe van GRADE.

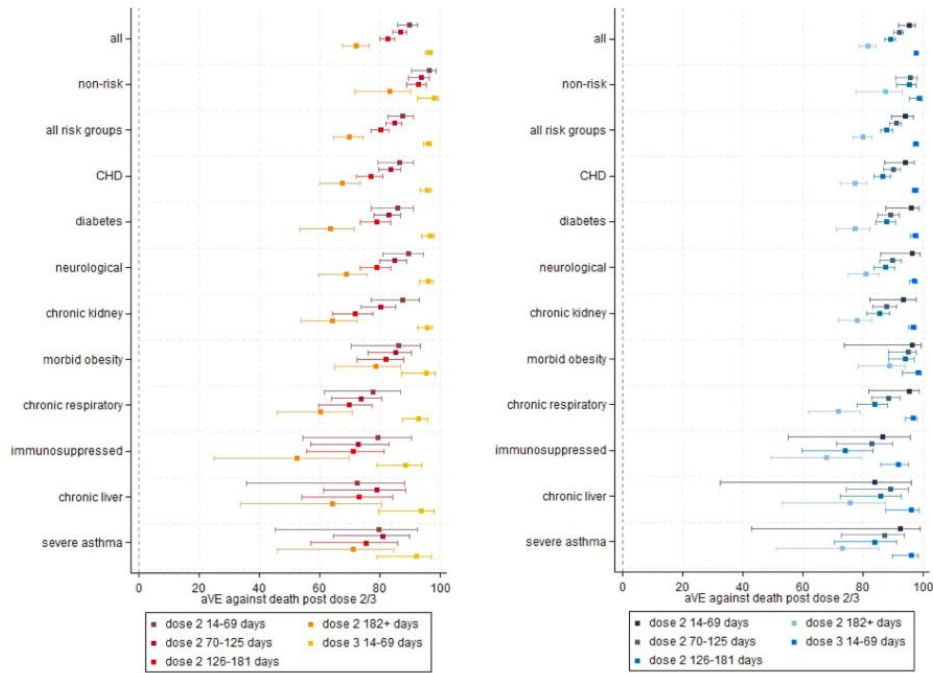
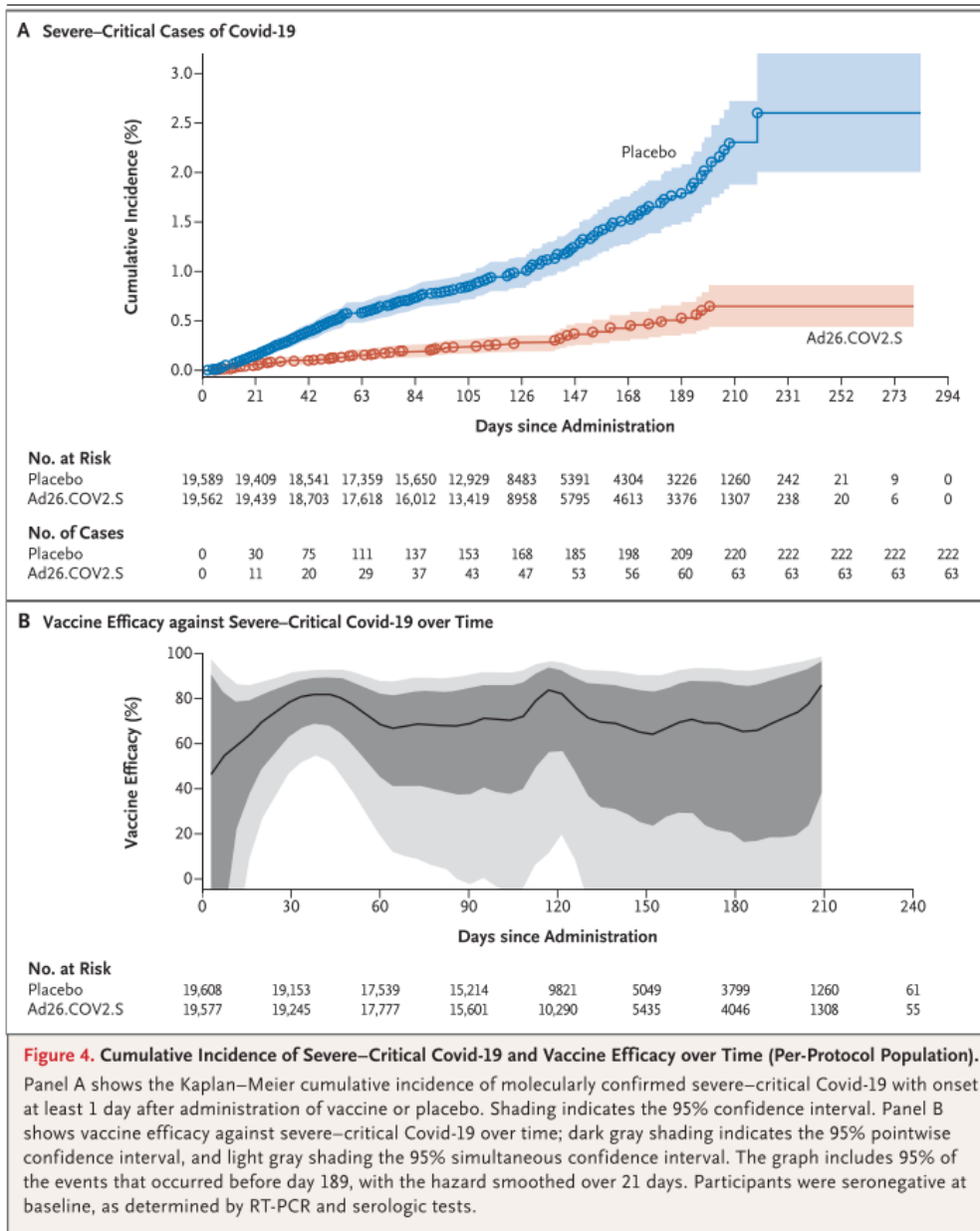


Fig. 2. Cohort adjusted vaccine effectiveness (aVE) against death within 28-days of a positive SARS-CoV-2 test. Left panel: Vaxzevria primary course, right panel: Comirnaty primary course.

Figuur 35. Grafiek uit een studie die die laat zien hoe snel een VE schatting verandert in sub-group analyses.³⁴

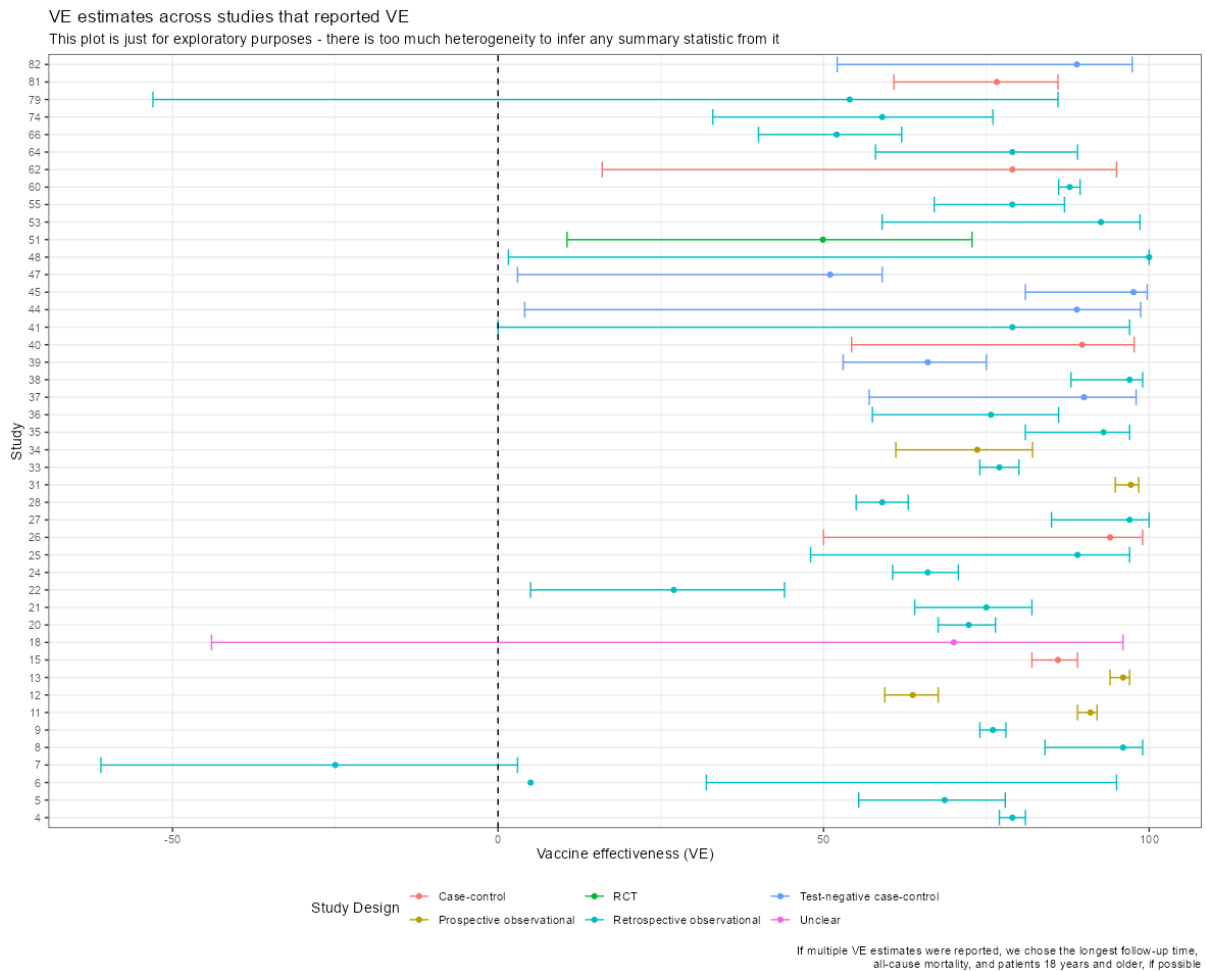
³⁴ [COVID-19 vaccine effectiveness against hospitalisation and death of people in clinical risk groups during the Delta variant period: English primary care network cohort study - PubMed \(nih.gov\)](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36111111/)



Figuur 36. Grafiek die laat zien hoe de VE schattingen over tijd veranderen. Opnieuw zien we heel grote onzekerheden.³⁵

Het eerste resultaat is zichtbaar in Figuur 37. We zien hier de VE-schattingen voor tientallen studies. Wat direct opvalt is dat de meeste schattingen positief zijn. Ook zitten de meeste puntschattingen boven de 50% en sommigen zelfs rond de 80% of de 90%.

³⁵ [Final Analysis of Efficacy and Safety of Single-Dose Ad26.COVS.2 - PubMed \(nih.gov\)](#)

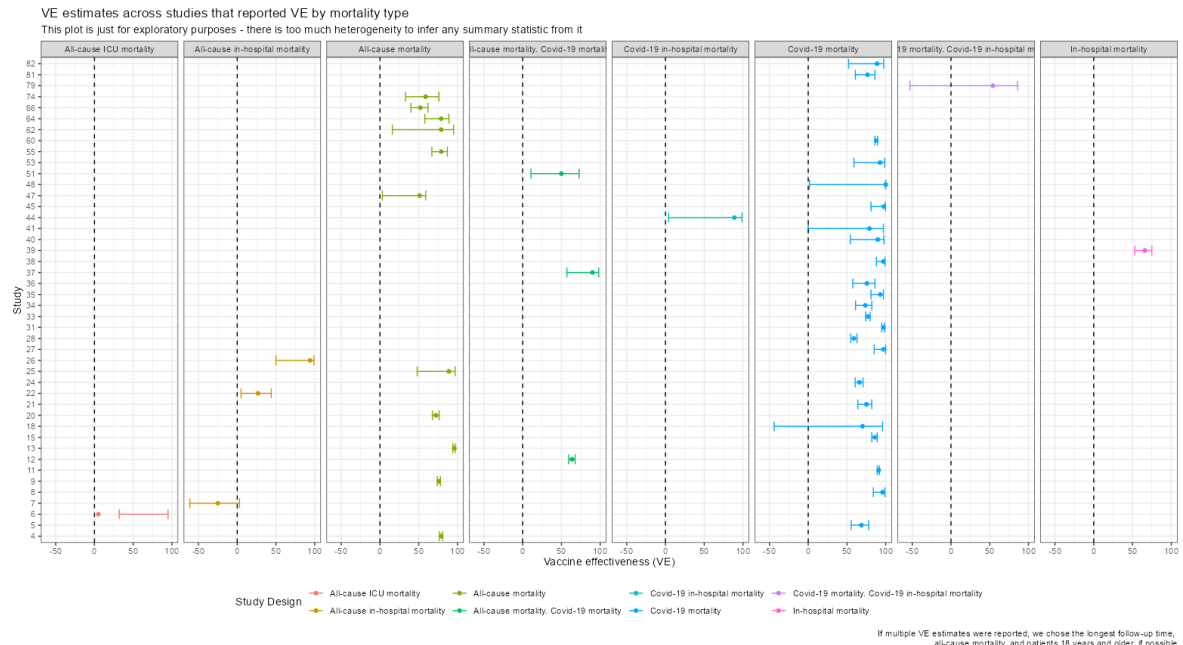


Figuur 37. VE schattingen voor alle studies die een VE hebben gerapporteerd of waarvoor een VE berekening mogelijk was.

Kijken we naar de onzekerheidsschattingen dan zie we een heel ander beeld. Sommige studies hebben kleine betrouwbaarheidsintervallen (alle studies rapporteerden een 95% betrouwbaarheidsinterval), maar anderen hebben hele grote betrouwbaarheidsintervallen. Deze diversiteit aan gerapporteerde onnauwkeurigheid verdient een verdere opsplitsing van de data.

Een logische opsplitsing zou er een zijn waarbij we kijken naar de schattingen per specifiek type mortaliteit. Een bepaling van de Covid-19 sterfte geeft waarschijnlijk een hele andere schatting dan de algehele sterfte. We zien die opsplitsing in Figuur 38.

Van sommige uitkomsten hebben wij zelf geen onderliggende data, dus het is wellicht interessanter om alleen te kijken naar Covid-19 sterfte of de algehele sterfte. We doen dit in Figuur 39 waarin we ook het type studie tonen. Wat opvalt is dat de algehele sterfte vaker grotere bandbreedtes heeft in de schattingen, maar ook hier is het weer lastig om de data te duiden: in elke studie werd anders gemeten, op een andere manier gekeken en anders gerekend.

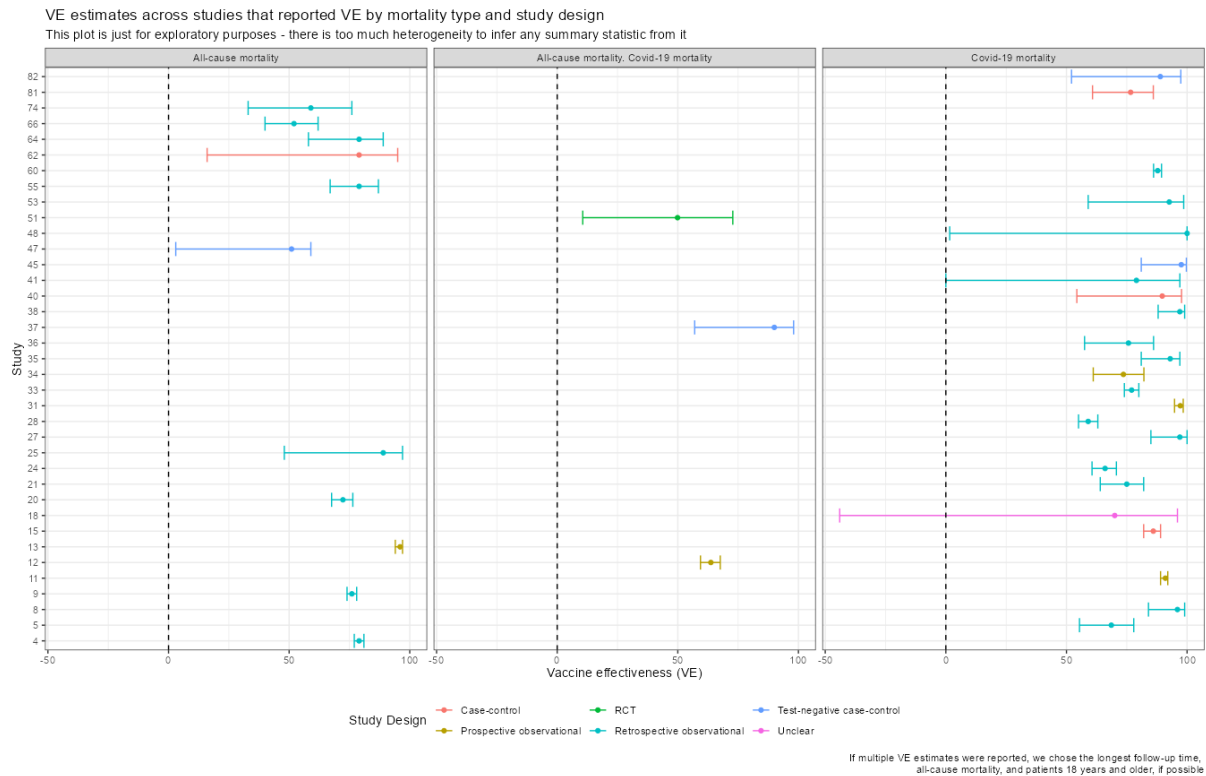


Figuur 38. VE schattingen per type mortaliteit.

Misschien dat de meest zinvolle vergelijkingen binnen één studies zelf gemaakt kunnen worden. Van de 83 studies zijn er zoals gezegd maar drie die zowel naar de Covid-19 sterfte als naar de algehele sterfte hebben gekeken, zie

Tabel 2. Hoewel de studies niet vergelijkbaar zijn vanwege de totaal verschillende populaties, zijn de schattingen binnen één de studie dat misschien wel.

Tabel 2 laat een aantal dingen zien. Allereerst vallen de grote verschillen in de uitkomsten tussen de studies op. Verder is de gerapporteerde onzekerheidsmarge werkelijk enorm. Maar wat vooral opvalt is de grote gerapporteerde effectiviteit tegen algehele sterfte, zeker bij de tweede en derde studie. We zullen in de komende hoofdstukken zien dat we dit fenomeen ook aantreffen in de Nederlandse data van het CBS. Deze getallen wijzen zeer waarschijnlijk op een sterk *healthy vaccinee* effect, het fenomeen dat de mensen die het vaccin nemen gezonder zijn dan die het niet nemen. Het is immers niet te verwachten dat het vaccin werkzaam is tegen andere belangrijke doodsoorzaken zoals kanker en hart en vaatziekten. We zullen dit later uitgebreid bespreken, vooral in Hoofdstuk 6.



Figuur 39. VE schattingen per type mortaliteit en type studie.

| Studie | VE tegen algehele sterfte | VE tegen Covid-19 sterfte |
|---|---------------------------|---------------------------|
| BNT162b2 mRNA COVID-19 (Comirnaty) Vaccine Effectiveness in Elderly Patients Who Live in Long-Term Care Facilities: A Nationwide Cohort ³⁶ | 63.7 (59.4 – 67.6) | 81.2 (78.6 – 83.5) |
| Effectiveness of COVID-19 Vaccines Over Time Prior to Omicron Emergence in Ontario, Canada: Test-Negative Design Study ³⁷ | 89 (55 – 98) | 90 (57 – 98) |
| Final Analysis of Efficacy and Safety of Single-Dose Ad26.COV2.S ³⁸ | 49.9 (10.6 – 72.8) | 82.8 (40.5 – 96.8) |

Tabel 2. VE schattingen van de drie studies die zowel naar algehele sterfte als Covid-19 sterfte hebben gekeken.

³⁶ [BNT162b2 mRNA COVID-19 \(Comirnaty\) Vaccine Effectiveness in Elderly Patients Who Live in Long-Term Care Facilities: A Nationwide Cohort - PubMed \(nih.gov\).](#)

³⁷ [Effectiveness of COVID-19 Vaccines Over Time Prior to Omicron Emergence in Ontario, Canada: Test-Negative Design Study - PubMed \(nih.gov\)](#)

³⁸ [Final Analysis of Efficacy and Safety of Single-Dose Ad26.COV2.S - PubMed \(nih.gov\)](#)

Al met al zien we in de literatuur verschillende problemen die een meta-analyse moeilijk maken. We zetten ze nog een keer op een rijtje:

- Het Healthy Vaccinee Effect (HVE);
- Geen rapportage van de algemene sterfte (waardoor HVE onzichtbaar wordt);
- Bijzondere gekozen meetperioden met zowel laat startpunt (2 weken na voltooiën basisserie) als vroeg eindpunt;
- Onduidelijke definities;
- Niet-transparante modellering waarmee uiteindelijke schattingen heel anders worden dan ruwe data lijken te suggereren;
- Niet-controleerbare data;
- Selectieve rapportage van belangrijke getallen en uitkomsten;
- Ongeloofwaardige uitkomsten worden onvoldoende van context en relativering voorzien.

Conclusie

We hebben beschreven hoe wij de weg naar een mogelijke meta-analyse hebben bewandeld. Vaak is dit proces, deze wandeling, minimaal zo belangrijk en interessant als de meta-analyse zelf. Het feit dat wij eigenlijk geen meta-analyse konden uitvoeren, is in zichzelf al een conclusie. De kwaliteit van de (zeer uitgebreide) literatuur blijkt zo laag te zijn dat het gros van de door ons beoordeelde studies simpelweg niet in aanmerking kwam – om redenen die we uitgebreid hebben beschreven. Bovendien zijn de verschillende studies niet of nauwelijks met elkaar te combineren, en blijft het dus allemaal uitermate gefragmenteerd. Op basis van de omvang van de literatuur mag dat best een verrassing worden genoemd. Er is in de literatuur weinig belangwekkende informatie te vinden over de effecten van de vaccins.

Het ‘follow the science’-beleid rondom Covid-19 was dus eigenlijk voornamelijk gebaseerd op drijfzand. Op basis van de door ons onderzochte wetenschappelijke literatuur zouden wij dat niet zomaar aanraden. Dit is ook in overeenstemming met onze eigen ervaring van de afgelopen jaren: wanneer een studie expliciet werd aangehaald in de media, bleek bij nadere inspectie dat de studie doorgaans ernstige methodologische tekortkomingen had, of het bleek bij nader inzien niet over een studie maar over een opiniëartikel te gaan.

De meeste studies zijn niet duidelijk in het definiëren van zelfs maar de meest basale onderdelen van de studie: wie krijgt wanneer en onder welke omstandigheden de definitie van geïnfecteerd, gevaccineerd of overleden en waaraan? Dat is de basis. In afwezigheid van data en programmeercodes is het nagaan van definities een kernonderdeel van de beoordeling om te weten waar je over praat en om een indicatie te krijgen van hoe de data verwerkt is. Dit alles bleek niet mogelijk te zijn voor het overgrote deel van de studies.

Een poging om toch iets te kunnen zeggen over de vaccin effectiviteit (VE) benadrukt eigenlijk alleen maar hoe moeilijk het interpreteren en duiden van de wetenschappelijke literatuur is. Niet alleen is het vrijwel onmogelijk om de verschillende studies te combineren, maar ze verschillen ook wezenlijk in hun schattingen. Niet alleen tussen de studies, maar ook binnen een studie zijn er belangrijke verschillen tussen subgroepen, zoals vaccinatie type, type patiënt en het tijdstip. Dat de VE afneemt over de tijd is al vaker gedocumenteerd (dit was bijvoorbeeld de reden voor de boosters). Dat de schatting van de VE vaak zeer onnauwkeurig is hoeft ook niet te verbazen: schattingen berusten zich vaak op statistische modellen waarin veel variabelen zijn opgenomen.

Wat verder opvalt is dat maar drie van de uiteindelijke 83 studies kijken naar zowel Covid-19 sterfte als algehele sterfte, maar de verschillen zijn opnieuw erg groot, en er is waarschijnlijk sprake van een sterk *healty vaccinee* effect.

Ons onderzoek is met een klein team en met beperkte middelen uitgevoerd. Net als bij een gewoon onderzoek zal elke meta-analyse weer anders zijn: we hebben zoals we hebben beschreven keuzes moeten maken. Deze keuzes zijn navolgbaar. Het zou interessant zijn om te zien of andere onderzoekers tot vergelijkbare conclusies komen als wijzelf.

Hoofdstuk 5

Macro-analyses³⁹

Samenvatting

Macro-analyses zijn analyses op een hoog aggregatieniveau – ze maken geen gebruik van data op persoonsniveau. Dergelijke analyses zijn in het kader van ons onderzoek nooit exact, maar schattend en indicatief. Ze kunnen echter toch inzichtelijk zijn, en vormen een nuttige tegenhanger van micro-analyses. We beginnen met een rapport dat het CBS op 23 februari 2024 publiceerde, en waaruit wellicht onbedoeld interessante informatie te halen is over de effectiviteit van de vaccins tegen sterfte aan Covid-19. We concluderen dat deze effectiviteit in de eerste weken na eerste vaccinatie *negatief* is. Daarna volgt een korte periode van bescherming die echter al snel weer verdwijnt. Daarna gaan we in op conclusies die we uit temporele correlaties tussen vaccinatievolumes en sterfte kunnen trekken. Er wordt vaak te makkelijk gewezen op het cliché dat correlatie geen causaal verband impliceert. Dat is natuurlijk juist, maar aan de andere kant zorgt een causaal verband normaal gesproken wel voor correlaties. We observeren correlatie op verschillende manieren.

Het CBS rapport van 23 februari 2024

Op 23 februari 2024 publiceerde het CBS een rapport⁴⁰ om aan te tonen dat het niet zoveel uit zou maken voor het sterftebeeld of iemand direct na de eerste vaccinatie als gevaccineerd te boek staat, of wanneer dat pas na twee weken of langer zo is. De kwestie was dat iemand direct na de eerste vaccinatie nog steeds officieel ongevaccineerd was, en als deze persoon dan zou komen te overlijden, dit als een ongevaccineerd sterfgeval geregistreerd zou worden. Critici wezen erop dat op deze manier vaccinatieschade na de eerste vaccinatie uit het zicht zou blijven.

De effectiviteit van een vaccin is overigens niet eenvoudig te onderzoeken. Ze is zelfs niet eenvoudig gedefinieerd, want effectiviteit waartegen precies? Tegen een ernstig verloop, tegen ziekenhuis of IC-opname, of tegen sterven aan Covid-19? Als je zo'n onderzoek goed wilt doen verdeel je een onderzoekspopulatie in twee vergelijkbare groepen. De ene groep ontvangt het vaccin wel, de andere niet. Vervolgens kijk je naar (bijvoorbeeld) het sterftepatroon in de twee groepen, en dan natuurlijk in het bijzonder naar sterfte aan de ziekte waartegen gevaccineerd wordt. Dat laatste lijkt logisch, maar soms wordt ook naar de zogenaamde *all cause mortality* gekeken, de totale sterfte dus.

³⁹ Met bijdrages van drs. Herman Steigstra.

⁴⁰ [1. Inleiding | CBS.](#)

Een dergelijk experiment is door de producenten van de vaccins wel op kleine schaal uitgevoerd, maar dat is niet op een goede manier gedaan.⁴¹ Daarna zijn vooral studies met het test-negative design uitgevoerd, waarvan bekend is dat deze niet zinvol zijn voor mortaliteitsanalyses,⁴² en zijn veel retrospectieve analyses uitgevoerd waaruit je ook veel moeilijker conclusies kan trekken. Zo kun je niet zomaar twee groepen onderscheiden die wel of niet zijn gevaccineerd, omdat de vaccinatiestatus zelf een bias oplevert: gezonde mensen laten zich doorgaans relatief vaker vaccineren, waardoor het vaccin een te grote werkzaamheid lijkt te hebben: het al genoemde zogenaamde ‘healthy vaccine effect’. Het is moeilijk om daarvoor op een goede manier te corrigeren.

Onze meta-analyse in Hoofdstuk 4 maakte ook al duidelijk dat het bepalen van willekeurig welke vaccin effectiviteit veel moeilijker is dan de meeste mensen denken. Een voorbeeld. Figuur 40, overgenomen uit een artikel uit augustus 2021⁴³ en gebaseerd op cijfers uit Qatar, suggereert sterk dat de bescherming na de eerste prik snel oploopt en 2 weken na de eerste vaccinatie al ongeveer 68% zou zijn. We zullen straks zien dat dit waarschijnlijk niet waar kan zijn.

Hoe dan ook, het CBS zegt in haar rapport van 23 februari 2024 dat een andere definitie van de status ‘gevaccineerd’ niet veel uitmaakt en dat de critici dus ongelijk hebben. Letterlijk schrijft men dit:

“Het hanteren van een andere definitie voor vaccinatiestatus ‘gevaccineerd’, waarbij geen rekening wordt gehouden met de wachttijd na vaccinatie, resulteert in een vergelijkbaar sterftebeeld voor zowel overlijden aan Covid-19 als non-Covid-19 als wanneer de wachttijd wel wordt meegenomen.”

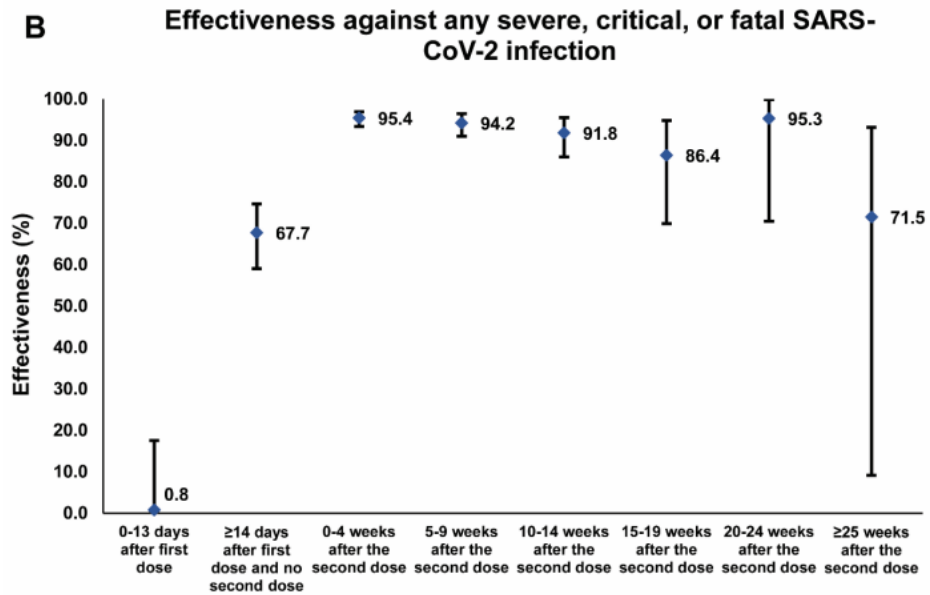
Hoe komt het CBS tot die conclusie? Dat is niet heel duidelijk op te maken uit het rapport, maar men verwijst bijvoorbeeld naar Figuur 41 hieronder die we uit het rapport hebben overgenomen. Hoe deze figuur de bewering van het CBS ondersteunt is echter onduidelijk. We zien immers in de eerste maanden een behoorlijke toename van sterfgevallen als we de wachttijd niet meenemen (donkerblauwe lijn). Dat de grafieken vanaf eind 2021 nauwelijks meer verschillen is logisch want toen werden er nog nauwelijks eerste vaccinaties uitgevoerd.

Het aardige is echter dat het CBS, wellicht onbedoeld, met het publiceren van dit rapport de cijfers heeft gepubliceerd waarmee we zelf kunnen rekenen aan de mate waarin het vaccin bescherming biedt tegen sterfte aan Covid-19. Dat gaan we nu uitleggen.

⁴¹ Zie bijvoorbeeld de bespreking in Ronald Meester, *Wetenschap als Nieuwe Religie*, Ten Have 2022. Zie ook Hoofdstuk 4 en Hoofdstuk 6 van dit rapport.

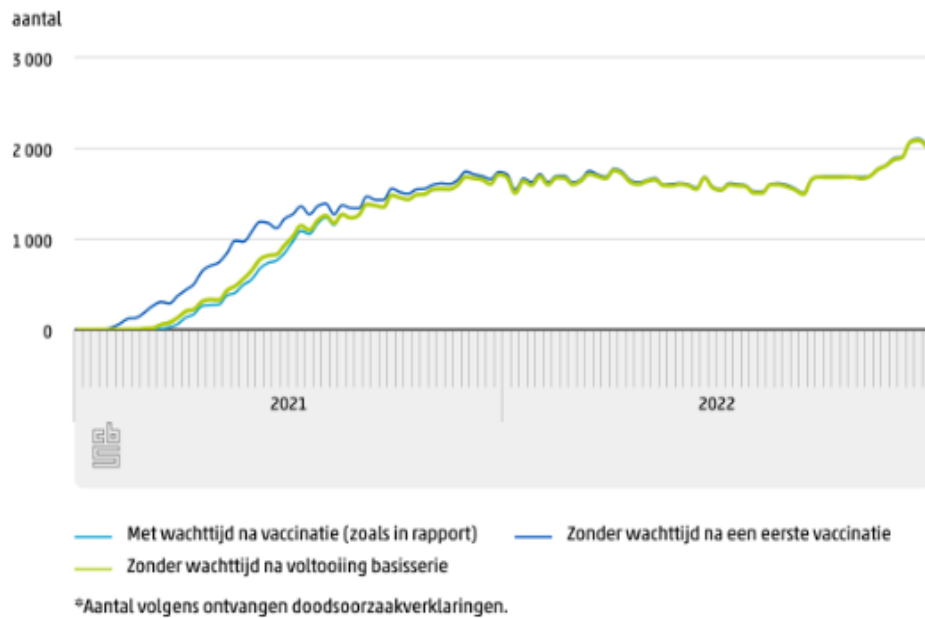
⁴² [Journal of Evaluation in Clinical Practice | Health Services Research | Wiley Online Library](#)

⁴³ [Waning of BNT162b2 vaccine protection against SARS-CoV-2 infection in Qatar | medRxiv](#)



Figuur 40. Zie tekst voor verdere uitleg en context.

3.2.2 Gevaccineerde overledenen aan non-COVID-19 zonder Wlz-zorggebruik, 2021-2022*



Figuur 41. Zie tekst voor verdere uitleg en context.

In het CBS-rapport staan tabellen van de vorm als in Figuur 42. Er staan in het rapport vier van dergelijke tabellen: twee voor overlijden aan Covid-19, en twee voor overlijden aan overige oorzaken, beide uitgesplitst naar wel of geen gebruik Wlz (Wet langdurige zorg). Omdat we zoals gezegd in dit hoofdstuk slechts op zoek zijn naar globale patronen, maken we geen onderscheid naar wel of geen gebruik van Wlz.

3.1.1 Gevaccineerde overledenen aan COVID-19 met Wlz-zorggebruik, 2021-2022*

| Group | week | Met wachttijd na vaccinatie (zoals in rapport) (aantal) | Zonder wachttijd na een eerste vaccinatie (aantal) | Zonder wachttijd na voltooiing basisserie (aantal) |
|-------|---------|---|--|--|
| 2021 | week 01 | 0 | 0 | 0 |
| | week 02 | 0 | 0 | 0 |
| | week 03 | 0 | 0 | 0 |
| | week 04 | 0 | 8 | 0 |
| | week 05 | 0 | 32 | 0 |
| | week 06 | 0 | 109 | 1 |
| | week 07 | 1 | 155 | 4 |
| | week 08 | 3 | 107 | 4 |
| | week 09 | 1 | 72 | 4 |
| | week 10 | 1 | 52 | 14 |
| | week 11 | 6 | 27 | 7 |
| | week 12 | 12 | 39 | 14 |
| | week 13 | 5 | 14 | 8 |

Figuur 42. Een typische tabel uit het CBS-rapport.

Uit deze tabellen is interessante informatie te halen. We kunnen nu namelijk zien hoeveel mensen met een bepaalde vaccinatiestatus elke week overleden. Omdat we ook beschikken over het totaal aantal overledenen per week⁴⁴ kunnen we iets zeggen over het korte-termijn-effect van het vaccin bij mensen die slechts één vaccinatie hebben ontvangen. Dat leggen we nu eerst uit aan de hand van hypothetische cijfers. Daarna gaan we aan de echte cijfers rekenen.

Stel in een bepaalde week overlijden er in totaal 5000 mensen. We kunnen op basis van de genoemde tabellen zien hoeveel mensen uit die groep van 5000 precies één vaccinatie hadden ontvangen. Stel dat dit er 500 waren. Dat betekent dat het percentage van de overledenen dat één vaccinatie heeft ontvangen, 10% is.

We gaan dit percentage vergelijken met de sterfte aan Covid-19 in diezelfde week, uitgesplitst naar vaccinatiestatus. Dit aantal is ook af te lezen uit de beschikbare tabellen, want de gegevens zijn qua doodsoorzaak precies uitgesplitst naar Covid-19 en naar overige oorzaken.⁴⁵ Hierbij is enige voorzichtigheid wel geboden. Immers, hoewel het duidelijk is dat oudere mensen een grotere kans hebben om te overlijden dan jonge mensen, is het minder

⁴⁴ CBS publiceert deze wekelijks op hun site:

<https://opendata.cbs.nl/statline/#/CBS/nl/dataset/70895ned/table?ts=1636626460351>

⁴⁵ CBS publiceerde die in rapporten zoals deze: <https://www.cbs.nl/nl-nl/nieuws/2023/04/1468-mensen-overleden-aan-Covid-19-in-derde-kwartaal>

duidelijk of het percentage waarbij Covid-19 als doodsoorzaak wordt vermeld voor de verschillende leeftijdsgroepen bij benadering ongeveer constant is. Dat blijkt echter wel ongeveer het geval te zijn: gegeven dat iemand overlijdt is de kans dat dit aan Covid-19 was voor iedereen ongeveer gelijk.⁴⁶ Dit betekent dat de tabellen van het CBS bruikbaar zijn, op zijn minst bij benadering, ook al vermelden die geen leeftijden.

Laten we vooralsnog aannemen dat het vaccin geen negatieve bijwerkingen heeft, en stel dat de verdeling gevaccineerd versus ongevaccineerd in dit hypothetische voorbeeld is zoals in deze tabel:

| | doodsoorzaak Covid-19 | andere doodsoorzaak | totaal |
|----------------|-----------------------|---------------------|--------|
| gevaccineerd | 100 | 400 | 500 |
| ongevaccineerd | 900 | 3600 | 4500 |
| totaal | 1000 | 4000 | 5000 |

In dit geval zien we dat de kans dat een persoon aan Covid-19 is overleden, voor zowel gevaccineerden als ongevaccineerden gelijk is aan 20%. Het vaccin doet in dit geval niets.

Maar stel nu even dat de tabel er zo uit ziet:

| | doodsoorzaak Covid-19 | andere doodsoorzaak | totaal |
|----------------|-----------------------|---------------------|--------|
| gevaccineerd | 50 | 450 | 500 |
| ongevaccineerd | 900 | 3600 | 4500 |
| totaal | 950 | 4050 | 5000 |

In dit geval is het percentage bij de gevaccineerden dat aan Covid-19 overlijdt gelijk aan 10%, een halvering dus ten opzichte van de 20% van de ongevaccineerde groep.

Men kan zich voorstellen dat de neiging nu bestaat om de 450 in de tabel te vervangen door 400: zou je immers niet mogen stellen dat vaccinatie volgens de tweede tabel per saldo 50 mensen het leven heeft gered? Het punt is dat we die vrijheid niet hebben omdat we het simpelweg moeten doen met de gegevens die we hebben, en die worden precies samengevat in de tabel.

Als het vaccin perfect zou werken, dan zouden er helemaal geen gevaccineerden aan Covid-19 mogen overlijden, en zou de tabel er zo uit kunnen zien:

| | doodsoorzaak Covid-19 | andere doodsoorzaak | totaal |
|----------------|-----------------------|---------------------|--------|
| gevaccineerd | 0 | 500 | 500 |
| ongevaccineerd | 900 | 3600 | 4500 |
| totaal | 900 | 4100 | 5000 |

⁴⁶ Zie Hoofdstuk 2 van dit rapport.

We vergelijken nu het percentage gevaccineerden in de hele groep van overledenen met het percentage gevaccineerden in de groep die aan Covid-19 overlijdt. Als het vaccin niets doet zijn deze percentages gelijk, en inderdaad zien we dat in de eerste tabel terug: de percentages zijn allebei 10%. In de tweede tabel is het percentage gevaccineerden onder alle overledenen nog steeds 10% maar onder de mensen die aan COVID-19 overlijden is dat $50/950 \times 100\% = 5,3\%$. Gevaccineerden zijn nu dus ondervertegenwoordigd, zoals je van een werkend vaccin mag verwachten. In de derde tabel zijn de percentages 10% en 0%; een perfect werkend vaccin dus.

We berekenen nu simpelweg de reductie van het aandeel gevaccineerden als we kijken naar alle overlijdens ten opzichte van de overlijdens aan Covid-19. In de eerste tabel geldt dat deze reductie 0%. In de tweede tabel gaan we van 10% naar 5,3 %, een reductie van maar liefst 47%. In de derde tabel zien we een reductie van 100%.

De reducties die we hier berekenen zijn gerelateerd aan wat de vaccin-effectiviteit (VE) van een vaccin genoemd wordt. Die VE bespreken we uitgebreid in het volgende hoofdstuk. De specifieke data van het onderhavige CBS-rapport beperken de mogelijkheden die we hier hebben enigszins, vandaar deze niet geheel klassieke manier om de werking van een vaccin te kwantificeren middels de reductie die we zojuist bespraken.

Een tweede waarschuwing is daarbij ook op zijn plaats. Het moge duidelijk zijn dat de hier berekende reductie uitsluitend effectiviteit tegen sterfte aan Covid-19 betreft. Als het zou zijn dat iedereen die gevaccineerd wordt onmiddellijk aan bijwerkingen zou overlijden, dan zouden we óók de laatste tabel verkrijgen: niemand gaat dan gevaccineerd dood aan Covid-19. We kunnen dus op basis van de gegevens die we van het CBS ontvingen geen uitspraken doen over bijwerkingen van het vaccin, maar uitsluitend over bescherming tegen sterfte aan Covid-19. Dat is natuurlijk wel een belangrijke grootheid, maar nogmaals, als iedereen na een vaccinatie onmiddellijk zou overlijden, dan zou de reductie met deze methodiek 100% zijn, want niemand sterft dan aan Covid-19.

Een en ander betekent dat een analyse zoals deze, op basis van de vaccinatiegraad van overledenen in relatie tot doodsoorzaken, principieel beperkt is – nog losstaand van de mogelijke verstoringen en vertekeningen in de doodsoorzakenregistratie.

De echte cijfers

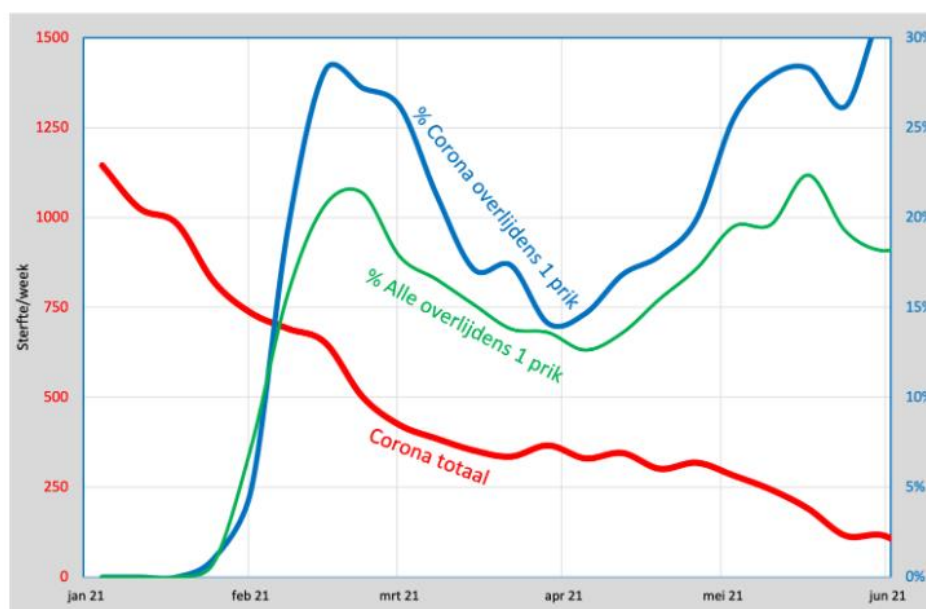
Tot zover de hypothetische cijfers en de achtergronden van de methodiek die we hier hanteren. Laten we nu naar de echte cijfers kijken, en laten we van januari 2021 tot juni 2021 de berekeningen zoals boven beschreven voor elke week [uitvoeren](#). Deze periode is gekozen vanwege het feit dat vrijwel alle eerste vaccinaties in die periode werden uitgevoerd. We kijken elke week naar twee groepen: mensen die precies één vaccinatie hebben ontvangen tot die week versus alle anderen. Deze aantallen zijn te berekenen uit de tabellen van het CBS in haar rapport. De reductie die we dan vervolgens bepalen is dus de reductie van precies éénmaal gevaccineerd versus alle anderen.

Om deze reductie te bepalen hebben we twee percentages nodig. In Figuur 43 is het percentage eenmalig gevaccineerden onder alle overledenen groen gekleurd, en dat onder overledenen aan Covid-19 blauw (dus gebaseerd op de cijfers uit de CBS publicatie van 23

februari). De percentages staan rechts verticaal uitgezet. Voor referentie zien we ook het aantal corona sterfgevallen, links uitgezet op de verticale as.

We zien nu iets verrassends: de blauwe lijn ligt *boven* de groene, en dat betekent dat bij de mensen die aan Covid-19 overlijden de (eenmalig) gevaccineerden juist *oververtegenwoordigd* zijn, en niet ondervertegenwoordigd zoals je zou verwachten. Alleen in de eerste week van de vaccinatiecampagne is dat even anders: wellicht heeft dat ermee te maken dat toen voornamelijk zorgmedewerkers werden gevaccineerd die gezien hun leeftijd en gezondheidstoestand niet vaak overleden. Ook waren de aantallen vaccinaties in die eerste week nog erg laag om betrouwbare uitspraken te kunnen doen.

Maar hoe het ook zij, we zien dat het vaccin een *negatieve* werking heeft voor eenmalig gevaccineerde mensen (in de eerste 4 weken dus).



Figuur 43. Het percentage eenmalig gevaccineerden onder alle overledenen groen gekleurd, en dat onder overledenen aan Covid-19 blauw. De percentages staan rechts verticaal uitgezet. Voor referentie zien we ook het aantal corona sterfgevallen, links uitgezet op de verticale as.

Deze negatieve werking vraagt natuurlijk om een verklaring. Een vaak genoemd effect is het zogenaamde 'healthy vaccinee effect' (HVE).⁴⁷ Dit behelst de idee dat mensen die zich laten vaccineren doorgaans gezonder zijn dan mensen die dat niet doen. Dat vertekent het beeld natuurlijk, omdat dat in zichzelf al betekent dat gevaccineerden minder snel overlijden vanwege hun betere gezondheid, en niet vanwege het vaccin.

Echter, we zien hier juist het omgekeerde effect, dus wellicht kun je stellen dat het verschil in werkelijkheid waarschijnlijk nog groter is. Dat kunnen we op basis van de

⁴⁷ Zie bijvoorbeeld [https://www.ijidonline.com/article/S1201-9712\(24\)00046-8/fulltext](https://www.ijidonline.com/article/S1201-9712(24)00046-8/fulltext)

gegevens die we hebben niet bepalen. Bovendien is het zo dat we gezonde mensen sowieso niet tegenkomen in deze studie, want we kijken alleen naar mensen die zijn overleden.

Wellicht suggereren deze bevindingen dat mensen na vaccinatie extra gevoelig waren voor Covid-19, iets wat we in Hoofdstuk 6 en vooral in Hoofdstuk 8 ook bespreken.

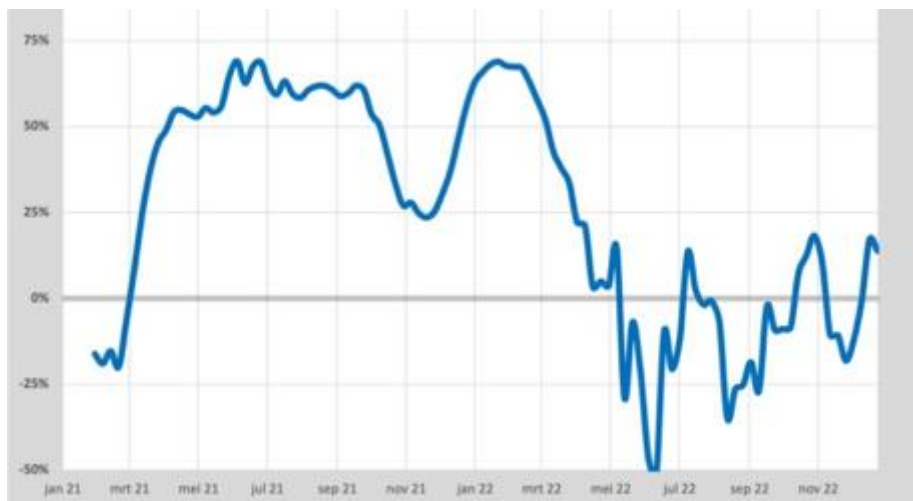
Enige nuancering is wel op zijn plaats. De cijfers gaan over mensen die precies één vaccinatie hebben gehad versus alle anderen. Die anderen kunnen nul of twee vaccinaties hebben gehad. Een negatieve werking voor één vaccinatie versus twee vaccinaties is iets wat je ook wel verwacht: de tweede vaccinatie zou een betere bescherming moeten bieden. Dit effect zal in de linkerhelft van de grafiek niet meespelen, want toen waren er simpelweg geen mensen met twee vaccinaties. In de rechterhelft zou het wel een rol kunnen spelen, maar in die periode werden bijvoorbeeld jongeren massaal voor de eerste keer gevaccineerd.

De gemiddelde reductie

De berekeningen tot nu toe waren specifiek gericht op de bescherming die het vaccin zou bieden voor mensen die maar één vaccinatie hebben ontvangen. Maar we kunnen later in de tijd eenzelfde berekening maken voor de groep die *minimaal* één vaccinatie heeft ontvangen versus mensen die ongevaccineerd zijn. Daarmee komen we tegemoet aan de mogelijke bezwaren rond Figuur 43 die we net benoemden.

Als we bijvoorbeeld vier maanden na het begin van de vaccinatiecampagne kijken, dan is de groep die minimaal één vaccinatie heeft gehad inhomogeen: sommigen zullen net hun eerste vaccinatie hebben gehad, terwijl anderen al lang hun tweede hebben gehad. Omdat we verder geen gegevens hebben kunnen we bij deze analyse niet anders doen dan deze groep als één geheel te beschouwen: de uitkomst is dan een bepaald gemiddelde, maar waar het precies een gemiddelde van is, laat zich niet bepalen. Het resultaat is de grafiek in Figuur 44, die we eerst verder uitleggen.

We zien hier de reductie, zoals we die hebben uitgelegd, uitgezet in de tijd. Er is een relatie met Figuur 43: de negatieve reductie aan het begin is het gevolg van het feit dat in Figuur 43 de blauwe lijn boven de groene lijn ligt. Daarna stijgt de berekende (gemiddelde) reductie naar ongeveer 60%, om daarna uiteindelijk weer te dalen. Vanaf de omikron variant van het virus is de reductie wispelturig maar overwegend negatief.



Figuur 44. Reductie voor de groep die minimaal één vaccinatie heeft ontvangen versus mensen die ongevacineerd zijn.

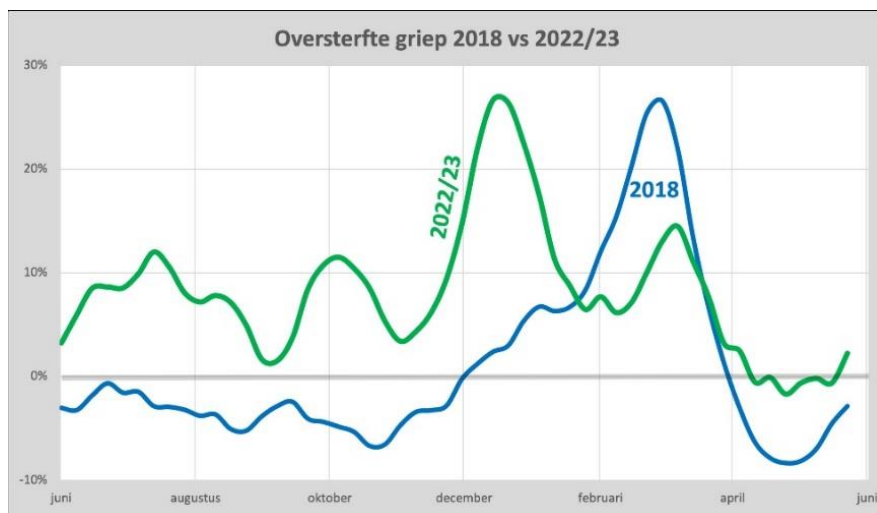
Golfpatronen en correlaties

We zagen dat het CBS-rapport van 23 februari 2024 aanleiding gaf tot enkele berekeningen met toch wel verrassende uitkomsten. Maar naast dat rapport publiceren het CBS en andere instituten heel veel globale cijfers waar we ook wel wat aan kunnen zien. We kijken in deze sectie naar enkele globale patronen, met uiteraard de voorzichtigheid waarover we aan het begin van dit hoofdstuk al schreven.

We zijn in Nederland gewend aan influenza-golven. Deze volgen doorgaans een vast patroon: de tijdelijke oversterfte, die doorgaans rond de 6 weken duurt, wordt onmiddellijk gevolgd door een periode van juist ondersterfte. De reden is dat een influenza-golf vooral mensen treft die al een zwakke gezondheid hebben, en door de besmetting iets eerder komen te overlijden dan zonder epidemie het geval zou zijn geweest. In Figuur 45 zien we dat de griepedemie van 2018 precies dat patroon volgt – zie de blauwe lijn – maar we zien ook dat het sterft patroon in 2022/2023 heel anders is (de groene lijn).

In het kader van ons onderzoek is het interessant om te zien of het golfpatroon van (over)sterfte en die van de vaccinatievolumes gecorreleerd zijn. Natuurlijk moeten we met dat soort correlaties voorzichtig zijn, maar wellicht kunnen we er informatie uit halen voor in ieder geval het korte-termijn effect van vaccinaties.

Over correlaties doen nogal wat misverstanden de ronde. Het is uiteraard waar dat een correlatie niet noodzakelijk op een causaal verband wijst, maar het is echt te gemakkelijk om een correlatie op die gronden niet serieus te nemen. Immers, bij een causaal verband verwacht je correlatie. Zeker wanneer de correlatie zich herhaaldelijk in de tijd voordoet en er geen redelijke alternatieve verklaring voor bestaat, is correlatie wel degelijk een aanwijzing die op een causaal verband kan wijzen. Ons inziens wordt dit te weinig erkend. Hier is bijvoorbeeld minister Ernst Kuipers aan het woord over correlaties:



Figuur 45. Vergelijking tussen oversterfte griep 2018 met sterftepatroon 2023.

“De bronnen waarnaar verwezen wordt zijn blogposts en YouTube-video’s. Het betreft geen wetenschappelijke publicaties. Ik heb kennisgenomen van de betreffende uitlatingen over de genoemde correlatie. Ik ben onder meer in mijn beantwoording van schriftelijke vragen van het lid Van Haga (Groep Van Haga) van 31 augustus jl. en 11 oktober jl. en in het debat met uw Kamer van 15 december jl. reeds ingegaan op deze en vergelijkbare suggesties. Daarbij benadruk ik nogmaals dat het vanuit wetenschappelijk oogpunt bij het doen van onderzoek belangrijk is om zorgvuldig onderscheid te maken tussen correlatie en causaliteit. Pas wanneer een causaal verband is aangetoond kan men spreken van een oorzaak-gevolg relatie.”⁴⁸

In het debat waar hij naar verwijst, erkende Kuipers de correlaties tussen vaccinatievolumes en sterfte, maar hij ontkende enig causaal verband.

Laten we zelf naar enkele correlaties kijken. We verwijzen allereerst naar Figuur 46 waarin we voor het 80+-cohort de vaccinatievolumes (groen) uitzetten tegen de oversterfte (blauw) zoals wij die berekenen.⁴⁹ Het beeld is niet helemaal éénduidig, maar het valt wel op dat de pieken van de vaccinatievolumes samenvallen met pieken in de oversterfte. Er zijn echter ook genoeg sterftepieken die los staan van de vaccinatievolumes.

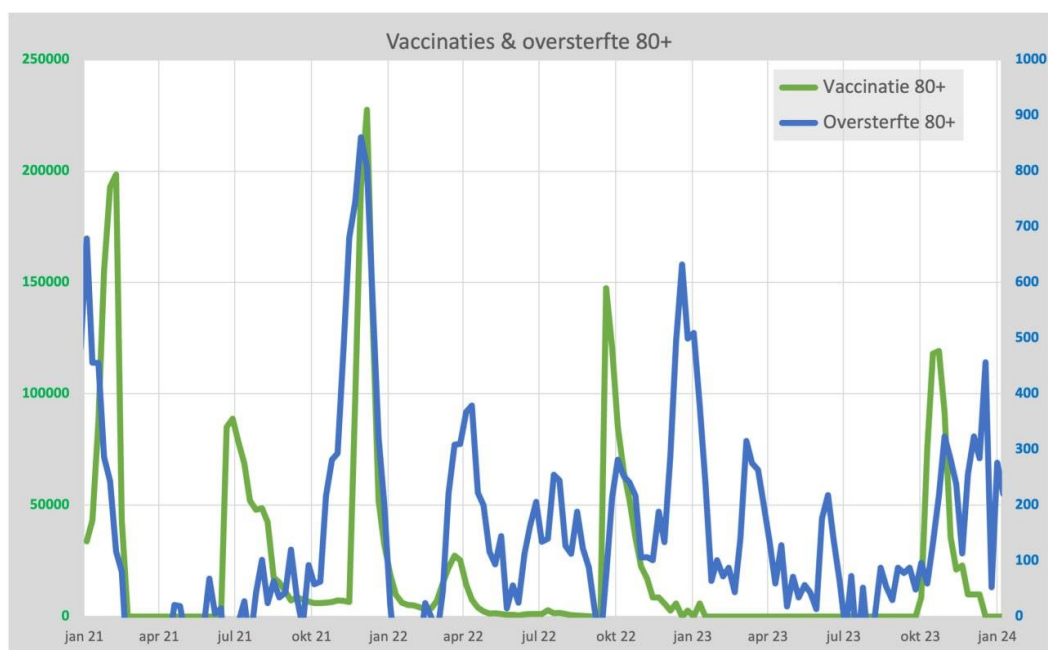
Een andere correlatie die soms is voorgesteld is die tussen aantallen virusdeeltjes in het riool en het aantal Covid-19 ziekenhuisopnames volgens het LCPS (Landelijke Coördinatie Patiënt Registratie). We verwijzen naar Figuur 47.

De correlatie tussen de twee grootheden die we hier uitzetten is duidelijk heel hoog. Maar hoe zouden de rioolwaardes de oorzaak van de oversterfte kunnen zijn? Dat valt

⁴⁸ [pdf \(overheid.nl\)](#).

⁴⁹ Zie Hoofdstuk 2 van dit rapport.

moelijk in te zien. Hogere rioolwaardes duiden op hogere prevalentie van het virus, en dat laatste zou natuurlijk zeker te maken kunnen hebben met de aanhoudende oversterfte. Maar zolang we niet goed weten wie er precies aan het virus overlijden valt uit de rioolwaardes helemaal niets op te maken over de rol van de vaccins rond de oversterfte. Zo zou het bijvoorbeeld best kunnen zijn dat bij hoge prevalentie juist gevaccineerden extra kwetsbaar zijn, of juist niet. Als we chocoladegebruik per hoofd van de bevolking zouden uitzetten tegen het aantal Nobelprijswinnaars per hoofd van de bevolking, dan krijgen we ook een zeer sterke correlatie. Deze is niet causaal maar volgt uit een gemeenschappelijke oorzaak: welvaart. Zo zien wij virusdeeltjes in het riool ook.

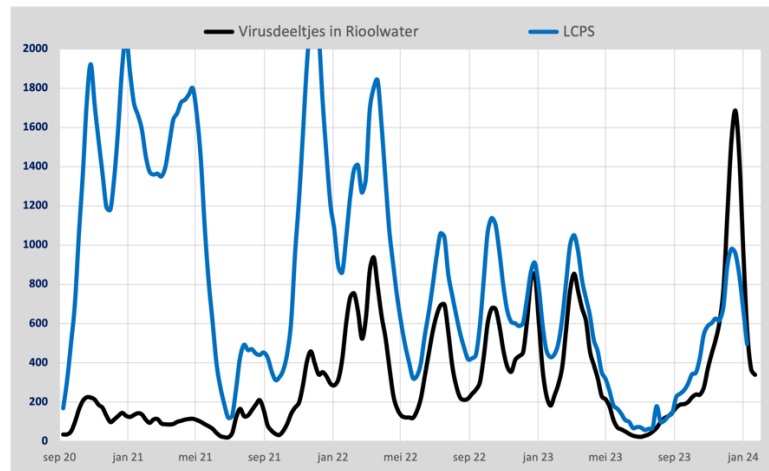


[Figuur 46](#). Vaccinatievolumes en oversterfte 80+ cohort in de tijd.

Hoe zien de golven van de Covid-19 pandemie eruit? Op macro-niveau is het misschien mogelijk om globale conclusies te trekken op basis van de golfpatronen en de temporele relatie tot bijvoorbeeld vaccinatiecampagnes. Figuur 48 is hierbij erg behulpzaam. Deze figuur vraagt om een uitleg die we nu geven.

De oversterfte en het aantal Covid-19 sterfgevallen spreken voor zich: de oversterfte bij de eerste golf kan volledig worden toegeschreven aan Covid-19. De zwarte lijn behoeft echter enige explicatie. Op basis van cijfers uit eerdere epidemieën is bekend dat oversterfte in de 18 maanden na een epidemie voor ongeveer 80% terugkomt in de vorm van ondersterfte, zie ook de discussie in Hoofdstuk 2. Als je dit gegeven wilt gebruiken in een berekening of visualisatie, dan zul je een model moeten maken voor de ondersterfte na oversterfte. Je moet dan een keuze maken over het percentage dat als ondersterfte

terugkomt, over de periode waarin de ondersterfte relevant is, en ook voor de verdeling van de ondersterfte over die periode.



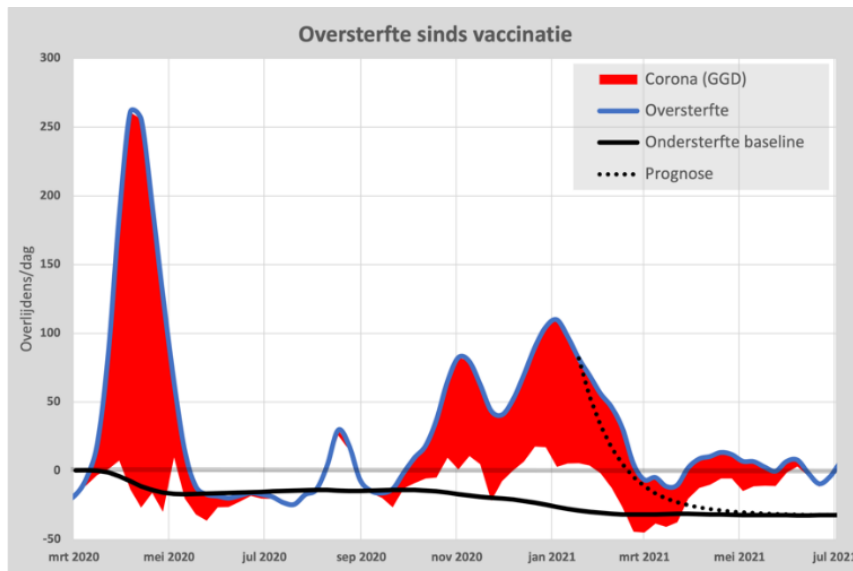
Figuur 47. Virusdeeltjes en ziekenhuisopnames Covid-19 in de tijd.

We hebben hiervoor verschillende keuzes gemaakt die in details natuurlijk tot iets verschillende uitkomsten leiden. Echter, in grote lijnen volgen alle redelijke keuzes ongeveer hetzelfde patroon. Voor dit rapport kiezen we voor 80% en een periode van 18 maanden waarbinnen we de ondersterfte gelijkmatig verdelen. In Figuur 48 representeert de zwarte lijn dan de baseline van deze ondersterfte bij deze keuze van het model.

Nogmaals, het blijft natuurlijk maar een model: ondersterfte na oversterfte is als fenomeen niet controversieel, maar als je er aan wilt rekenen of effecten wil visualiseren dan moet je een model hebben en de details van zo'n model zullen altijd onderwerp van discussie blijven.

We zien dat de eerste golf van de pandemie zich keurig volgens dit model gedraagt: na de grote eerste golf valt het sterftepatroon terug naar de berekende baseline die rekening houdt met de ondersterfte die op een golf moet volgen. Echter, de tweede corona-golf zorgt behalve voor meer sterfgevallen ook voor een diepere baseline: de zwarte lijn daalt. Dat is wat het model namelijk zegt: nieuwe oversterfte zorgt later ook weer voor meer ondersterfte.

We zien na de tweede golf echter geen terugkeer naar deze zwarte baseline. De stippellijn is een vrije invulling van wat je ongeveer zou verwachten in die situatie, maar we zien dat deze helemaal niet gevolgd wordt: het aantal sterfgevallen blijft hoog. Ook als de oversterfte rond de 0 ligt, is er in feite sprake van verborgen oversterfte, omdat je eigenlijk op de zwarte baseline had moeten zitten.



Figuur 48. Afwijkend gedrag van de tweede golf. De zwarte lijn is de baseline van de gelijkmatige verdeling van de ondersterfte die 80% van de oversterfte behelst.

Er moet een reden zijn waarom de tweede golf zich kwalitatief anders gedraagt dan de eerste. We merken op dat het afwijkende gedrag precies begint bij het begin van de vaccinatiecampagne aan het begin van 2021. Dat is opvallend. We kunnen dit gedrag niet opvatten als hard bewijs voor vaccinatieschade. Het beeld past echter precies bij een scenario waarbij vaccinatie korte-termijn schade in de vorm van mortaliteit genereert.

We komen tot slot van dit hoofdstuk nog even terug op Figuur 45. In het seizoen 2022/23 was corona zo goed als verdwenen. De oversterfte begint echter al in september te stijgen (de bult in juli was een hittegolf die standaard tot hogere sterfte leidt) en er zijn drie golven waar te nemen. De totale oversterfte is daarmee ook driemaal zo groot als bij een klassieke griep. Het is ons niet ontgaan dat dit past bij het beeld van een verminderde algemene weerstand tegen seizoensvirussen. Hetzelfde beeld zien we ook in het hieropvolgende seizoen (niet in deze grafiek getekend). In Hoofdstuk 8 leggen we vanuit medisch perspectief uit hoe deze verminderde weerstand zou kunnen samenhangen met vaccinaties.

Hoofdstuk 6

Analyses op basis van CBS microdata⁵⁰

Samenvatting

In dit lange hoofdstuk⁵¹ doen we verslag van analyses waarin we sterfte en diagnoses hebben vergeleken tussen de (corona)gevaccineerde en ongevaccineerde populatie in Nederland; dit om de mogelijke invloed (zowel positief als negatief) van de coronavaccins op de sterfte in Nederland beter te kunnen duiden. De analyses zijn gedaan in de CBS microdata-omgeving, met data op individueel persoonsniveau. Ook hebben we daarbij gebruik gemaakt van de CIMS vaccinatie-database, eveneens aanwezig in de CBS microdata, en toegankelijk voor onderzoekers in het kader van het ZonMw Oversterfte-programma lijn 3.⁵² De analyses laten interessante, maar ook complexe en soms lastig te interpreteren resultaten zien. Mede door beperkingen in de brondata en de methodologie krijgen we geen definitieve antwoorden, maar wel belangrijke nieuwe aanwijzingen alsmede aanknopingspunten voor benodigde vervolgstappen. We vatten het hoofdstuk nu eerst samen.

Klassieke survival analysis aanpak, maar ook enkele extra stappen en andersoortige analyses

In eerste instantie hebben we de data op een klassieke standaardwijze geanalyseerd, zoals CBS/RIVM ook hebben gedaan in hun belangrijke en invloedrijke studies, uitgevoerd met grotendeels dezelfde data. De CBS/RIVM-studies rapporteerden stevast een zeer hoge vaccin-veiligheid en een zeer hoge vaccin-effectiviteit (VE) – niet alleen voor coronasterfte maar ook voor alle overige sterfte. In onze analyses maakten we gebruik van vergelijkbare, maar net iets andere en eveneens standaard statistische *survival analysis* technieken en standaard VE-maten. Ook gebruikten we sterk vergelijkbare geboortjaar-cohorten – inclusief het onderscheid op WLZ-gebruik.⁵³

Een belangrijk verschil is dat wij mensen in onze analyses beschouwen als “gevaccineerd” direct na de eerste vaccindosis, in plaats van een aantal weken na completeren van de basisserie van twee prikken; dit om eventuele nadelige effecten direct

⁵⁰ Het onderzoek in de interne omgeving van het CBS is uitgevoerd door dr. Bram Bakker, datawetenschapper, verbonden als parttime onderzoeker aan Amsterdam UMC/Amsterdam Medical Research BV en aan Cygnify BV. Hij is ook de grootse contribuant van dit hoofdstuk.

⁵¹ In dit hoofdstuk nummeren we voor interene referentie de secties.

⁵² Dit werk is mede gefinancierd door en gedaan in de context van ZonMw Oversterfte Lijn 3 project “Delayed Acute Care and Excess Mortality: Effects of Deferred Diagnoses and Treatment among Patients with Hypertension and Heart Disease”. De auteurs danken hoofdaanvrager dr. Eline van den Broek-Altenburg voor de steun en nuttige opmerkingen, ZonMw, het CBS microdata-team voor ondersteuning van ons microdata-project 9457, en leden van de OOO-groep en met name dr. ir. André Redert voor zijn nuttige feedback.

⁵³ WLZ-gebruikers zijn mensen die gebruik maken van de Wet Langdurige Zorg; dit zijn veelal mensen die langdurige zorg ontvangen in verpleeg- en verzorgingshuizen, en dus vaak oud en kwetsbaar zijn.

na vaccinatie beter in kaart te brengen. Verder proberen we zo goed mogelijk te corrigeren voor a priori gezondheidsverschillen tussen de gevaccineerde en ongevaccineerde groep door de standaardtechniek van *matching* te gebruiken. Dit houdt in dat we tegenover elke gevaccineerde persoon in de vaccin-onderzoeksgroep een vergelijkbare ongevaccineerde persoon in de controle-groep plaatsen, met hetzelfde geschatte gezondheidsniveau.⁵⁴ We doen dit vooral op basis van hun medicijngebruik in het jaar ervoor. Door deze matching ontstaat een beter beeld van wat het effect is van het vaccin, los van eventuele al bestaande verschillen tussen de gevaccineerde en ongevaccineerde groep.

Daarna hebben we, na de eerste analyses, extra analyses gedaan waarbij we telkens de VE berekenen voor een korte periode van 4 weken, in plaats van in één keer over de gehele periode, die veel langer is. De keuze voor kortere periodes - hoewel minder gebruikelijk - maken wij om beter om te kunnen gaan met de grote temporele en groepsdynamiek in de data, waarin bijvoorbeeld zeer kwetsbare subgroepen telkens eerst gevaccineerd werden, en de VE sterk varieert over de tijd. Door de periodes korter te maken krijgen we daar beter zicht op.

Verhoogde sterfte en verhoogde Covid-sterfte tijdens vaccinatierondes

Zowel tijdens de basisvaccinatie-rondes als tijdens de booster-ronde is er licht verhoogde sterfte zichtbaar, vooral bij oudere leeftijdsgroepen. Dit is vooral bij de ongevaccineerde groepen te zien, maar in mindere mate ook bij gevaccineerde groepen. Volgens de officiële doodsoorzakenregistratie is dan telkens ook de Covid-sterfte enigszins verhoogd. Dit kan en zal een rol gespeeld hebben bij de algemeen verhoogde sterfte, met name bij de oudere leeftijdsgroepen, hoewel Covid in deze periodes volgens de officiële doodsoorzakenregistratie maar een klein deel van de sterfte voor zijn rekening neemt.

Het verdient ons inziens nader onderzoek of nadelige interacties tussen vaccinatie en corona-infectie hier wellicht een rol gespeeld hebben. We zouden graag antwoord krijgen op vragen als: waar komt de schijnbare opleving van Covid tijdens de vaccinatierondes vandaan, ook in de lente en zomer? Wat is het effect van de vaccinatie op de immuniteit? Wat is het effect van een infectie vlak voor of vlak na vaccinatie?

Healthy vaccinee effect en resulterende VE-artefacten

Daarnaast stuiten we bij de resultaten ook op andere bijzondere fenomenen. Om te beginnen zien we dat, ondanks matching, de non-Covid sterfte (zoals sterfte aan kanker, cardiovasculaire sterfte, dementie, e.d.) in de ongevaccineerde groep alsnog veel hoger is dan in de gevaccineerde groep. Dit geldt voor vrijwel alle leeftijdsgroepen. Dit duidt op een groot resterend *healthy vaccinee* effect (HVE), een statistisch artefact waarbij (ondanks matching) de gevaccineerde groep in het algemeen veel gezonder blijkt te zijn dan de ongevaccineerde. Het lijkt erop dat onze matching op basis van met name medicijngebruik

⁵⁴ Vanwege het feit dat veel meer mensen gevaccineerd dan ongevaccineerd zijn, gebruiken we in de meeste op matching gebaseerde analyses een verhouding van 3:1, drie gevaccineerde persoon voor elke ongevaccineerde persoon.

(en WLZ-type en -niveau) zijn beperkingen heeft. Merk op dat een puur HVE geen verklaring biedt voor ook de algehele, totale verhoging van sterfte; want HVE zorgt alleen voor een splitsingseffect waarbij de relatief ongezonde mensen een andere keuze maken over wel/niet vaccinatie dan de relatief gezonde mensen.

Dit grote verschil in sterfte tussen gevaccineerden en ongevaccineerden als gevolg van HVE leidt tot heel hoge *schijnbare* VE, zowel voor bescherming tegen sterfte in het algemeen als tegen coronasterfte, die waarschijnlijk geen *werkelijke* vaccin-bescherming inhoudt. Vrijwel zeker zijn ook de CBS/RIVM rapportages hier sterk door beïnvloed.⁵⁵ Een analyse van de eerste booster-vaccinatie, eind 2021, laat weer precies hetzelfde effect zien: een heel groot HVE dat kunstmatig (als artefact) tot hoge schijnbare VE leidt: een ogenschijnlijk, maar niet reëel ‘oppeppen’ van de bescherming.

Dit alles verklaart ons inziens ook grotendeels de bevinding dat een initieel hoge VE zo snel (binnen enkele maanden) afneemt. Immers, van een HVE verwachten we dat dit binnen enige tijd verdwijnt, als met name de zeer kwetsbare mensen, die vanwege uiterst zwakke gezondheid en een matig functionerend immuunsysteem niet meer gevaccineerd konden worden, overleden zijn. Als we dat grote HVE meenemen in de interpretatie, is er volgens onze analyses weinig tot geen evidentie voor échte bescherming tegen sterfte door de coronavaccins. Zeker niet voor de jongere leeftijdsgroepen, waar de sterfte aan Covid-19 sowieso verwaarloosbaar is.

Tijdelijk onrealistisch hoge sterfte bij ongevaccineerden tijdens vaccinatierondes

We zien in de data van het CBS/RIVM een vreemd fenomeen: de sterfte in de (volgens CIMS) ongevaccineerde groep is vooral in de weken waarin heel veel gevaccineerd werd en de paar weken erna, extreem en onrealistisch hoog. Als voorbeeld noemen we het geboortjaar-cohort 1940-1950 (zonder WLZ-gebruik), de ongevaccineerden in deze groep hebben een kans van maar liefst 8,59% om te overlijden aan iedere willekeurige doodsoorzaak in de eerste 4 weken na de periode waarin veel gevaccineerd werd, terwijl dit voor gevaccineerden slecht 0,14% is (zie Figuur 52 in dit hoofdstuk).

Dit fenomeen is mede verantwoordelijk voor de lichte verhoging van gemiddelde sterfte van ongevaccineerden en gevaccineerden bij elkaar, precies samenvallend met de piek van de vaccinatieronde. Dit alles dus terwijl er bij die ongevaccineerde groep in die weken (meestal de lente van 2021), biomedisch gezien niets bijzonder gebeurt. Wel is er dus enige verhoogde sterfte aan doodsoorzaak Covid-19, vooral bij de ongevaccineerden en een klein beetje bij de gevaccineerden. Echter, noch de (kleine) coronagolf noch het HVE kan de extreme piek in sterfte onder de ongevaccineerden volgens onze analyse volledig verklaren.

Ernstige datavervuiling?

⁵⁵ CBS/RIVM erkent inmiddels zelf óók (na eerdere stevige kritiek op dit punt) heel duidelijk en expliciet dit effect, en vermelden dat dit de resultaten sterk kan beïnvloeden. Dergelijke nuancering verdwijnt echter in het algemeen in publieke communicatie en beeldvorming, ook door CBS en RIVM zelf.

Nog een mogelijke factor is, weten we, dat sommige mensen geen toestemming hebben gegeven voor opname van hun vaccinatiegegevens in centrale onderzoeksregisters. Zij zijn daardoor logischerwijze niet opgenomen in CIMS, terwijl zij wel degelijk een vaccinatie hebben ontvangen. Deze mensen worden daardoor gerekend als “ongevaccineerd”. Het is onduidelijk hoe vaak dit precies is voorgekomen (gerapporteerde, maar niet-precieze cijfers spreken over $\pm 7\%$); de grote sterftepiek bij ongevaccineerden suggereert dat dit onevenredig en opmerkelijk vaak gebeurd is bij mensen die vlak na de vaccinatie overleden.

We moeten dus de mogelijkheid overwegen dat van een significant en disproportioneel aantal mensen dat kort na de vaccinatie overleed – wellicht mede als gevolg van die vaccinatie – de vaccinatie niet is geregistreerd in CIMS. Hun overlijden werd daarmee in dat geval onterecht bij de ongevaccineerde groep ingedeeld, wat lacunes, of vervuiling, in de data heeft veroorzaakt. Hoe groter de groep, hoe ernstiger de vervuiling. Deze lacunes kunnen te maken hebben met disproportioneel weinig rapportage richting CIMS over gezette vaccinaties vanuit verpleeghuizen of ziekenhuizen;⁵⁶ dan wel keuzes of procedures waardoor in voorkomende gevallen vaccinaties vlak voor overlijden van een persoon niet meer opgenomen zijn in CIMS – dit laatste lijkt in elk geval in het Verenigd Koninkrijk zo gebeurd te zijn (zie sectie 6.4.3 en Figuur 56).

Dit alles zou betekenen dat de analyses over effectiviteit en veiligheid van de coronavaccins, inclusief die van CBS/RIVM - die over dit fenomeen niets vermelden - ook daardoor sterk beïnvloed zijn ten faveure van de vaccins. Dit is dus mogelijk een tweede groot artefact dat niet alleen de gerapporteerde VE, maar ook de inschatting van veiligheid van de vaccins kunstmatig veel gunstiger heeft voorgesteld dan die in werkelijkheid is. Het zou wijzen op ernstige datavervuiling, waarvan uitgezocht zou moeten worden hoe dit heeft kunnen gebeuren.

Conclusies sterfte-analyse

Welke combinatie van oorzaken ook primair verantwoordelijk is voor al deze bevindingen, en wat hun relatieve bijdrage aan de gemeten effecten ook is, het belangrijkste is de volgende conclusie: er zijn grote artefacten die vrijwel zeker alle CBS/RIVM effectiviteits- en veiligheidsanalyse ernstig hebben verstoord en daarmee de VE en de veiligheid sterk hebben overschat. Deze zijn niet of onvoldoende opgemerkt en/of geadresseerd door het CBS/RIVM zelf. Met de huidige beperkingen in de data waar wij toegang toe hebben en kennis over met name de compleetheid en procedures rondom CIMS, kunnen wij ook niet nader antwoord geven op vragen hoe dit heeft kunnen gebeuren. Maar ons inziens is opheldering omtrent deze kwesties erg belangrijk en heel hard nodig.

⁵⁶ Uit persoonlijke email-toelichting door CBS, na ruggespraak met RIVM en GGD, aan de hoofdauteur van dit hoofdstuk: “We weten niet hoeveel personen die zijn gevaccineerd in verpleeghuizen of ziekenhuizen niet zijn opgenomen in CIMS” en “Het klopt inderdaad dat we op landelijk niveau niet weten welk aandeel van de in het ziekenhuis of verpleeghuis gevaccineerde personen geen toestemming heeft gegeven voor registratie in CIMS.”

Diagnoses-analyse

Als aanvullend onderzoek hebben we een analyse uitgevoerd van ziekenhuis-diagnoses van specifieke hartaandoeningen die doorgaans niet tot sterfte leiden. Dit zijn categorieën van hartaandoeningen waarvan uit bestaand onderzoek bekend is of vermoed wordt dat er een relatie is met zowel vaccinatie (als bijwerking) als Covid-19 en andere virale infecties (als neveneffect). We onderscheiden twee categorieën: 1. ‘myocarditis, pericarditis, endocarditis, cardiomyopathie’, allen gerelateerd aan ontstekingen/ziekte van de hartspier of hartklep, en 2. ‘myocardinfarct/hartfalen’. We hebben gekeken naar diagnoses van 2018 t/m 2021; in tegenstelling tot de registratie van de sterfte hebben we van latere jaren nog geen data. Sowieso is er verhoging van de prevalentie van al deze hart-diagnoses in 2020 en met name 2021. Vanaf het jaar 2021 konden we de verschillen tussen gevaccineerden en ongevaccineerden analyseren. Ook bij dit onderzoek laten de resultaten interessante dingen zien, ondanks dat er geen definitieve antwoorden kunnen worden gegeven.

Voor de oudere groep (1940-1960) is de algehele verhoging van prevalentie van diagnoses in 2021 relatief meer toe te schrijven aan de ongevaccineerden dan aan de gevaccineerden. Dit is in lijn met wat we zagen in de sterfte-analyses. Het effect is echter veel minder sterk dan bij de sterfte. Ook hier moeten we rekening houden met een mogelijke rol van het HVE. Ook kan uiteraard uitgestelde zorg en zorgmijding in 2020 een rol spelen, bij zowel ongevaccineerden als gevaccineerden.

Toename diagnoses bij gevaccineerde jongere groepen

In de jongere groepen (geboortejaren 1960-1980 en 1980-2020) echter, zijn de patronen van de diagnose-analyses heel anders: daar zien we vooral bij *gevaccineerden* hoge pieken in diagnose-prevalentie (af en toe zeer hoog, bijvoorbeeld bij de diagnose myocardinfarct voor de jongste groep). De gevaccineerden dragen hier dus het meest bij aan de totale verhoging van diagnoses. Dit effect is het sterkst rond de basisvaccinatie-rondes. Dit bevestigt het beeld uit de wetenschappelijke literatuur dat bij jonge mensen dergelijke hartgerelateerde bijwerkingen relatief vaak lijken voor te komen.

Ook hier kan echter HVE zeker weer een versturende rol spelen in de analyses. Maar voor de jongere groepen zou dat in dit geval omgekeerd moeten zijn, een *negatief* HVE: de mogelijkheid dat ongezondere jongeren er relatief vaak voor kozen om gevaccineerd te worden. Merk op dat, net als voor sterfte, een puur HVE niet de algehele verhoging in aantallen diagnoses kan verklaren. Tenslotte is het relevant dat deze hart-diagnoses, zeker bij jongeren, slechts zelden leiden tot een snelle dood. De hierboven hypothetisch beschreven datavervuiling (bij sterfte van een persoon vlak na vaccinatie wordt de vaccinatie niet geregistreerd in CIMS) zou hier dan ook minder een rol spelen.

De rollen en mogelijke interactie van infecties en vaccinaties

Bij zowel ongevaccineerden als gevaccineerden zien we dat in de acht weken voor de hart-diagnose er relatief vaak een infectie met SARS-CoV-2 optreedt. Dus zowel infecties als vaccinaties spelen mogelijk een rol in de causale keten bij deze hart-gerelateerde diagnoses en de totale verhoging in prevalentie, en (wederom) wellicht soms in interactie met elkaar.

Deze resultaten suggereren voorzichtig dat een infectie met het virus of een vaccinatie tegen Covid-19 allebei een trigger kunnen zijn voor deze aandoeningen, en dat de combinatie ervan, bij gevaccineerden, mogelijk soms extra nadelig uitpakt. Wat betreft de covid-vaccinaties vormen deze bevindingen een veiligheidssignaal dat eveneens verder onderzocht zou moeten worden.

6.1 Inleiding: aanleiding en databronnen voor de analyses in dit hoofdstuk

Om de invloed (zowel positief als negatief) van de coronavaccins op de sterfte in Nederland te bepalen is een van de belangrijkste gegevensbronnen de database die het CBS beheert, en waarin de uitgebreide data op individueel persoonsniveau te vinden zijn. In deze zgn. microdata-omgeving staan allerlei datasets die aan elkaar gekoppeld kunnen worden, waaronder geboortedatum en sterftedatum, allerlei persoonlijke gegevens, en ook de CIMS vaccinatie-dataset (grotendeels afkomstig van GGD GHOR), waarin de (i.e.g. de meeste) coronavaccinaties staan. Koppeling tussen de datasets is mogelijk met zgn.

‘gepseudonymiseerde’ persoonlijke ID-nummers, afgeleid op een niet herleidbare manier van het BSN-nummer.

Het CBS zelf, in samenwerking met het RIVM, heeft meerdere analyses en rapporten geproduceerd op basis van deze datasets, in opdracht van de overheid (via VWS en ZonMw), die alle zeer hoge vaccin-effectiviteit en veiligheid rapporteren in de jaren 2021 en 2022.^{57 58}

⁵⁹ Ten aanzien van de oversterfte wordt daar dus uit geconcludeerd dat de vaccins een groot gunstig effect hebben gehad op het beperken of terugdringen van de sterfte, en dat de veiligheid van de vaccins hoog is.

In de laatste ronde (lijn 3) van het ZonMw Oversterfte-onderzoeksprogramma, lopend van 2023 tot 2024, werd ook aan andere onderzoekers dan CBS en RIVM deze microdata ter beschikking gesteld, inclusief de vaccinatiedata. In de context daarvan en als laatste onderdeel van een onderzoek dat (ook) keek naar hartaandoeningen en uitgestelde/verslechterde zorg in de periode ervoor, en in dat kader (in de covariaten-analyses) ook keek naar de positieve of negatieve rol van de coronavaccins, is ook de analyse uitgevoerd zoals beschreven in dit hoofdstuk.

De analyses in dit hoofdstuk zijn op iets andere wijze uitgevoerd dan die door CBS/RIVM. Dit werk werd geïnspireerd door enerzijds vreemde initiële bevindingen in onze eigen andere, en eerder uitgevoerde oversterfte-analyses en discussie daarover; plus sowieso de constatering dat bepaalde bevindingen van CBS/RIVM in die eerdere rapportages zeer onlogisch zijn en dringend om opheldering vragen. Dit wordt in de volgende sectie

⁵⁷ Sterfte en oversterfte in 2020 en 2021. Onderzoek door het CBS en het RIVM, onderdeel van het ZonMw onderzoeksprogramma Oversterfte. Rapport van RIVM en CBS. Juni 2022.

⁵⁸ COVID-19 vaccinatie en sterfte in 2022: Kans op sterfte aan COVID-19 en andere oorzaken na COVID-19 vaccinatie in Nederland. Rapport van RIVM en CBS. December 2023.

⁵⁹ Brechje de Gier, Liselotte van Asten, Tjarda M Boere, Annika van Roon, Caren van Roekel, Joyce Pijpers, C H Henri van Werkhoven, Caroline van den Ende, Susan J M Hahné, Hester E de Melker, Mirjam J Knol, Susan van den Hof (2023). Effect of COVID-19 vaccination on mortality by COVID-19 and on mortality by other causes, the Netherlands, January 2021-January 2022. *Vaccine*. 2023 Jul 12;41(31):4488-4496.

uitgelegd. Het doel van de analyses in dit rapport is dan ook, ten eerste, om de bevindingen van CBS/RIVM te valideren en zo nodig te ontkrachten of nuanceren; en ten tweede om waar mogelijk eigen gekwantificeerde inschattingen van vaccin-effectiviteit (VE) en -veiligheid te bepalen. Op deze manier hopen we met deze analyses bij te dragen aan inzicht in hoeverre de vaccins op positieve of misschien negatieve manier bijgedragen kunnen hebben aan de oversterfte in Nederland. Het is goed om daarbij vast op te merken dat vanwege methodologische en data-beperkingen een definitief antwoord door middel van deze analyses niet gegeven kan worden. Maar er kunnen wel een aantal belangrijke conclusies worden getrokken en ons inziens zeer noodzakelijke vervolgstappen worden voorgesteld.

De primaire analyses zijn analyses ten aanzien van sterfte, waarbij we kijken naar de verschillen tussen gevaccineerde en ongevaccineerde mensen. Als extra, secundaire analyse kijken we ook nog (in beperktere mate) naar diagnoses (in ziekenhuizen gesteld) van enkele hart-gerelateerde aandoeningen (die niet persé tot sterfte leiden), en de potentiële relatie daarvan met zowel vaccinatie als een SARS-CoV2 infectie.

In de volgende sectie wordt allereerst uitgelegd wat ons inziens die onlogische resultaten zijn die CBS/RIVM rapporteert, alsmede wat daarvoor volgens ons plausibele(re) verklaringen kunnen zijn. Vervolgens wordt onze vooraf gedefinieerde methodologische aanpak uitgelegd; die in bepaalde opzichten lijkt op die van CBS/RIVM, maar op andere punten ook afwijkt. Die alternatieve aanpak is mede bedoeld om die alternatieve verklaringen te toetsen; en om door ons geconstateerde methodologische problemen anders, en mogelijk beter, aan te pakken.

In secties daarna worden resultaten van die methodiek gepresenteerd, resultaten ten aanzien van sterfte en verschillen daarin tussen gevaccineerden en ongevaccineerden. Daaruit worden tussentijdse conclusies getrokken die laten zien dat extra analyses nodig zijn om de ontstane vragen verder en beter te beantwoorden. De daaropvolgende sectie beschrijft een aantal van die extra analyses, die dus op alternatieve wijze kijken naar de data en extra inzichten geven. Daarna worden algemene conclusies getrokken en de volgens ons nodige vervolgstappen beschreven.

Als laatste wordt de (kleinere, secundaire) analyse van ziekenhuisdiagnoses van (geselecteerde) hart-aandoeningen gepresenteerd. Dit zijn hart-aandoeningen waarvan uit bestaand onderzoek een relatie met zowel vaccinatie (als bijwerking) als SARS-CoV2 infecties bekend is of vermoed wordt.

6.2 Problemen met de CBS/RIVM methodologie en resultaten

De twee hierboven al genoemde grote studies van het CBS/RIVM gedaan met de microdata over de effectiviteit van de vaccins in relatie met sterfte en oversterfte rapporteren hoge vaccin-effectiviteit (VE) – rond de 90% tegen Covid-19 sterfte gedurende een periode van een aantal maanden – maar kennen enkele ons inziens grote methodologische problemen, waarvan we de belangrijkste hier beschrijven.

6.2.1 Keuzes ten aanzien van startpunt en eindpunt van de meetperiode

De studies hanteren, overigens net als de meeste buitenlandse observationele studies⁶⁰ alsmede de oorspronkelijke trials van de vaccinfabrikanten zelf,⁶¹ een periode van twee weken na completeren van de volledige basisvaccinatie (die bestaat uit 2 prikken, meestal 4 tot 10 weken na elkaar⁶²), voordat het startpunt van de meetperiode begint. Dit wordt in vaccinstudies gezien als een biomedisch te rechtvaardigen periode waarin het vaccin ‘moet inwerken’, en het immuunsysteem ‘zijn werk moet leren te doen’. Maar de consequentie is dat daarmee alle besmettingen van reeds gevaccineerde mensen die geïnfecteerd raken in de weken tussen de eerste en tweede prik, en dus nog niet die officiële status “vaccinatie/basisserie voltooid” krijgen, worden geteld als “ongevaccineerd” of “basisserie niet, of deels, voltooid”. Hierdoor kan een aanzienlijke bias ontstaan: een oneigenlijk, schijnbaar en niet-reëel voordeel van het vaccin: dit omdat alle infecties (en doden) in de eerste periode na de eerste en tweede prik niet bij de categorie “vaccinatie/basisserie voltooid” worden geteld.⁶³ Interessant en belangrijk is dat juist in de eerste paar weken na een eerste of tweede prik er een verhoogde kans op infectie met SARS-CoV2 lijkt te zijn—zoals o.a. al vroeg gerapporteerd in een SAGE adviesraad-rapport uit de UK uit het voorjaar van 2021.⁶⁴ Niet uit te sluiten valt dat dit effect een van de redenen (niet de enige) is dat in vaccinatierondes grote aantallen vaccinaties vaak gepaard gaan met gelijktijdig grote aantallen infecties en hoge sterfte, waaronder relatief veel Covid-sterfte. De belangrijkste en onvermijdelijke conclusie die hieruit getrokken moet worden, is dus dat dergelijke effecten principieel niet zichtbaar zijn in gerapporteerde VE-getallen, indien een dergelijk laat startpunt wordt gehanteerd.

Naast het effect van het late startpunt van de meetperiode, dat kunstmatig in het voordeel van het vaccin uitpakt, werd in ieder geval in de eerste studie van CBS/RIVM grotendeels gewerkt met een relatief vroeg eindpunt: de meetperiode van de VE voor basisvaccinatie eindigt op het moment dat de berekende VE snel en sterk achteruitging – rond november 2021 – en zgn. boosters geïntroduceerd moesten worden.

Het meest recente CBS/RIVM rapport⁶⁵ over dit onderwerp dateert van 23 februari 2024, geeft een nadere toelichting op het tweede rapport, en adresseert o.a. het punt van het late startpunt (2 weken na voltooiën basisserie). Dit rapport laat zien dat dit inderdaad

⁶⁰ Caifang Zheng, et al. (2022). Real-world effectiveness of COVID-19 vaccines: a literature review and meta-analysis, *International Journal of Infectious Diseases*, Vol. 114, pp. 252–260.

⁶¹ Pfizer Inc. Final Report: A Phase 1/2/3, Placebo-Controlled, Randomized, Observer-Blind, Dose-Finding Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Immunogenicity, and Efficacy of SARS-CoV-2 RNA Vaccine Candidates Against COVID-19 in Healthy Individuals. sl : Report submitted to EMA, Stephen Thomas et al., 2023.

⁶² Uitzondering is het Janssen-vaccin, waarbij slechts 1 dosis nodig was, en waarna men telde als volledig gevaccineerd 4 weken na die ene dosis.

⁶³ Kaiser Fung, Mark Jones, Peter Doshi (2024). Sources of bias in observational studies of covid-19 vaccine effectiveness. *Journal of Evaluation in Clinical Practice*. Vol. 30: 30–36.

⁶⁴ Conor Egan, Stephen Knight, Kenneth Baillie, Ewen Harrison, Annemarie Docherty, Calum Semple (2021). Hospitalised vaccinated patients during the second wave, *SAGE report*, update April ‘21.

⁶⁵ Covid-vaccinatiestatus en sterfte: Een nadere toelichting bij het rapport Oversterfte en doodsoorzaken in 2020 tot en met 2022, CBS/RIVM rapport 23 februari 2024, <https://www.cbs.nl/nl-nl/longread/rapportages/2024/covid-vaccinatiestatus-en-sterfte>

een aanzienlijke impact heeft op de sterftcijfers van gevaccineerd vs. ongevaccineerd, in die eerste periode; maar beschrijft tegelijk hoe daarna alsnog een heel groot deel van de gerapporteerde hoge VE overeind blijft.

6.2.2 Beperkte dekkingsgraad van de vaccinatiedatabase

Een ander methodologisch issue is dat de dekkingsgraad van de CIMS vaccinatiedatabase waarmee is gerekend beperkt is, waardoor een bepaald deel van de mensen dat eigenlijk gevaccineerd is wordt geteld als ongevaccineerd. Omstreeks 7% van de bij de GGD gevaccineerde mensen heeft geen toestemming gegeven voor opname van hun gegevens in centrale databases voor onderzoek. Afhankelijk van de samenstelling van die groep kan dit eveneens een aanzienlijke bias opleveren. Het zou bijvoorbeeld kunnen dat relatief meer kwetsbare of juist minder kwetsbare mensen toestemming geweigerd hebben (expliciet of impliciet; het laatste bijvoorbeeld indien zij niet handelingsbekwaam waren). Daarnaast, en gedeeltelijk gerelateerd, weten we dat van mensen in sommige verzorgings- en verpleeghuizen helemaal geen vaccinatiegegevens verstrekt en bekend zijn; en deze (vaak zeer kwetsbare) mensen staan in deze analyses te boek als “ongevaccineerd”.^{66 67}

Over deze beperkte dekkingsgraad, en de daarbij horende misclassificatie van sommige mensen als “ongevaccineerd”, komen we verderop in dit hoofdstuk nog uitgebreid te spreken.

6.2.3 Healthy vaccinee effect

In goede gerandomiseerde experimentele trials (RCT's) voor nieuwe geneesmiddelen en vaccins worden mensen willekeurig ofwel in de *treatment* (vaccin) groep ofwel in de *control* groep ingedeeld, waardoor de verwachting is dat de vaccin-groep en de controle-groep even gezond beginnen aan de studie. Maar in zogenaamde *observationale* studies – wat deze CBS/RIVM studies zijn – waarin na uitrol in de bevolking de VE ‘in de echte wereld’ wordt bepaald, is dat niet zo, omdat mensen zelf bepalen of ze wel of niet het vaccin nemen. Zelfs kan het zo zijn dat een vaccin alleen, of vooral, aan bepaalde subgroepen wordt aangeboden. Dit kan erin resulteren dat bijvoorbeeld oudere mensen relatief vaak een

⁶⁶ Uit het eerste CBS/RIVM rapport van juni 2022: “Door belangrijke beperkingen aan de beschikbare data dienen de resultaten voorzichtig geïnterpreteerd te worden. Het landelijke COVID-19-vaccinatie register CIMS heeft een zeer grote dekking, maar, zoals beschreven in Hoofdstuk 5, bevat het alleen de vaccinatiegegevens van mensen die hiervoor toestemming hebben gegeven. Hierdoor zijn personen die wel gevaccineerd zijn, maar geen toestemming hebben gegeven voor registratie in CIMS, onterecht geclassificeerd als ongevaccineerd (5 tot 7 procent van de personen die door de GGD'en zijn gevaccineerd hebben geen toestemming gegeven voor registratie in CIMS, zie Hoofdstuk 5.4). Dit zal de analyse van het risico op overlijden na de eerste vaccinatie hebben beïnvloed, omdat in deze analyse de ongevaccineerde persoonstijd als referentie diende. In de groepen Wlz-zorggebruikers kan deze invloed groter zijn, omdat enkele langdurige zorginstellingen op locatieniveau geen vaccinatiegegevens hebben doorgegeven aan CIMS (het dekkingspercentage in deze groep is onbekend).”

⁶⁷ Uit persoonlijke email-toelichting door CBS, na ruggespraak met RIVM en GGD, aan de hoofdauteur van dit hoofdstuk: “We weten niet hoeveel personen die zijn gevaccineerd in verpleeghuizen of ziekenhuizen niet zijn opgenomen in CIMS” en “Het klopt inderdaad dat we op landelijk niveau niet weten welk aandeel van de in het ziekenhuis of verpleeghuis gevaccineerde personen geen toestemming heeft gegeven voor registratie in CIMS.”

vaccin nemen en jongeren minder (zoals bij de grieprik). Maar ook is het mogelijk dat binnen één leeftijdsgroep, bijvoorbeeld mensen tussen de 60 en 70 jaar, relatief gezonde mensen relatief vaker of juist minder vaak het vaccin krijgen dan ongezonde mensen.

Dit is een bekend effect in dit soort onderzoek. Die onderliggende (en vaak niet geheel bekende) a priori verschillen in gezondheid worden *confounding* (“versturende”) variabelen genoemd in dit type onderzoek, omdat ze de berekening van een eerlijke VE verstoren. Immers, van ongezondere mensen verwachten we dat ze sowieso vaker (ernstig) ziek zullen worden of sterven door een virus (of andere oorzaak), ongeacht of ze gevaccineerd zijn of niet. Dit moet dus goed gecontroleerd worden en indien nodig en mogelijk voor gecorrigeerd worden in het onderzoek. Maar in de praktijk gebeurt dit in observationele vaccin-studies niet altijd, of niet voldoende. Dit effect kan overigens beide kanten opwerken: ofwel in de richting van een overschatting van de werkelijke VE, ofwel in de richting van een onderschatting, afhankelijk van welke groep a priori gemiddeld gezonder was.

In de praktijk pakt dit meestal zo uit dat de gevaccineerde groep in een observationele *realworld* studie a priori wat gezonder is dan de ongevaccineerde groep; dat wordt het *healthy vaccinee effect* (HVE) genoemd.⁶⁸ Het healthy vaccinee effect kan meerdere oorzaken hebben, en een effect op kortere of langere termijn hebben:

- Kortdurend: mensen die om wat voor reden dan ook ziek zijn, of een ongeluk hebben gehad, laten zich op dat moment niet vaccineren. Deze mensen hebben logischerwijs een wat hogere kans om enige tijd later te overlijden.
- Ook laten mensen met een hogere sociaal-economische status en mensen die regelmatig in contact zijn met hun huisarts zich in het algemeen wat vaker vaccineren, en uit vele studies is gebleken dat die mensen gemiddeld ook een wat betere gezondheid hebben. Dit is vooral een lange-termijn effect.
- Tenslotte en waarschijnlijk het belangrijkste: mensen die een zeer ernstige immuunaandoening hebben of immuunsuppressiva nemen (bijvoorbeeld voor kanker) en/of die al in een stervensbegeleidingsproces zitten, worden veelal niet gevaccineerd, terwijl uit dat kleine groepje wel relatief veel sterfte optreedt. Dit kan een korte tot middellange-termijn effect betreffen.

Deze effecten kunnen ook allemaal tegelijk spelen, en dan op complexe wijze door elkaar heen lopen. Welke deelverklaring het ook is, in meerdere observationele *realworld* VE studies naar de coronavaccins lijkt, net als bij vele griepvaccin-studies uit het verleden, in zijn algemeenheid het healthy vaccinee effect een grote rol te hebben gespeeld. Dit maakt het

⁶⁸ Cornelius Remschmidt, Ole Wichmann, Thomas Harder (2015). Frequency and impact of confounding by indication and healthy vaccinee bias in observational studies assessing influenza vaccine effectiveness: a systematic review, *BMC Infectious Diseases*, Vol. 15.

moeilijk om de VE goed en nauwkeurig te schatten en heeft in die studies waarschijnlijk geleid tot een aanzienlijke overschatting van de VE.^{69 70}

Ook bij de twee grote CBS/RIVM studies lijkt er overduidelijk een heel groot HVE te zijn dat geleid heeft tot een dergelijke forse overschatting van de VE. Dat kan haast niet anders, want niet alleen wordt er in die rapporten een zeer hoge VE tegen Covid-sterfte gerapporteerd, maar er is ook een vermeend positieve VE op *Non-Covid* of *All-Cause* sterfte (inclusief kanker, alle hartkwalen, enz.) van wel 50-80%. Aangezien een vaccin geen algeheel ‘levenselixer’ is, is dat weinig aannemelijk. Hier wordt geen bevredigende verklaring voor gegeven of afdoende voor gecorrigeerd.

RIVM/CBS erkennen in hun rapport van december 2023 inmiddels, zelf óók (na eerdere kritiek op dit punt) heel duidelijk en expliciet dit effect, en vermelden dat dit de resultaten sterk kan beïnvloeden.⁷¹ Dergelijke nuancering verdwijnt echter in het algemeen in publieke communicatie en beeldvorming, en wordt ook niet gecorrigeerd door het CBS en het RIVM zelf.

6.3 Methodologische aanpak van sterfte- en VE-analyses

6.3.1 Samenvatting van onze eigen aanpak

Onze eigen aanpak met betrekking tot de sterfte-analyses met de CBS microdata is met name gericht op het zo goed mogelijk vermijden, corrigeren, of tenminste detecteren van de methodologische issues beschreven in de vorige sectie. Samengevat is de aanpak als volgt:

- *Survival analysis en zo veel mogelijk standaard VE-berekeningen*: We volgen standaard-methodieken voor het bepalen van vaccin-effectiviteit. Hierbij hoort het gebruik van standaard-maten voor VE, en het gebruiken van (i.e.g. in eerste instantie) een standaard *survival analysis* aanpak⁷² gebaseerd op bepalen van Kaplan-Meier (KM) survival curves enz., net als CBS/RIVM.
- *Geen Cox Proportional Hazards regressie-modellering maar rechtstreeksere berekeningen*: In tegenstelling tot CBS/RIVM gebruiken we voor de survival analysis en VE-berekening geen Cox Proportional Hazards regressie-modellering, maar meer

⁶⁹ Tracy B. Høeg et al. (2023). Potential “Healthy Vaccinee Bias” in a Study of BNT162b2 Vaccine against Covid-19, *New England Journal of Medicine*, Vol. 389.

⁷⁰ Tomas Furst, Angelika Bazalova, Tadeas Frycak, Jaroslav Janosek (2024). Does the healthy vaccinee bias rule them all? Association of COVID-19 vaccination status and all cause mortality from an analysis of data from 2.2 million individual health records, *International Journal of Infectious Diseases*.

⁷¹ Uit het tweede CBS/RIVM rapport van december 2023: “Aangezien COVID-19 in 2022 slechts een klein deel van de primaire doodsoorzaken vormde (ca 5%, zie Tabel 1), is een vaccineffectiviteit van ca. 50% tegen overlijden ongeacht doodsoorzaak onverwacht. Deze observatie wijst erop dat de VE tegen COVID-19 overlijden waarschijnlijk lager zou zijn, als hiervoor gecorrigeerd kon worden. Verder onderzoek is nodig om de mate van overschatting door de healthy vaccinee bias te kwantificeren.”

⁷² Alles met Python code en libraries, gebruik makend van een combinatie van zelf geschreven scripts en met name de Python Lifelines survival analysis library: <https://pypi.org/project/lifelines/>. Scripts beschikbaar op aanvraag.

directe berekeningen en conclusies op basis van de KM curves en andere direct gemeten data.

- *Stratificatie in subgroepen o.b.v. geboortjaar en WLZ-gebruik*: We gebruiken voor de analyses een vergelijkbare stratificatie in subgroepen als CBS/RIVM doen, gebaseerd op geboortjaar-cohorten (bijv. mensen geboren 1930-1940). Daarnaast combineren we dit, net als CBS/RIVM, met een onderscheid o.b.v. het wel of niet gebruik door mensen van langdurige zorg (WLZ).
- *Matching om te corrigeren voor HVE*: Het belangrijke issue van het healthy vaccinee effect (HVE) pakken we aan door de standaard-techniek van *matching* van vaccingroep en controlegroep te gebruiken. We doen dit o.a. op basis van informatie over de comorbiditeit (afgeleid van medicijngebruik) die ook beschikbaar is in de CBS microdata-omgeving.
- *Onmiddellijk na vaccinatie tellend als gevaccineerd*: Om de mogelijke bias als gevolg van het late startpunt van de meetperiode (2 weken na voltooiën basisserie) te voorkomen, tellen mensen in onze analyses meteen vanaf de eerste prikdatum als “gevaccineerd”. Dit dus in tegenstelling tot vrijwel alle CBS/RIVM resultaten. Ook laten we de meetperiode langer doorlopen dan eind 2021 om langere-termijn effecten beter te kunnen zien. Als kleine extra analyse rapporteren we ook enkele resultaten ten aanzien van de effectiviteit van de “booster”-vaccinatieronde van eind 2021. Ook daarbij telt iemand als “geboosterd” onmiddellijk na die booster-prik.
- *Sanity checks*: Om effecten te duiden en mogelijke bias en artefacten te detecteren doen we meerdere “sanity checks” op alle gevonden resultaten. Dit zijn veelal checks die in de methodologische literatuur over vaccinonderzoek wel te vinden zijn, maar niet vaak toegepast worden.

Hieronder wordt e.e.a. nog verder toegelicht.

6.3.2 Inclusie-criteria en stratificaties

Voor de analyses willen we individuele personen van allerlei geboortjaar-cohorten (bijv. mensen geboren 1930-1940, 1940-1950, enz.) kunnen volgen over meerdere jaren, om sterfte en daarmee VE tegen sterfte voor gevaccineerden en ongevaccineerden over een langere periode (specifiek: 2021 t/m 2023) te kunnen bekijken.

De basis-dataset waarmee we werken is gebaseerd op alle mensen die in de Nederlandse Gemeentelijke Basis-Administratie (GBA) staan in de CBS microdata-omgeving. We beginnen met de GBA-dataset van 2018. Mensen moeten in dat jaar in leven én geregistreerd zijn. Voor inclusie in de basis-dataset eisen we dat we deze mensen van 2018 t/m 2022 kunnen volgen (terugvinden) in de data van opvolgende jaren. Dit houdt in dat ze in die gehele periode ofwel elk jaar terug te vinden zijn in de GBA, inclusief de Stand van de Bevolking dataset; ofwel overleden zijn, en in dat geval een geregistreerde plek van overlijden en doodsoorzaak moeten hebben.

Met deze criteria vermijden we zo veel mogelijk de problematiek met betrekking tot zeer recente immigratie en emigratie van personen in die periode (die dan dus van de ‘radar

verdwijnen' of juist verschijnen). We vermijden ermee ook problematiek rondom mensen van wie de medische geschiedenis inclusief overlijdens-gegevens slecht gedocumenteerd is (dat kunnen daklozen zijn maar ook mensen van wie om andere redenen slechts beperkt data aanwezig is). M.a.w., we minimaliseren hiermee de problematiek rondom ontbrekende data en zgn. *censoring* in survival analysis (maar helemaal uitsluiten van die problematiek is niet mogelijk). Het aantal personen in Nederland in 2018 waarmee we beginnen is 17.231.422, en na toepassing van deze criteria houden we 16.491.267 personen over.

Geboortjaar-cohorten (bijv. 1930-1940) hebben het voordeel boven leeftijds-cohorten (bijv. 80-90 jaar) dat, in een analyse van sterfte over meerdere jaren (2021 t/m 2023 in ons geval), er niet elk jaar nieuwe mensen bijkomen omdat ze in dat jaar 80 worden en andere mensen verdwijnen omdat ze 91 worden. M.a.w. we volgen per geboortjaar-cohort een vaste groep mensen over meerdere jaren, waarbij er alleen mensen verdwijnen vanwege sterfte. Dit komt overeen met de (meeste) analyses van CBS/RIVM.

Voor de oudere groepen gebruiken we een interval van 10 jaar (bijv. 1930-1940); voor de relatief jongere groepen gebruiken we een interval van 20 jaar (bijv. 1980-2000). Een geboortjaar-cohort met interval van 20 jaar geeft enig verlies van precieze informatie: immers, mogelijk zijn er andere sterftepatronen bij mensen van 1980-1990 vergeleken met mensen van 1990-2000. We doen dit omdat de sterftcijfers bij die relatief jongere groepen, zeker als je kijkt naar bijvoorbeeld sterfte per maand (wat we later zullen doen), dusdanig laag is dat de data dan veel ruis laten zien waarbij de sterfte ook regelmatig onder de 10 personen (per maand) komt. De CBS microdata gegevens-export regels staan niet toe om dergelijke data gebaseerd op kleine aantallen mensen te exporteren, i.v.m. het privacy-gelateerde risico op individuele of groeps-onthulling. Uiteindelijk gebruiken we dus in onze voornaamste analyses de volgende geboortjaar-cohorten:

- 1920-1930
- 1930-1940
- 1940-1950
- 1950-1960
- 1960-1980
- 1980-2000
- 2000-2020

We gebruiken net als CBS/RIVM geboortjaar-cohorten in combinatie met onderscheid o.b.v. wel/niet WLZ-gebruik, d.w.z. geregistreerd staan in de CBS microdata als gebruiker van de Wet Langdurige Zorg. WLZ-gebruik is een belangrijke indicatie voor ernstige kwetsbaarheid (bijvoorbeeld opname in een verpleeghuis) en het is daardoor belangrijk om hen als aparte subgroep te beschouwen. WLZ-gebruik komt in het jongste geboortjaar-cohort, 2000-2020, dusdanig weinig voor dat voor dat geboortjaar-cohort die subgroep niet geanalyseerd is. In alle andere geboortjaar-cohorten wel, waarbij het (uiteraard) met name

bij de oudste geboortecohorten om relatief grote aantallen mensen gaat. Dit betreft veelal hulpbehoevende ouderen die in verpleeg- en verzorgingshuizen wonen. Bij de middengroepen komt WLZ ook regelmatig voor, maar dan relatief vaker i.v.m. ernstige geestelijke of lichamelijke beperkingen. Voor de WLZ-gebruikers weten we het type zorg, alsmede het zorg-‘niveau’, wat gezien kan worden als (proxy voor) mate van kwetsbaarheid.

6.3.3 Berekening van vaccin-effectiviteit met standaard formules

Voor het berekenen van vaccin-effectiviteit gebruiken we standaard-formules en direct gemeten gegevens ten aanzien van het aantal doden in de gevaccineerde en ongevaccineerde groep in een bepaalde meetperiode. De gebruikte standaard formule voor VE is als volgt.⁷³

$$VE_{RRR} = \frac{p_u - p_v}{p_u} \times 100 = \left(1 - \frac{p_v}{p_u}\right) \times 100$$

waarin:

- VE_{RRR} staat voor vaccin-effectiviteit in termen van *Relatieve Risico-Reductie* (RRR), uitgedrukt als percentage;
- p_u de proportie ('rate') van mensen is in de *unvaccinated* groep die sterft in de meetperiode;
- p_v de proportie van mensen is in de *vaccinated* groep die sterft in de meetperiode.

Dit is dus een maat van *relatieve* vermindering van risico – hoeveel wordt relatief het risico op de sterfte verminderd, ten opzichte van de ongevaccineerde ('controle') groep. Het is daarnaast ook altijd goed om te kijken naar 'Absolute Risico-Reductie' (ARR): wat is het absolute risico op sterfte voor een bepaalde groep, en in hoeverre wordt dat verminderd door een vaccin? Dit geeft complementair inzicht in hoeverre eventuele vaccin-bescherming relevant en substantieel is; en geeft extra mogelijkheden voor sanity checks (dit wordt later met voorbeelden geïllustreerd). Immers, indien het absolute risico op sterfte vanwege Covid voor een bepaalde jonge groep sowieso al minimaal is, kan het zo zijn dat een vaccin die kans nog met 50% vermindert, maar dat heeft dan een te verwaarlozen impact als we dit zien in het licht van de *overall* risico's. De gebruikte formule is deze:

$$VE_{ARR} = (p_u - p_v) \times 100$$

In tegenstelling tot CBS/RIVM gebruiken we (dus) voor de survival analysis en VE-berekening geen Cox Proportional Hazards regressie-modellering, maar 'rechtstreekser'

⁷³ In Hoofdstuk 5 zagen we al wat rekenvoorbeelden van deze methode.

berekeningen en conclusies o.b.v. de Kaplan-Meier survival curves en andere berekende data, gecombineerd met deze standaard VE-formules. Dit doen we met name omdat Cox-modellering bepaalde belangrijke aspecten minder goed zichtbaar maakt, en algemeen minder transparantie oplevert, door het intrinsieke *model-fitting* karakter ervan. Dit betreft óók minder transparantie over hoe gecorrigeerd wordt voor a priori verschillen in de gezondheid van de gevaccineerde en ongevaccineerde groep, en inzicht hoe goed die correctie uitvalt. (Dit laatste wordt hieronder geadresseerd, in het stuk over matching.)

In tweede instantie hebben we ook alternatieve en iets minder standaard VE-berekeningen uitgevoerd o.b.v. VE bepaald per afzonderlijke (korte) periode, zoals later uitgelegd wordt.

6.3.4 Matching

Zoals al genoemd gebruiken we de standaard-techniek van matching om (i.e.g. voor een belangrijk deel van de analyses) de gevaccineerde onderzoeksgroep zo goed mogelijk vergelijkbaar te maken met de ongevaccineerde groep. Dit doen we in aanvulling op de stratificatie in geboortjaar/WLZ-cohorten die we sowieso voor analyses gebruiken. Matching is een alternatieve en in bepaalde opzichten aantrekkelijker manier van corrigeren voor HVE^{74 75} (alhoewel hierover de methodologische literatuur verdeeld is) dan de ook veel gebruikte statistische *adjustments* o.b.v. covariaten in een Cox Proportional Hazards regressie-modellering, zoals CBS/RIVM dat doet. Wij menen dat matching voor deze doeleinden van retrospectieve VE-bepaling in een populatie als de Nederlandse beter en geschikter is dan adjustments in Cox regressie omdat:

- Een waarschijnlijk grote heterogeniteit binnen de groep, zelfs binnen één geboortjaar-cohort;
- De waarschijnlijk sterk non-lineaire relaties tussen confounding variabelen en sterftekans;
- D grotere transparantie over hoe de correctie van confounders gebeurt en hoe goed dat lukt.

Het belangrijkste nadeel van matching is waarschijnlijk dat in de uiteindelijk analyses minder van de beschikbare populatiedata gebruikt worden; maar we hebben hier te maken met hele grote geboortjaar-cohorten.

Het kernpunt van matching is dat gepoogd wordt om per gevaccineerde persoon (of meerdere personen) een ongevaccineerde persoon te vinden die afgezien van

⁷⁴ Onur Baser (2008). Choosing propensity score matching over regression adjustment for causal inference: When, why and how it makes sense. *Journal of Medical Economics* 10(4):379-391.

⁷⁵ Peter Austin (2011). An Introduction to Propensity Score Methods for Reducing the Effects of Confounding in Observational Studies. *Multivariate Behavioral Research*. 2011 May; 46(3): 399–424.

vaccinatiestatus er zoveel mogelijk lijkt, qua a priori gezondheid (comorbiditeit) en andere relevante variabelen, zoals leeftijd en geslacht. Dit om zo goed mogelijk de hierboven besproken confounding en HVE te vermijden of verminderen. We matchen op de volgende variabelen:

- Voor niet-WLZ-gebruikers: matching op medicijngebruik in 2020. 2020 is het jaar voorafgaand aan de periode waarin we de sterfte en VE bepalen (2021 t/m 2023). We willen immers de *a priori* gezondheid gebruiken voor matching, en niet gezondheid (en geassocieerd medicijngebruik) in de meetperiode zelf, aangezien dat mogelijk beïnvloed kan zijn door het wel of niet nemen van de coronavaccinatie. Medicijngebruik op individueel persoonsniveau is per jaar en met goede (maar niet perfecte) dekkingsgraad beschikbaar in de CBS microdata-omgeving (MEDICIJNTAB), en is gecodeerd volgens zgn. ATC-codes,⁷⁶ afgekort op de eerste vier karakters. De ATC-codes voor een individu worden verzameld en omgezet in de veelgebruikte standaard comorbidity index score voor medicijnen genaamd de *Rx-Risk score*^{77 78} die in een enkel getal het comorbiditeiten/kwetsbaarheids-niveau encodeert.
- Voor WLZ-gebruikers: matchen op *WLZ type* en *zorgniveau* (in 2020, dus wederom in het jaar voorafgaand aan de meetperiode), zoals afgeleid uit de WLZGZZP-code, die codeert voor het zgn. zorgzwaartepakket.⁷⁹ Naast het feit dat dit voor deze groep mensen een goede proxy is voor kwetsbaarheid, speelt hierbij mee dat voor deze groep mensen dikwijls geen data over medicijngebruik beschikbaar zijn in de CBS microdata-omgeving (mogelijk omdat zij via een ander verzekeringsroute medicijnen krijgen), dus bovenstaande manier van matchen minder geschikt is.
- Ook al wordt al gestratificeerd op basis van geboortecohort van 10 of 20 jaar, in aanvulling daarop matchen we in het proces nog extra op geboortecohort-bins van 5 jaar, bijv. voor het cohort 1930-1940 in bins van [1930-1935) en [1935-1940). Dit omdat, ondanks de al gebruikte stratificatie, het te verwachten is dat (in dit voorbeeld) mensen in de range [1930-1935) een duidelijk hogere sterftekans hebben dan mensen in de range [1935-1940).
- We matchen ook op geslacht van de persoon, zodat dat ook gebalanceerd is.
- Als startpunt (startdatum) van follow-up gebruiken we voor gevaccineerden de datum van hun eerste vaccinatie-dosis. We weten dus dat die mensen op dat

⁷⁶ ATC: het Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classificatie-systeem, zie <https://www.who.int/tools/atc-ddd-toolkit/atc-classification>. Hierin wordt per medicijntype en categorie aan aandoeningen, bijv. voor cardiovasculaire aandoeningen, een combinatie van letters en cijfers gebruikt.

⁷⁷ Nicole L Pratt, Mhairi Kerr, John D Barratt, Anna Kemp-Casey, Lisa M Kalisch Ellett, Emmae Ramsay, Elizabeth Ellen Roughead (2018). The validity of the Rx-Risk Comorbidity Index using medicines mapped to the Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) Classification System. *BMJ Open*, Vol. 2018:8.

⁷⁸ Gebruik makend van een door onszelf naar Python vertaalde versie van de open-source R code op <https://github.com/ropensci/coder/tree/master/data-raw>

⁷⁹ Zie <https://www.cbs.nl/nl-nl/onze-diensten/maatwerk-en-microdata/microdata-zelf-onderzoek-doen/microdatabestanden/gebwlztab-personen-wlz-zorg>

moment in leven zijn. Voor een ongevaccineerde persoon die we met een gevaccineerde persoon matchen, eisen we daarom ook dat die op de prikdatum van de gevaccineerde gematchte persoon in leven is. Dit om de in dit soort retrospectief observationeel onderzoek welbekende zgn. *immortal time bias*^{80 81} te voorkomen. Immers, als we als startdatum voor follow-up voor iedereen 1 januari 2021 kiezen, zoals CBS/RIVM lijkt te doen,⁸² dan hebben de gevaccineerden een oneigenlijk ‘voordeel’ omdat we van die groep weten dat die tenminste hun vaccinatiemoment hebben gehaald (dikwijls in de lente van 2021). Terwijl ongevaccineerden wel een kans hebben om al in de eerste (winter)maanden van 2021 te overlijden en daarmee bij te dragen aan de sterfte in de ongevaccineerde groep (en dat was ook nog eens een coronawinter met relatief hoge sterfte onder ouderen). Deze startdatum-matching corrigeert voor deze potentiële bias.

Specifiek gebruiken we als belangrijkste comorbiditeit-score de zgn. *weighted Rx-Risk score* (zie noot 77). Een kwetsbaar persoon kan in meerdere ATC-categorieën medicijnen hebben en krijgt daarmee punten die daarna, gewogen of ongewogen, opgeteld worden om te komen tot de totaalscore. In het eerdere werk binnen het Oversterfte-project t.a.v. specifiek hartpatiënten, waaraan de hoofdauteur van dit hoofdstuk als mede-onderzoeker heeft meegewerkt, werkte de gewogen Rx-Risk comorbiditeiten-score het beste om sterfte te voorspellen; beter dan ongewogen Rx-Risk. Ook werkte deze beter dan ook door ons bepaalde comorbiditeit-scores o.b.v. ziekenhuisdiagnoses in de afgelopen periode (de Charlson en de Elixhauser comorbidity index scores), wat een alternatieve en gebruikelijke aanpak is.⁸³

Als matching-algoritme gebruiken we het *Coarsened Exact Matching* (CEM) algoritme.^{84 85} Dit wordt iets minder vaak gebruikt in epidemiologische studies dan het *Propensity Score Matching* (PSM) algoritme,⁸⁶ maar is alsnog bekend en veel gebruikt⁸⁷ en ons inziens geschikter voor specifieke toepassing hier.

⁸⁰ Yadav K, Lewis RJ. Immortal Time Bias in Observational Studies. *JAMA*. 2021;325(7):686–687.

⁸¹ Paweł Zagożdżon (2023). Bias in data analysis of the study “Effectiveness of the BNT162b2 vaccine in preventing COVID-19–associated deaths in Poland”. *Polish Archives in Internal Medicine (PAIM)*, 2023, Vol. 133, No. 9

⁸² Uit het Vaccine paper (zie noot 59) van CBS/RIVM: “Every person’s follow-up time started on 1 January 2021 and ended on date of death, date of emigration or 31 January 2022, whichever came first.”

⁸³ Het artikel daarover is op moment van dit schrijven nog in voorbereiding, maar zie https://www.zonmw.nl/sites/zonmw/files/2024-03/ZonMW-congres_final_van-den-Broek.pdf.

⁸⁴ Stefano M. Iacus, Gary King, Giuseppe Porro (2011). Multivariate Matching Methods That Are Monotonic Imbalance Bounding. *Journal of the American Statistical Association*. 106 (493): 345–361.

⁸⁵ Stefano M. Iacus, Gary King, Giuseppe Porro (2012). Causal Inference without Balance Checking: Coarsened Exact Matching. *Political Analysis*, Vol. 20, No. 1, pp. 1-24.

⁸⁶ Donald B. Rubin (2001). Using Propensity Scores to Help Design Observational Studies: Application to the Tobacco Litigation. *Health Services & Outcomes Research Methodology*, Vol 2:169–188. En zie ook noot 74 en 75.

⁸⁷ Zie bijv. [https://en.wikipedia.org/wiki/Matching_\(statistics\)](https://en.wikipedia.org/wiki/Matching_(statistics)).

In CEM worden alle variabelen waarop gematcht dient te worden (zie hierboven) eerst in grove ('coarsened') bins geclassificeerd (ter illustratie, bijv. laag/hoog/middel = 0/1/2, voor een continue variabele) en daarna gecombineerd in een *vector* van bin-variabelen die een grove maar informatieve karakterisering van de persoon geeft. Vervolgens wordt bij matching geëist dat de *treatment* (gevaccineerde) en *control* (ongevaccineerde) persoon precies dezelfde CEM vector-waarden heeft.

In PSM daarentegen wordt een extra, apart regressie-model gemaakt dat op basis van de beschikbare data in de dataset 'voorspelt' wat de kans is voor een persoon om in de *treatment* groep te zitten (in ons geval: kans om vaccinatie te nemen als functie van leeftijd, geslacht en comorbiditeit). Voor elke persoon die in de *treatment* (vaccinatie) groep zit en een bepaalde PSM-score heeft, kiezen we dan in het matching-proces een *control* (ongevaccineerde) persoon met (vrijwel) dezelfde PSM-score. De PSM aanpak is geschikt en veelgebruikt en logisch voor bijv. situaties waarin men een studie doet naar een bepaalde hartoperatie (*treatment*), en men *treatment* en *control* personen wil matchen op basis van het "in aanmerking komen voor dit type hartoperatie" – hetgeen afhangt van leeftijd en comorbiditeiten enzovoort, en meestal bepaald wordt door een arts. Maar in het geval van de coronavaccinaties speelden bij de keuze, en dus de kans, om de vaccinatie te nemen allerlei psychosociale factoren een zeer grote rol. Hierdoor kan het heel goed zo zijn dat een jonge zeer gezonde 25-jarige vrouw dezelfde PSM-score krijgt als een oude, obese 70-jarige man in wellicht een 'lagere' sociaal-economische klasse zit; terwijl hun kansen om te sterven aan Covid-19 of welke aandoening dan ook zeer verschillend zijn en zij dus logischerwijs niet met elkaar gematcht moeten worden – daar volgt geen logische balanceringsuitkomst met betrekking tot a priori kans op sterven. CEM-matching heeft dit probleem niet en is daardoor hier ons inziens de betere keuze.

Aangezien er in vrijwel alle geboortjaar-cohorten (afgezien van de allerjongste) veel meer gevaccineerden dan ongevaccineerden zijn, gebruiken we een 3:1 verhouding in matching van gevaccineerden versus ongevaccineerden.⁸⁸ In veel (oudere) geboortjaar-cohorten is de werkelijke verhouding gevaccineerd vs. ongevaccineerd zelfs nog hoger dan dat, aangezien de vaccinatiegraad in dergelijke cohorten vaak rond de 90% was. Maar om een eenduidige matching-verhouding te hebben en de data over de meer 'zeldzame' ongevaccineerden zo goed mogelijk te benutten (d.w.z. zo min mogelijk van hen te verliezen in het matching-proces) hebben we voor die 3:1 verhouding gekozen.

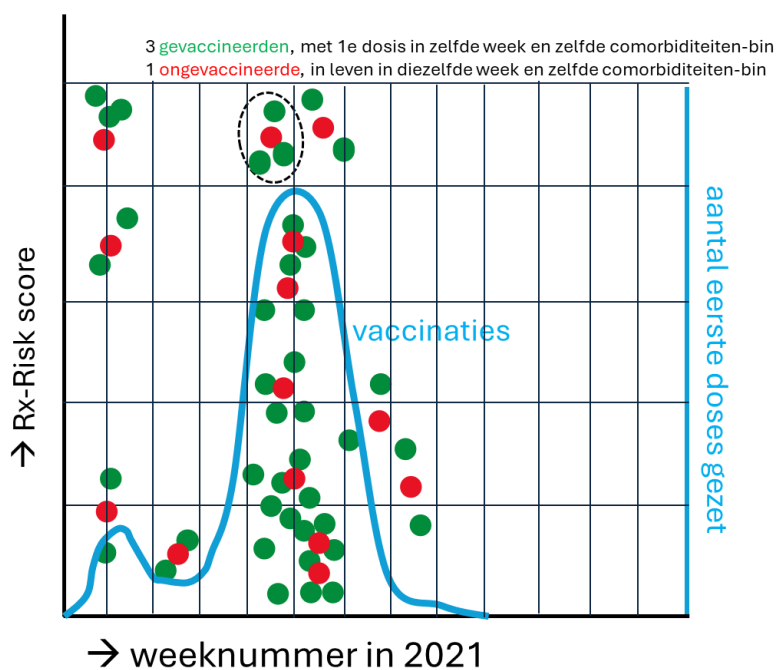
Voor de CEM bins gebruiken we voor Rx-Risk de volgende bin-grenzen: (-oneindig,0], (0,5], (5,10], (10,15], (15,20], (20, oneindig]. Deze bins en bin-grenzen hebben we bepaald op basis van inspectie van de verdeling van Rx-Risk waarden die voorkomen. Dit zijn dus 6 bins, resulterend in een bin-waarde van 0, 1, 2, 3, 4, of 5.

Voor de WLZ-gebruikers matchen we op WLZ type en zorgniveau die na decoding van de WLZGZZP-code al redelijke bins vormen. Het WLZ-type betreft categorieën als Verpleging en Verzorging (VV), Verstandelijk Gehandicapt (VG), Lichamelijk Gehandicapt

⁸⁸ Een dergelijke verhouding anders dan 1:1 is niet ongebruikelijk in retrospectieve observationele studies waarin er meer *treatment* dan *control* personen zijn, of andersom.

(VG), Geestelijke gezondheidszorg (GGZ), etc. Het WLZ-zorgniveau loopt van 1 tot 9, waarin een hoger niveau intensievere zorg representeert. Verder, zoals al eerder genoemd, gebruiken we geboortjaar-bins van 5 jaar; en daarbinnen resulteert geslacht uiteraard rechtstreeks in twee bins.

Wat betreft startpunt van de meetperiode gebruiken we bins gebaseerd op jaar en *weeknummer* van dat jaar (1 t/m 52). Dat betekent dus dat de drie met elkaar gematchte gevaccineerden in dezelfde week gevaccineerd moeten zijn; en de ongevaccineerde, en met deze drie gematchte persoon in diezelfde week nog in leven moest zijn (om precies te zijn: tenminste op de vaccinatiedatum van de eerste van de drie willekeurig gekozen gevaccineerde matches).



Figuur 49. Schematische illustratie van hoe gematcht wordt; op basis van comorbiditeit en startdatum, in verhouding 3:1. De dunne grid-lijnen representeren de 'Coarsened Bins' van CEM-matching.

Figuur 49 geeft een compacte, schematische illustratie van het proces van matching (voor een niet-WLZ-persoon); op basis van comorbiditeit-score en start-datum, in de verhouding 3:1. Beginnend bij een willekeurig gekozen gevaccineerde persoon worden eerst twee andere gevaccineerden gekozen met vaccinatiedatum in dezelfde week en zelfde geslacht, leeftijdsbin, en vergelijkbaar comorbiditeit-profiel (zelfde Rx-Risk bin). Vervolgens wordt een ongevaccineerde persoon geselecteerd die qua bins in alles hetzelfde is, is behalve de vaccinatiestatus (volgens CIMS), en die ook in leven was op dat moment – dat moment wordt zijn/haar startpunt van follow-up.

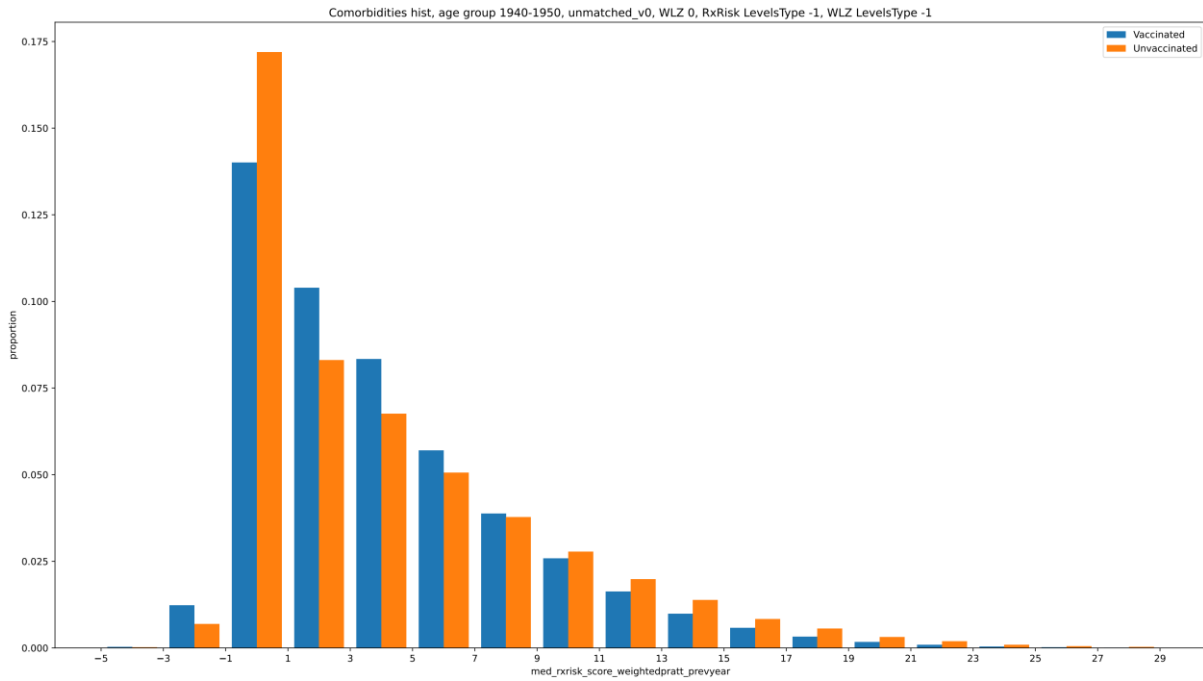
Dit resulteert o.a. in veel startdata, voor de erop volgende survival analysis, die liggen in een periode waarin veel eerste doses gezet werden (gevisualiseerd met de blauwe curve), veelal in de lente van 2021. Maar deze startdata zijn evenwichtig gebalanceerd tussen gevaccineerde en ongevaccineerde mensen, t.a.v. of de follow-up in de winter of lente begint, en is daarmee in die zin correct.

Figuur 50 en Figuur 51 laten de distributie van Rx-Risk comorbidity scores zien vóór (Figuur 50) en ná (Figuur 51) CEM-matching, voor de geboortejahr-groep 1940-1950, geen WLZ-gebruik. Ten eerste is te zien dat sowieso veruit de meeste mensen heel lage Rx-Risk scores hebben (balken aan de linkerzijde van elke grafiek). Een klein deel heeft hogere waarden die geassocieerd zijn met meer medicijngebruik, en medicijngebruik voor ernstiger ziekten; en wijzen daarmee op een hogere kwetsbaarheid. Slechts een heel klein deel heeft zeer hoge waarden (> 10); maar de verwachting is dat uit dat heel kleine deel wel relatief veel sterfte voortkomt.

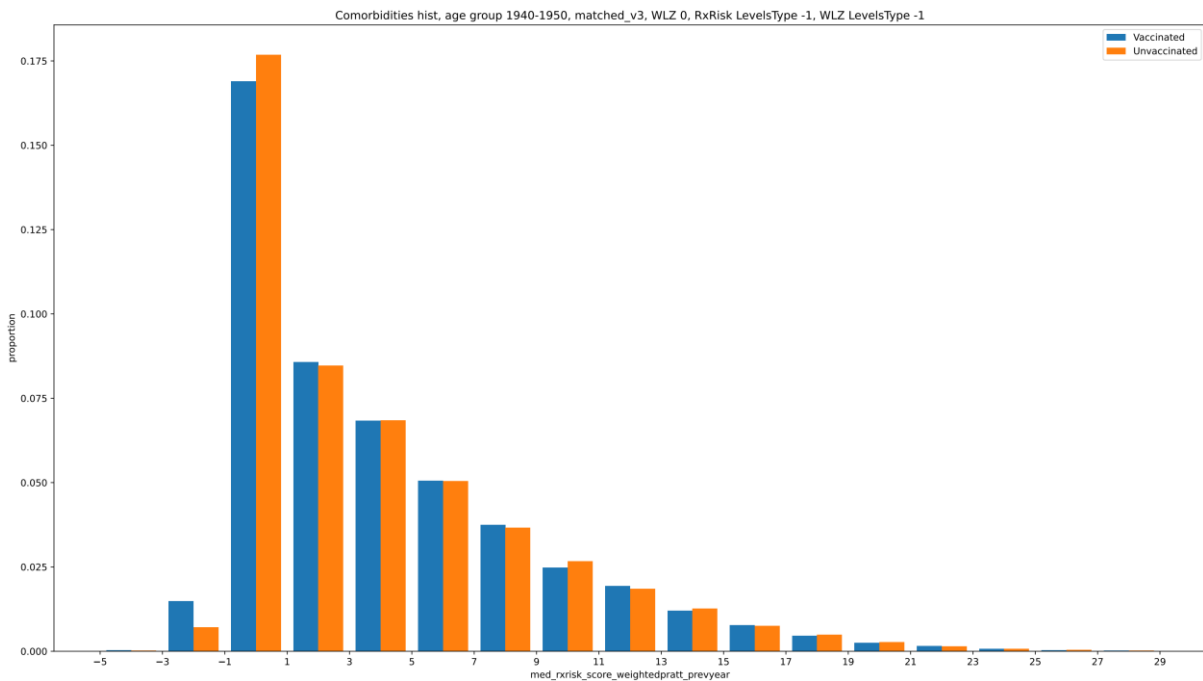
Belangrijk is dat we zien dat er zonder matching bij de ongevaccineerden relatief wat meer mensen dergelijke hoge Rx-Risk waarden hebben dan bij de gevaccineerden. Dit wijst op een potentieel healthy vaccinee effect (in ieder geval vóór matching): relatief zijn wat meer mensen met zeer hoge Rx-Risk comorbiditeiten scores niet gevaccineerd. De verschillen lijken echter niet heel groot te zijn: de variatie binnen gevaccineerde of ongevaccineerde groep is veel groter dan de verschillen tussen de twee groepen. Hoe groot deze verschillen ook zijn, na matching (Figuur 51) zien we dat dit goed 'gelijkgetrokken' is in de onderzoeksgroep.⁸⁹ Bij matching in andere geboortejahr-cohorten, en op de andere variabelen (zoals geslacht, leeftijd, enz.) zien we vergelijkbare patronen; evenals bij matching in WLZ-gebruiker cohorten (waarin we zoals beschreven matchen op WLZ type en niveau).

Dit alles laat in elk geval zien dat het matching-proces heeft gewerkt zoals het ontworpen is, en in ieder geval op basis van deze comorbiditeiten-data de ongevaccineerde en gevaccineerde groep beter, eerlijker en vergelijkbaar heeft gemaakt.

⁸⁹ De twee linkerbalken van de staafdiagrammen zijn niet (sterk) gelijkgetrokken na matching omdat die beide in de allerlaagste comorbiditeit-bin vallen: zeer lage comorbiditeit-score.



Figuur 50. Distributie van Rx-Risk comorbidity scores vóór CEM-matching, voor de geboorteaar-groep 1940-1950, geen WLZ-gebruik.



Figuur 51. Distributie van Rx-Risk comorbidity scores na CEM-matching, voor de geboorteaar-groep 1940-1950, geen WLZ-gebruik.

6.3.5 Sanity checks

Om effecten te duiden en mogelijke biases en artefacten te detecteren doen we meerdere *sanity checks* op alle gevonden resultaten. Dit zijn veelal checks die in de methodologische literatuur over vaccinonderzoek wel terug te vinden zijn,^{90 91} maar vaak niet of onvolledig toegepast worden (ook niet in de CBS/RIVM studies).

Dit zijn met name checks ten aanzien van het plausibel zijn van sterfte- en VE-cijfers in zijn algemeenheid, en met betrekking tot de VE buiten het typische (winter)seizoen waarin luchtweginfecties vooral voorkomen. Immers, als er in de zomer vrijwel geen Covid rondgaat, is het onlogisch dat er hoge VE is. Gerelateerd daaraan betreft het checks op het plausibel zijn van de *non-covid* en *all-cause mortality* (ACM) cijfers van zowel de gevaccineerde- als de controlegroep (wat direct samenhangt met het HVE). Zoals al eerder besproken is het bijzonder onwaarschijnlijk dat een vaccin tegen een specifieke luchtweginfectie een levenselixir is, dat zou beschermen tegen kanker en een keur van andere ziekten. Als dat in de cijfers toch het geval lijkt te zijn dan duidt dat op een artefact. Zowel de VE in termen van de RRR als de VE in termen van ARR moeten plausibel zijn: als een vaccin in termen van ARR meer procentpunten beschermt dan het absolute risico van de ziekte zelf is, dan is er evident een artefact.

Verder zijn checks nuttig ten aanzien van het voldoende homogeen zijn van een groep,^{92 93} ook na stratificatie. Bij een zeer heterogene groep moeten VE-resultaten niet over de hele groep bepaald worden, want dan kan het zo zijn dat die resultaten niet goed de effecten op de meeste leden van de groep beschrijven. Dit is speciaal belangrijk voor VE die kijkt naar sterfte, omdat sterfte bij dit soort populatie-brede studies normaal gesproken uit een heel klein subgroepje komt dat in de onderzochte periode heel kwetsbaar is. Dat kunnen disproportioneel veel ongevaccineerden zijn geweest; die op dat moment niet gevaccineerd konden worden (dit is ook weer gerelateerd aan HVE). Tegelijk kan het zo zijn dat er, bijvoorbeeld bij ongevaccineerden, er juist ook een heel gezonde subgroep is; die er vanwege het bewust zijn van eigen gezondheid voor koos om niet gevaccineerd te worden (dezelfde mensen die, ook al worden ze uitgenodigd, geen grieprik halen). Ook dit zorgt voor heterogeniteit, zelfs binnen één geboortecohort.

Tenslotte is het bij het gebruik van standaard survival analysis ook belangrijk om te checken op de *proportional hazards* aanname,⁹⁴ die stelt dat op elk moment vanaf het

⁹⁰ Marc Lipsitch, Eric Tchetgen, Ted Cohen (2010). Negative Controls: A Tool for Detecting Confounding and Bias in Observational Studies. *Epidemiology*. Vol. 21(3): 383–388.

⁹¹ Matthew M. Loiacono, Robertus Van Aalst, Darya Pokutnaya, Salaheddin M. Mahmud, Joshua Nealon (2022). Methods to account for measured and unmeasured confounders in influenza relative vaccine effectiveness studies: A brief review of the literature. *Influenza and Other Respiratory Viruses*. 2022;16:846–850.

⁹² Nicole B Gabler, Naihua Duan, Diana Liao, Joann G Elmore, Theodore G Ganiats, Richard L Kravitz (2009). Dealing with heterogeneity of treatment effects: is the literature up to the challenge? *Trials*, volume 10, Article number: 43.

⁹³ Elisha B. Are, Kiffer G. Card & Caroline Colijn (2024). The role of vaccine status homophily in the COVID-19 pandemic: a cross-sectional survey with modelling. *BMC Public Health*, volume 24, Article number: 472.

⁹⁴ Ilari Kuitunen, Ville T. Ponkilainen, Mikko M. Uimonen, Antti Eskelinen & Aleks Reito (2021). Testing the proportional hazards assumption in cox regression and dealing with possible non-proportionality in total joint

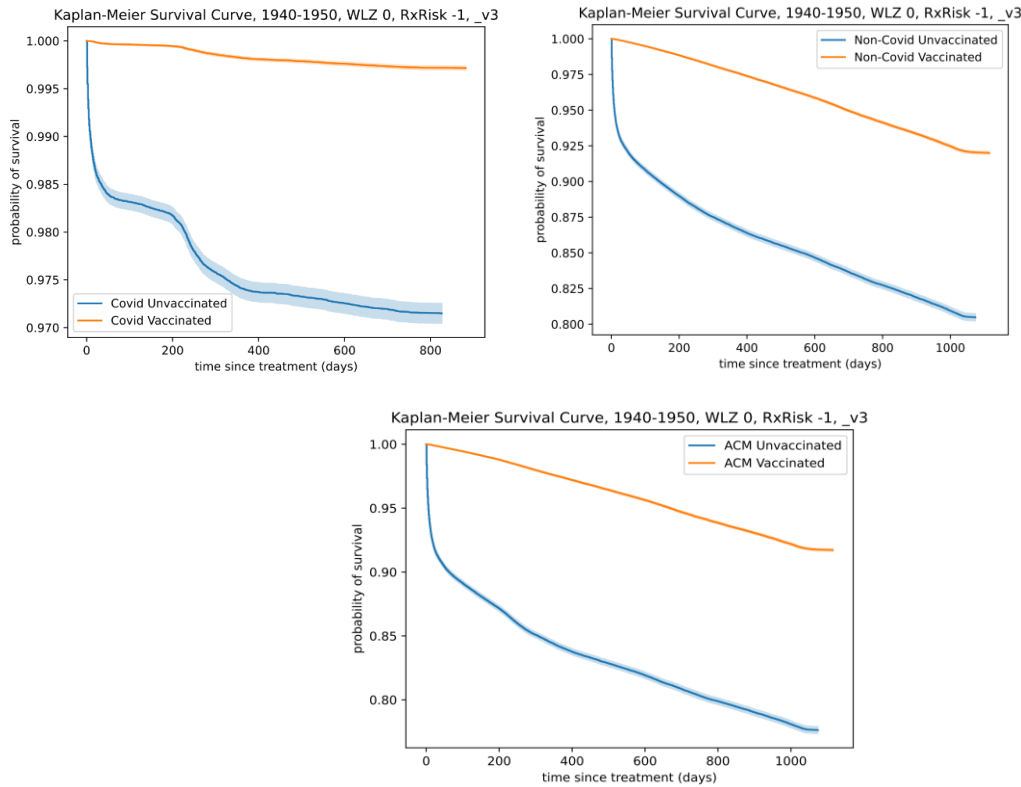
startpunt het sterfterisico van *treatment* en *control* groep alleen via een proportionele vermenigvuldigingsfactor (die normaal gesproken constant moet zijn) van elkaar verschilt. Als dat niet het geval is, kunnen (gemeten of gemodelleerde) survival curves niet eenduidig worden gebruikt om VE van af te leiden.

6.4 Resultaten van de sterfte-analyses

6.4.1 Kaplan-Meier survival curves van verschillende geboortjaar-cohorten

Figuur 52 laat de survival curves zien van gevaccineerden en ongevaccineerden van geboortjaar-cohort 1940-1950, geen WLZ-gebruik, voor respectievelijk sterfte aan Covid-19 (volgens de officieel geregistreerde doodsoorzaak in de CBS microdata); doodsoorzaak andere dan Covid-19; en *all cause* mortaliteit (ACM, dus Covid-19 en non-Covid oorzaken). De survival curves zijn gemaakt o.b.v. de gematchte datasets zoals in de vorige secties is beschreven, met ook de startpunten van follow-up zoals daar beschreven. De curves lopen dus vanaf diverse startdata in vaccinatieronde 1 (1^e helft van 2021, voor bijna iedereen) tot aan einde 2023, hetgeen correspondeert met ruim 1000 dagen. Let ook op de verschillende schalen op de y-as: Covid-sterfte vormt slechts een klein aandeel in de totale sterfte, zelfs voor deze relatief oude groep.

Wat het meest in het oog springt is de opvallende, zeer hoge sterfte van de ongevaccineerden aan zowel Covid als met name ook niet-Covid in de eerste periode – met name de eerste 4 weken – na startdatum, in vergelijking met gevaccineerden. Dit is heel vreemd, want met de ongevaccineerden gebeurt in principe niets bijzonders, er vindt namelijk géén interventie plaats in deze groep, in de eerste helft van 2021, de periode waarin vrijwel all startdat liggen. Dit in tegenstelling tot de gevaccineerden, die immers gevaccineerd werden. De gevaccineerden daarentegen laten een veel geleidelijker sterftepatroon zien, meer in lijn wat je normaal gesproken zou verwachten: vrij evenwichtig verdeelde sterfte over de tijd en daarmee een langzaam aflopende proportie van mensen die na enige tijd nog in leven is. Ook is hieruit duidelijk dat de *proportional hazards* aanname gebroken wordt: in de eerste weken na het startpunt zijn de verschillen tussen gevaccineerden en ongevaccineerden in sterftekans per dag veel groter dan later.



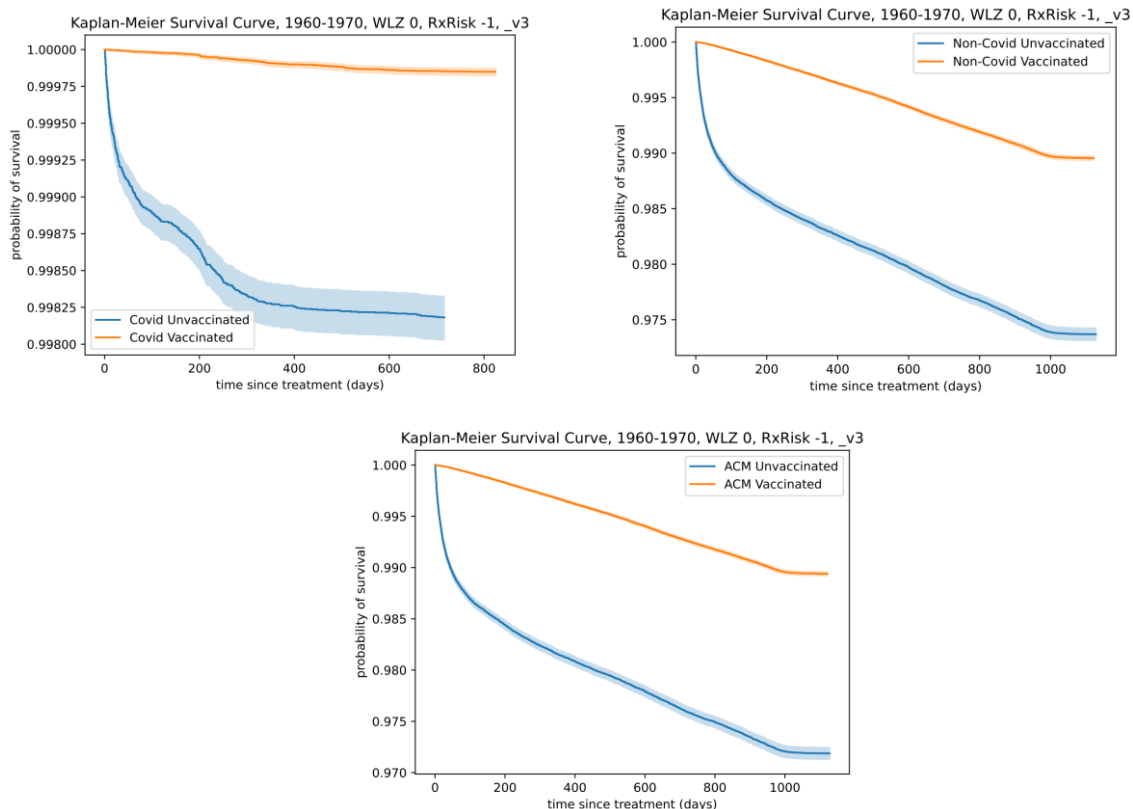
Figuur 52. Survival curves van gevaccineerden en ongevaccineerden van geboortecohort 1940-1950, geen WLZ-gebruik, voor respectievelijk sterfte aan Covid (linksboven); doodsoorzaak andere dan Covid (rechtsboven); en All-Cause Mortality (ACM, onder). RxRisk - 1 betekent dat alle Rx-Risk scores in deze groepen meegenomen worden. Ook geschatte confidence intervals, bepaald o.b.v. aantallen mensen, worden getoond, als bandbreedte rondom de curves.

Deze data zeggen dat de ongevaccineerden in de eerste vier weken na de start van de follow-up een kans om te sterven aan een willekeurige doodsoorzaak (ACM) van maar liefst 8,59%; terwijl dit voor gevaccineerden slechts 0,14% is. Daarmee zou het coronavaccin in die korte periode van vier weken alleen al een absolute risico-reductie (VE_{ARR}) van 8,45% opleveren voor alle doodsoorzaken bij elkaar, en daarmee een relatieve risico-reductie (VE_{RRR}) van 98,4%, voor alle doodsoorzaken bij elkaar. Dit is overduidelijk absurd.

Figuur 53 laat gelijksoortige data zien, maar dan voor geboortecohort 1960-1970. Ook daar zien we weer hetzelfde zeer opvallende patroon. En ook voor andere geboortecohorten is dit patroon zichtbaar, waarbij we dan vooral verschillen in de absolute getallen van sterfte zien: logischerwijs is er bij jongere groepen in het algemeen veel minder sterfte.

Bij WLZ-gebruikers zien we daarentegen juist relatief heel veel sterfte, en als belangrijkste, eveneens dit patroon van zeer hoge sterfte van de ongevaccineerden vlak na start van de meetperiode; zie Figuur 54, die survival/sterfte weergeeft van WLZ-gebruikers in geboortecohort 1940-1950. En nogmaals, Covid-19 kan het redelijkerwijs niet zijn (ook

al was er de lichte Alfa-variant golf in de lente van 2021) – we zien dit patroon ook, of met name, bij non-Covid/All-Cause sterfte (volgens de officiële doodsoorzaken).

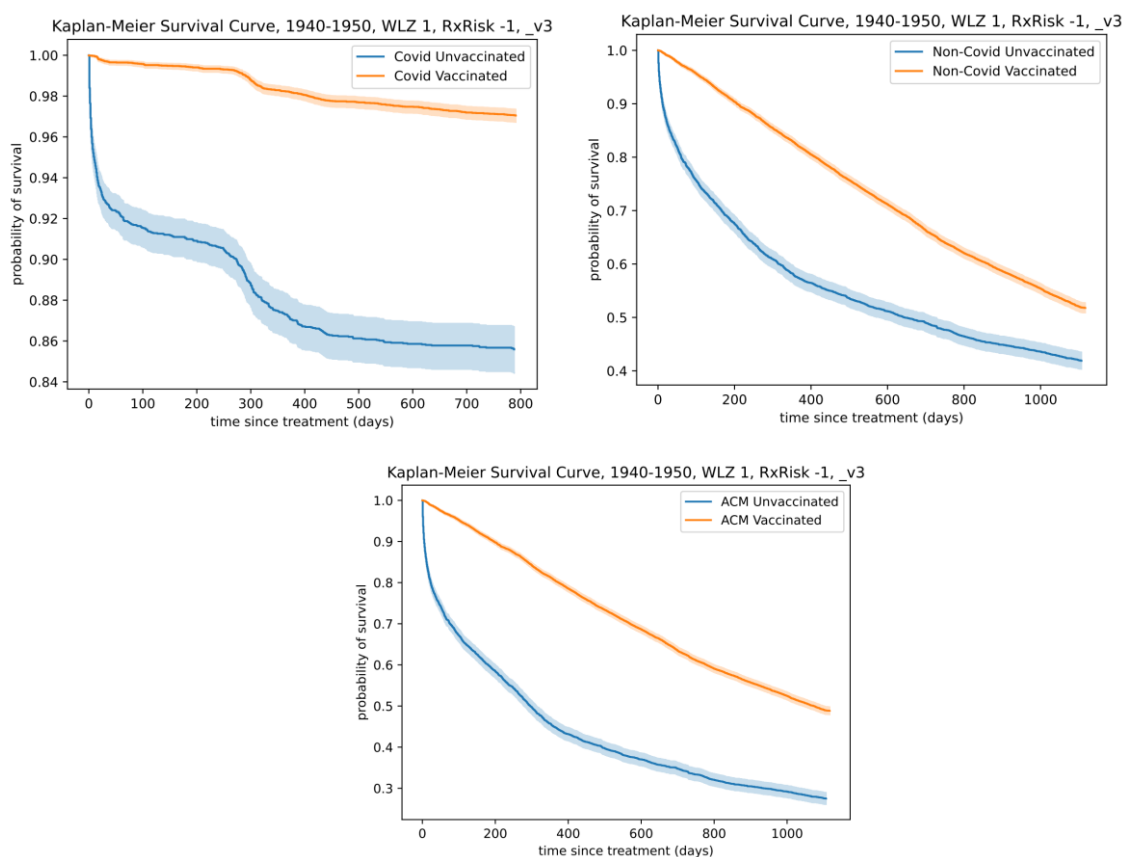


Figuur 53. Survival curves van gevaccineerden en ongevaccineerden van geboortecohort 1960-1970, geen WLZ-gebruik.

Een dergelijk patroon is een duidelijke rode vlag: het duidt op een groot artefact in de data of de methodologie. Indien genegeerd en/of onvoldoende gecorrigeerd, zoals waarschijnlijk het geval is in de CBS/RIVM studies (die hier weinig tot niets over zeggen), leidt het tot rapportage van een kunstmatige en schijnbaar zeer hoge VE. Dit biedt dan ook een belangrijke (deel)verklaring voor waarom de non-Covid en ACM VE-schattingen door CBS/RIVM (zoals beschreven in sectie 6.2) zo onrealistisch hoog zijn.

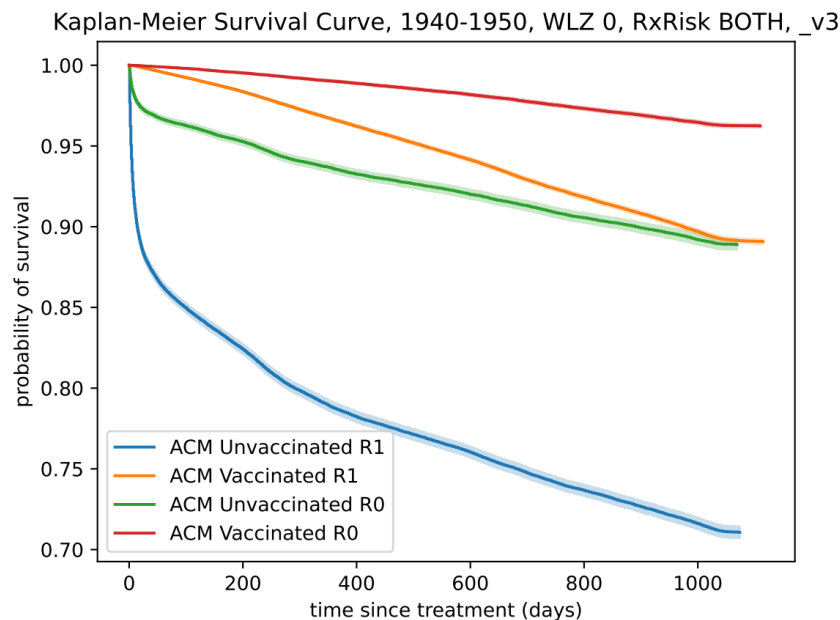
6.4.2 Informatieve waarde van Rx-Risk comorbiditeiten-informatie

Een voor de hand liggende verklaring voor de hierboven beschreven vreemde resultaten is een heel groot (resterend) HVE; ondanks de matching op comorbiditeiten-informatie. Specifiek suggereert het een HVE van het relatief kortdurende type (zie sectie 6.2.3) van mensen met een hele slechte prognose qua levensverwachting. Dit suggereert tegelijk dat er maar weinig echte predictieve informatie over sterfte zit in de gebruikte comorbiditeiten-data, en dat matching daarop om die reden heel weinig doet en niet helpt om voor HVE te corrigeren.



Figuur 54. Survival curves van gevaccineerden en ongevaccineerden van geboortecohort 1940-1950, met WLZ-gebruik.

Figuur 55 laat wederom survival curves zien voor het geboortecohort 1940-1950 (geen WLZ-gebruik, ACM), maar nu voor subgroepen uitgesplitst op basis van respectievelijk *lage* Rx-Risk scores ("R0": Rx-Risk ≤ 0 , d.w.z. eerste CEM-bin) en *hoge* Rx-Risk scores ("R1": Rx-Risk > 0 , d.w.z. hogere CEM-bins). Wat we hieraan zien is dat Rx-Risk score afgeleid van medicijngebruik van het jaar (2020) voorafgaand aan de meetperiode (2021-2023) wel degelijk heel veel informatie bevat die sterfte 'voorspelt'. Mensen met een hoge Rx-Risk score hebben veel meer kans op sterven (zowel per dag als cumulatief) dan mensen met een lage Rx-Risk score. En dit geldt zowel voor ongevaccineerden als gevaccineerden. En wat we hieraan ook zien is dat als we een geboortecohort (zoals 1940-1950) op dergelijke wijze verder uitsplitsen o.b.v. a priori comorbiditeitsdata, we de verschillen tussen gevaccineerden en ongevaccineerden wel degelijk kleiner maken. Afgezien van de eerste paar weken na startpunt van follow-up wordt de instantane *hazard* per dag dan zeer vergelijkbaar; zoals te zien is aan de hellingsgraad van de curves. Dit alles suggereert dat Rx-Risk wel degelijk op zich een heel redelijke maat is voor het representeren van comorbiditeit, en voor matching.



Figuur 55. Survival curves voor het geboortecohort 1940-1950 (geen WLZ-gebruik, ACM), voor subgroepen uitgesplitst o.b.v. lage Rx-Risk scores (R0) en hoge Rx-Risk scores (R1).

Het bijzondere patroon van een tijdelijk sterk verhoogde kans op sterfte (in de eerste weken na startdatum) zien we nog steeds alleen bij de ongevaccineerden. Na de kortdurende sterk verhoogde sterfte bij de groep ongevaccineerden met een lage Rx-Risk score groep (groen), zien we dat de sterftekans voor hen afvlakt en per dag een stuk lager ligt dan van de groep gevaccineerden met een hoge Rx-Risk score groep (oranje)—dit is te zien aan de helling van de curves—en vergelijkbaar wordt met de groep gevaccineerden met een lage Rx-Risk score (rood). Het bijzondere en onverwachte, tijdelijke en sterk verhoogde sterfte-effect beperkt zich dus echt tot het begin; daarna worden de patronen logischer.

6.4.3 Twee mogelijke (deel-)verklaringen

Er zijn twee belangrijke mogelijke verklaringen voor deze opmerkelijke bevinding, die mogelijk allebei deels waar kunnen zijn en elkaar dus zeker niet uitsluiten:

1. Het Healthy Vaccinee Effect kan extreem zijn, en lukt het met onze matching-aanpak nauwelijks om daar goed voor te corrigeren;
2. Een substantieel aantal mensen is vlak na een vaccinatie gestorven, maar hun vaccinatie is niet in de CIMS vaccinatie database terechtgekomen.

De eerste (deel)verklaring, een extreem HVE gecombineerd met een onvoldoende correctie daarvoor middels matching o.b.v. de gebruikte data, zou dan met name in de eerste helft van 2021 en in het bijzonder rond de grote vaccinatierondes sterk moeten spelen. Het moet

dan een HVE van het relatief kortdurende type betreffen van mensen die niet gevaccineerd (konden) worden vanwege een zeer hoge kwetsbaarheid met dientengevolge een korte levensverwachting en/of het zich al in een stervensbegeleidingsproces bevinden (zie sectie 6.2.3).

Deze verklaring impliceert dat er ondanks matching alsnog heel veel zgn. *residual, unmeasured confounding* is (zie ook noot 91); d.w.z. een HVE dat groot is, maar waarvoor we geen goed gemeten variabelen hebben waarmee we de confounding kunnen corrigeren (middels matching of adjustments). Deze verklaring suggereert dat we mogelijk te maken hebben met wat feitelijk een nog groter dan verwacht *confounding-by-indication* effect is (zie noot 68): het feit dát iemand niet gevaccineerd is kan op zich al, nog afgezien van beschikbare gegevens over de comorbiditeit, een belangrijke indicatie zijn van diens mogelijk heel hoge kwetsbaarheid en korte levensverwachting. Anderzijds lijkt (zoals aangetoond in de vorige sectie) de gebruikte comorbiditeiten-informatie wel degelijk heel veel nuttige predictieve informatie t.a.v. sterfte op te pikken; dus dat strookt niet met deze verklaring.

De tweede (deel)verklaring, d.w.z. dat van sommige mensen die gestorven zijn kort na vaccinatie, de vaccinatie niet in CIMS geregistreerd is, zou betekenen dat het label “ongevaccineerd” soms, of vaak, niet klopt.⁹⁵ Sowieso weten we uiteraard (zie sectie 6.2.2) dat er een bepaald percentage *non-consenters* is waarvan de vaccinaties niet in CIMS staan ($\pm 7\%$ voor vaccinaties uitgevoerd in gewone vaccinatiecentra van de GGD; voor ziekenhuizen en verpleeghuizen een onbekend percentage). Deze mensen hebben dus sowieso het label “ongevaccineerd” gekregen. Maar dat biedt alleen een verklaring voor het geobserveerde fenomeen als er bij die *non-consenters* relatief zeer veel sterfte is. Dat is niet onmogelijk, gezien het feit dat bijvoorbeeld juist sommige verpleeghuizen geen data hebben geleverd aan CIMS, en van de vaccinaties gezet in ziekenhuizen de dekkingsgraad onbekend is (zie noten 66 en 67). Verder weten we dat er een categorie ‘geannuleerde’ en ‘mislukte’ vaccinaties is, die niet is opgenomen in CIMS. Dit zouden vaccinaties moeten zijn die echt niet uitgevoerd zijn, maar de gerapporteerde definities zijn niet helemaal eenduidig.⁹⁶

Deze tweede verklaring zou duiden op een ernstig geval van ontbrekende data, of data-vervuiling, die dan ook alle CBS/RIVM-resultaten heel sterk heeft beïnvloed. Dat dit een reële mogelijkheid is wordt bevestigd door informatie uit het Verenigd Koninkrijk, waar dit daadwerkelijk gebeurd lijkt te zijn. Ophelderingsverzoeken en (hun equivalent van) WOO-verzoeken in het VK leverden een bevestiging door ONS (hun CBS) dat precies dit fenomeen, dat mensen die vlak na een vaccinatie gestorven zijn, niet opgenomen zijn in de vaccinatiedatabase (daar NIMS genoemd)^{97 98}; zie Figuur 56.

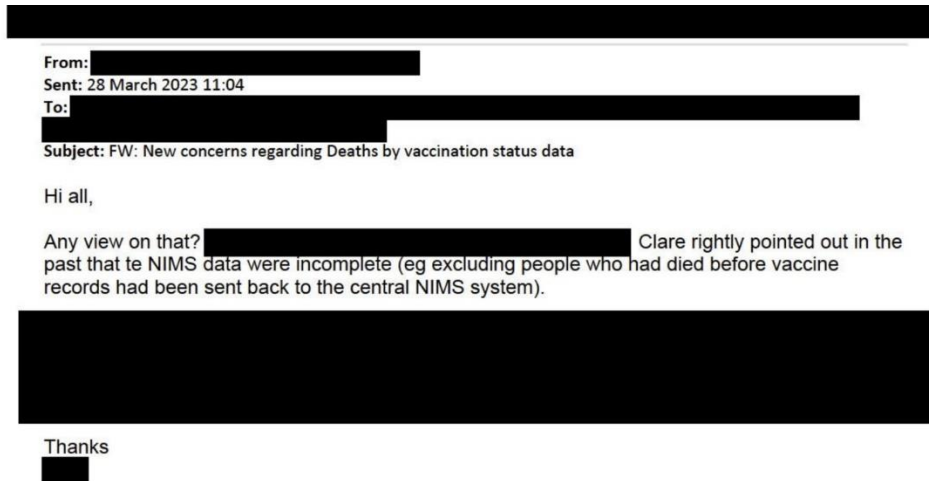
⁹⁵ NB CIMS bevat niet expliciet van alle mensen een status “gevaccineerd” of “ongevaccineerd”, maar alle geregistreerde vaccinaties (samen met type en uitvoerder en vaccinatiedatum enz.) samen met unieke persoons-ID. Label-ongevaccineerd betekent dus dat iemand niet terug te vinden is in CIMS.

⁹⁶ Ophelderingsvragen bij CBS, en via hen RIVM en GGD, leverde ten aanzien van deze vraagstukken geen uitsluitel over hoe dit precies zit; men kon het ons niet uitleggen.

⁹⁷ Zie bijv. <https://x.com/ClareCraigPath/status/1793622868565299341>

⁹⁸ Clare Craig, Martin Neil, Norman Fenton, Scott McLachlan, Joel Smalley, Josh Guetzkow, Jonathan Engler, Dan Russell, and Jessica Rose (2022). Official mortality data for England reveal systematic undercounting of deaths occurring within first two weeks of Covid-19 vaccination. ResearchGate Preprint, March 2022,

Hieronder doen we nadere analyses die onder meer bedoeld zijn om hier nader licht op te schijnen.



Figuur 56. Email van ONS, statistiekinstituut in het VK, die lijkt te bevestigen dat het voorkomt dat vaccinaties van doden vlak na vaccinatie niet in de VK coronavaccinatie-database (NIMS) zijn opgenomen.

6.4.4 Overwegingen over de benodigde extra analyses

In de voorgaande secties zagen we interessante maar ook vreemde resultaten komen uit de standaard survival analysis met Kaplan-Meier curves e.d., en formuleerden we mogelijke (deel)verklaringen hiervoor. Het is belangrijk om zich te realiseren dat het lastig is om te zien wat er precies aan de hand is puur op basis van zo'n standaard survival analysis; met name omdat het eigenlijk allerlei diverse data samenvat in enkele eenvoudige getallenreeksen en grafieken, de KM curves. Het is dan ook belangrijk, met name vanwege die vreemde resultaten, om óók op andere wijze naar de onderliggende data te gaan kijken.

Figuur 49, die de matching van gevaccineerde mensen met vergelijkbare ongevaccineerde mensen illustreert, geeft inzicht in de achterliggende complexiteit. Belangrijk om te beseffen is dat de vaccinatiecampagne niet is uitgevoerd als een nette RCT, waarin iedereen op hetzelfde moment begint (met vaccin dan wel placebo) en de groepen netjes gerandomiseerd zijn. In het begin van 2021 werden de meest kwetsbare mensen gevaccineerd (ook binnen één geboorteaar-cohort). Dit betrof weliswaar maar weinig mensen, maar was wel een categorie mensen die heel kwetsbaar was, waardoor er een relatief hoge sterfte is vanuit die (sub)groep. Tegelijk was dat nog de winterperiode, en het was de staart van een grote coronagolf. Dit gaf zowel voor de gevaccineerden als voor de ongevaccineerden in die periode een relatief hoge *health pressure*, als we die vergelijken met de periode erna.

https://www.researchgate.net/publication/357778435_Official_mortality_data_for_England_suggest_systematic_misclassification_of_vaccine_status_and_uncertain_effectiveness_of_Covid-19_vaccination

Later, met name maart tot juni 2021, werden daarentegen de relatief gezondere mensen gevaccineerd (ook binnen één geboortjaar-cohort). Dit betrof heel veel mensen; er waren dus heel veel startpunten voor follow-up in de standaard survival analyses die we in de vorige secties hebben gepresenteerd. Dit betekent dus ook dat op basis van die lente-periode tijdens de matching relatief veel ongevaccineerden zijn geselecteerd, in het combinatie-proces met die gevaccineerden, waarbij zowel de gevaccineerden als de ongevaccineerden in diezelfde intensieve vaccinatieweken in leven moesten zijn.

Een conclusie die we hieruit kunnen trekken is dat er heel veel dynamiek is over de tijd, en *heterogeniteit*, ook binnen één leeftijdscohort. In statistische termen kunnen we dit beschrijven als feitelijk een ‘non-stationair’ proces; d.w.z. een proces waarbij de onderliggende statistische parameters die het gedrag bepalen niet constant zijn maar veranderen over de tijd. Daaruit kun je concluderen dat het waarschijnlijk problematisch is om die verschillende periodes van vaccinaties, en startpunten van follow-up, ‘blind’ samen te voegen in één survival analysis. Allerlei aannames van een klassieke survival analysis worden hiermee vrijwel zeker gebroken, zoals de proportional hazards aanname, en de aanname van voldoende homogeniteit van groepen (zie sectie 6.3.5).

In de aanpak die we nu zullen gebruiken kiezen we er daarom voor om sterfte en de VE telkens per periode van 4 weken te berekenen. Daarmee is het geen klassieke survival analysis meer. We gebruiken wel gewoon de standaardformules voor de VE_{RRR} en de VE_{ARR} zoals beschreven in sectie 6.3.3; maar nu is de meetperiode dus telkens een nieuwe periode van 4 weken. Deze aanpak maakt belangrijke temporele patronen beter zichtbaar en koppelt verschillende periodes, die mogelijk sterk verschillend zijn, los van elkaar. We blijven de hierboven besproken stratificaties o.b.v. geboortjaren en WLZ gebruiken, en we doen veel analyses per subgroep—inclusief analyses van mensen met hoog versus laag comorbiditeitsniveau (zoals gemeten middels Rx-Risk of WLZ zorgniveau).

We doen deze analyses zowel op basis van de (zoals hierboven beschreven) gemaachte groepen, als ook op basis van ongemachte groepen, d.w.z. alle mensen binnen een geboortjaar/WLZ-cohort. Beide hebben voor- en nadelen. In de analyses op basis van gemaachte groepen hebben we, zo goed als mogelijk is met de gebruikte aanpak, de gevaccineerde en ongevaccineerde subgroepen vergelijkbaar gemaakt. We verwachten daarbij geen wonderen van matching; we accepteren dat er de beschreven *unmeasured confounding* is; het gaat hierbij ook om het inzicht krijgen daarin. In de analyses o.b.v. ongemachte groepen slaan we de stap van matching over, onderzoeken wat het effect daarvan is, en kijken we naar *alle* data in een geboortjaar/WLZ-cohort. De a priori verschillen tussen gevaccineerden en ongevaccineerden zijn dan wat groter door het achterwege laten van matching; maar we kunnen hiermee rechtstreeks kijken naar (alle) data, én inzicht krijgen in eventuele artefacten die ontstaan zijn door het matching-proces.

Gegeven deze aanpak alsmede de geconstateerde beperkingen van, en mogelijke lacunes in, de data moeten we accepteren dat het waarschijnlijk onmogelijk gaat zijn om op

basis hiervan ‘de’ werkelijke VE te bepalen.⁹⁹ Op dit moment is het belangrijkste en maximaal haalbare, het valideren en zo nodig ontkrachten en nuanceren van de bevindingen van CBS/RIVM (zoals al genoemd in sectie 6.1) en het onderbouwen van benodigd vervolgonderzoek dat resterende vragen moet beantwoorden.

6.4.5 Sterfte-analyses per periode van 4 weken: 1940-1950 cohort

In de in deze sectie gerapporteerde analyses kijken we telkens naar de sterfte, en de andere parameters, per periode van 4 weken. We beschouwen daarbij, in de grafieken die worden gepresenteerd, bewust heel veel data tegelijk, omdat we daarmee opvallende patronen over de tijd en mogelijke correlaties het beste kunnen observeren.

Figuur 57 laat gemeten en berekende data zien voor het eerder ook al geanalyseerde (zie Figuur 52 en Figuur 55) geboortjaar-cohort 1940-1950, zonder WLZ-gebruik, met gematchte subgroepen gevaccineerden en ongevaccineerden. Op de horizontale as van elke subplot staat het weeknummer, oplopend vanaf 1 (1^e week van 2021) tot aan het eind van de hele analyse-periode, het einde van 2023 (d.w.z. weeknummer 52 is op het eind van 2021, enz.). Elk meetpunt is bepaald o.b.v. de gegevens over 4 weken; d.w.z. week 1 t/m 4, week 5 t/m 8, enz.

Allerlei diverse data komen in de subplots aan bod, waaronder aantallen vaccinaties (dosis 1, 2, 3), vaccinatiëgraad, de aantallen gevaccineerden en ongevaccineerden over de tijd, de sterfte van alle mensen, alsmede uitgesplitst per vaccinatiestatus, geregistreerde doodsoorzaken bij sterfte, en tenslotte de VE, zowel op RRR als op ARR wijze berekend en zowel voor de Covid-19 als de non-Covid-19 sterfte. In de sterfte-plots (tweede rij) wordt ook de ‘normale’ sterfte gerapporteerd; dit is de verwachte sterfte zoals bepaald o.b.v. gemiddelden per 4 weken in de jaren 2016 t/m 2019 (de jaren vóór de coronacrisis), voor een geboortjaar-cohort dat in die jaren even oud was. Die normale en verwachte sterfte heeft logischerwijs een lichte trend omhoog: het geboortjaar-cohort 1940-1950 wordt in de drie jaren 2021 t/m 2023 geleidelijk ouder en de sterftekans neemt daardoor geleidelijk toe.

Uit deze grafiek kunnen allerlei zaken opgemaakt worden. Zeer opvallend is in elk geval de sterk verhoogde sterfte begin 2021, die vrijwel exact samenvalt met de basisserie-vaccinatieronde voor deze groep (dosis 1 en 2). Tijdens de eerste boosterronde (dosis 3) zien we weer enigszins hetzelfde effect, maar wel in verminderde mate. De sterk verhoogde sterfte komt vrijwel volledig voor rekening van de (label-) ongevaccineerden. Dit is in lijn met het opvallende patroon dat we ook al zagen in de survival curve(s) (zie Figuur 52)—die zijn immers ook allemaal gebaseerd op dezelfde onderliggende basis-data.

Deze verhoogde sterfte is voor een klein deel, maar alsnog slechts beperkt, toe te schrijven aan Covid-19 — aangezien de covid-sterfte (cyaan in de subplots) slechts een kleine fractie van de totale sterfte vormt. De twee subplots rechtsonder laat de percentages

⁹⁹ Het is wellicht sowieso niet redelijk dat er een enkel getal zou bestaan dat in alle omstandigheden zinvol zou zijn.

gerapporteerde doodsoorzaken^{100 101} zien onder resp. gevaccineerden en ongevaccineerden. De veruit meest frequente doodsoorzaak in die periode(n) in 2021 met een sterk verhoogde sterfte onder ongevaccineerden is kanker; en het percentage daarvan is verhoogd, ten opzichte van het ‘normaler’ ogende patroon van doodsoorzaken zoals te zien is in 2022 en 2023, en bij gevaccineerden. Dit is opnieuw een aanwijzing dat we bij die sterk verhoogde sterfte onder het label-ongevaccineerden te maken hebben met een bijzondere situatie of subgroep; namelijk een subgroep die al extra kwetsbaar was en al kanker had. Als we kijken naar de sterftetekansen per periode van de (label-)ongevaccineerden, dan zien we dat in die verhoogde sterfte-periodes, met de piek precies tijdens de piek van vaccinatieronde 1 (1^e dosis van de basisserie), de sterfte tot wel 8 keer hoger is dan wat normaal is voor dit geboortjaar-cohort. Ook dit duidt, op iets andere wijze, op een bijzondere situatie of artefact. Wat de onderliggende causale factoren ook zijn, dit verklaart in elk geval getalsmatig die sterk verhoogde sterfte bij ongevaccineerden in de – in vorige secties gepresenteerde – survival curves: inderdaad sterven (label-)ongevaccineerden relatief heel vaak in of na de weken waarin heel veel gevaccineerd werd.

Een iets minder sterk maar alsnog opvallend effect zien we helemaal aan het begin van 2021 juist bij de gevaccineerden: daar zien we, heel tijdelijk, eveneens aanzienlijk verhoogde sterfte. Merk op dat in die allereerste periode zeer kwetsbare mensen met prioriteit werden gevaccineerd, veelal in verzorgings- en verpleeghuizen. Dit kan dus, i.e.g. deels, een tijdelijk ‘*negatief healthy vaccinee effect*’ zijn (ofwel een *unhealthy vaccinee effect*); onder het lage aantal op dat moment gevaccineerden bevonden zich toen relatief veel heel kwetsbare mensen. Ook is uit die tijd bekend dat in die groep van oudere en zeer kwetsbare mensen inderdaad een aantal mensen stierven vlak na, en waarschijnlijk als gevolg van, de vaccinatie (zie ook het eerste CBS/RIVM rapport zelf, noot 57).

De doodsoorzaken voor gevaccineerden in die korte periode laten als meest frequente doodsoorzaak “Onbekend/Overige” zien (in tegenstelling tot later); maar ook relatief veel Covid-19 – dit dus ondanks het hebben ontvangen van tenminste één vaccinatie. Aangezien in deze eerste periode veel in verzorgings- en verpleeghuizen werd gevaccineerd, is de uitvoerder van vaccinaties in die periode relatief vaak een andere dan de GGD-GHOR, wat mogelijk ook een relevant verschil is vergeleken met de maanden erna, met name ten aanzien van het al dan niet compleet aanleveren van vaccinatiedata aan CIMS.

¹⁰⁰ De letters staan voor categorieën van doodsoorzaken, afgeleid van ICD10 codes. U: Covid-19 (U07.1 en U07.2); I/R: cardiovasculaire doodsoorzaken (I) en R9 (“Other sudden death, cause unknown” e.d.); C/D: kanker (C01-C99, D01-D49); Other: overig of onbekend. N.B.: in de gebruikte doodsoorzaken-dataset waren doodsoorzaken eind 2023 nog niet compleet, vandaar dat in die (laatste) periode de doodsoorzaak altijd overig/onbekend is.

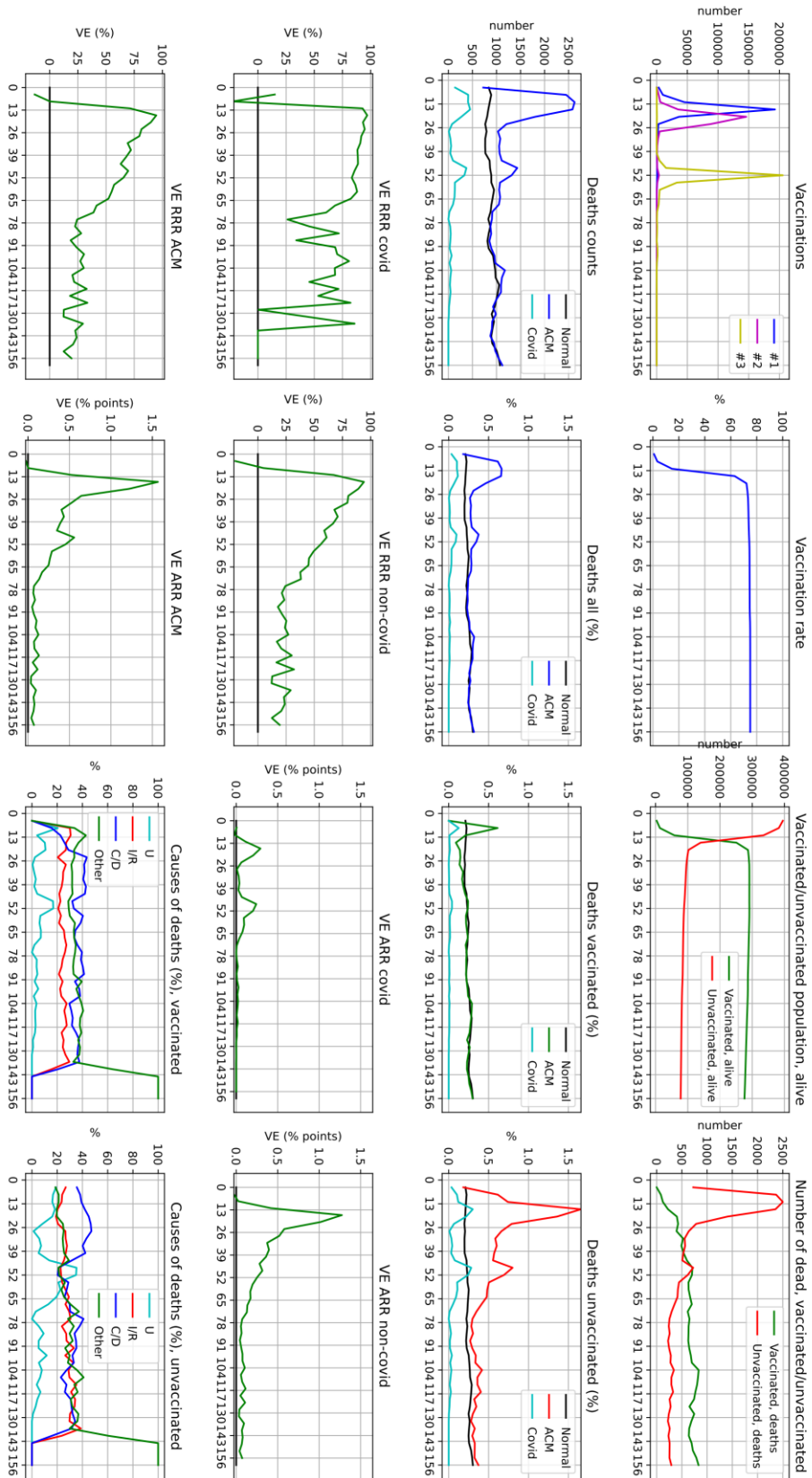
¹⁰¹ We moeten sowieso beseffen dat de officieel geregistreerde doodsoorzaken niet altijd 100% nauwkeurig, accuraat, en volledig zijn. CBS gebruikt de primair geregistreerde doodsoorzaak zoals genoteerd in de doodsoorzaken-formulieren. Vaak is er bij sterfte sprake van meervoudig onderliggend lijden en meerdere factoren die samen een rol spelen. Zeker in de eerste jaren van de coronapandemie werd erg assertief Covid-19 als doodsoorzaak vastgesteld, conform WHO richtlijnen, ook bij ernstige andere aandoeningen waar Covid-19 misschien alleen een bijrol speelde of toevallig ook aanwezig was (“met Covid” vs. “door Covid”). Ook voor andere doodsoorzaken geldt dit, in mindere mate.

Covid-19-sterfte (volgens de officiële doodsoorzaken) vormt sowieso, zelfs voor deze relatief oude groep mensen, maar een klein deel van de totale sterfte. Zeker in 2022 en 2023 is de Covid-19-sterfte zeer minimaal al is de Covid-19-sterfte relatief wel hoger onder ongevaccineerden dan onder gevaccineerden. Daadwerkelijke effectiviteit van het vaccin kan hier uiteraard een grote rol in spelen; maar wat niet uit te sluiten valt, is dat er ook een bias kan zijn in rapportage/doodsoorzaken-vaststelling, waarbij ongevaccineerden vaker getest zijn (bijvoorbeeld in het ziekenhuis) en/of vaker als doodsoorzaak Covid-19 geregistreerd werd na overlijden aan (vaak) meervoudige oorzaken, in combinatie met een middels PCR of antigeensneltest vastgestelde SARS-CoV2 infectie.

Overige subplots laten de VE zien per periode van 4 weken (met verschillende variaties), afgeleid van al deze basis-data. De korte verhoogde sterfte onder gevaccineerden, helemaal aan het begin van 2021, zorgt eerst voor kortdurende negatieve berekende VE.¹⁰² Daarna volgt een periode van ogenschijnlijk zeer hoge VE, meer dan 90% (VE_{RRR}), die vervolgens in ruim een jaar tijd terugloopt. Merk op dat dit patroon sterk lijkt op datgene wat CBS/RIVM ook rapporteert. Deze ogenschijnlijk zeer hoge VE, zowel in termen van RRR als in termen van ARR, en zowel voor Covid als voor non-Covid/ACM, is feitelijk gebaseerd op de onrealistisch verhoogde sterfte van ongevaccineerden, ten opzichte van het normale sterftepatroon voor mensen van die leeftijd.

We kunnen die VE-getallen over de tijd, die dus behoorlijk lijken op de door CBS/RIVM berekende VE-getallen over de tijd, hierom wat ons betreft niet als realistisch en plausibel beschouwen. Merk ook – nogmaals – op dat de ogenschijnlijke ‘bescherming’ ook heel hoog is tijdens de zomermaanden en voor alle andere aandoeningen dan de ziekte waar het vaccin voor gemaakt is (standaard sanity checks genaamd *negative control* checks, zie noot 90). En het lijkt er zelfs op, voor wat betreft Covid-sterfte, dat de VE ‘meelift’ op de algemeen verhoogde - en onrealistische - sterfte onder ongevaccineerden. Tenslotte kunnen we constateren dat als we kijken naar bescherming in termen van Absolute Risico-Reductie, d.w.z. VE_{ARR} , de ‘bescherming’ door de coronavaccins tegen sterfte aan Covid veel lager is, in procentpunten, dan de gelijktijdige ‘bescherming’ tegen sterfte aan iets anders dan Covid. Dit is opnieuw overduidelijk een signaal dat duidt op een artefact.

¹⁰² Merk op dat CBS/RIVM, dankzij keuze voor meetperiode en definitie van vaccinatiestatus, deze negatieve initiële VE-waarde niet observeert en rapporteert. Zie ook Hoofdstuk5 van dit rapport.



Age group 1940-1950, matched_v3E, WLZ 0, RxRisk Levelstyrpe -1, WLZ Levelstyrpe -1, 2021-2023

Figuur 57. Per-4-weken analyse van gematcht geboortjaar-cohort 1940-1950, geen WLZ gebruik.

Het is (zoals in de vorige sectie beschreven) interessant om óók te kijken naar een vergelijkbare analyse, maar dan op het oorspronkelijke, *ongematchte* geboortearcohort. Dit ten eerste om mogelijke artefacten van het matching-proces uit te sluiten. Ten tweede om juist géén bijzondere selectie van proefpersonen te doen op basis van in leven zijn op een bepaald moment, alsmede een ‘kunstmatige’ 3:1 verhouding tussen gevaccineerden en ongevaccineerden, die lager is dan de daadwerkelijke verhouding in de populatie (die ligt voor deze hoog-gevaccineerde oude geboortearcohort eerder in de buurt ligt van 9:1). Daarmee kunnen we ook beter te zien wat de effecten zijn op de gemiddelde *overall* sterfte in het hele geboortearcohort. Figuur 58 laat dit zien, voor hetzelfde geboortearcohort 1940-1950. In grote lijnen zien we dezelfde patronen; inclusief zeer vergelijkbare VE-schattingen, en het patroon van vreemde en sterk verhoogde sterfte van (label-)ongevaccineerden, met name in en vlak na de grote vaccinatierondes. De vaccinatiegraad in de groep convergeert nu naar een waarde dichtbij de daadwerkelijke vaccinatiegraad in deze groep, rond de 92% (terwijl het in de gematchte dataset logischerwijs op 75% bleef steken, vanwege het 3:1 matching-proces).

Het belangrijkste verschil is dat er een minder sterk verhoogd *overall* sterftepatroon zichtbaar is (Death counts, en Deaths all, %) in 2021. Dit komt omdat we nu dus de daadwerkelijk in de populatie gerealiseerde verhouding gevaccineerd/ongevaccineerd van (ongeveer) 9:1 gebruiken in plaats van 3:1. De verhoogde sterfte onder ongevaccineerden is daardoor minder goed zichtbaar; wordt minder ‘uitvergroot’ in de gemiddelde, overall getallen. Desalniettemin zien we duidelijke ‘bulten’, die behoorlijk precies temporeel correleren met vaccinatiedosis 1 en 2 en (nog wat sterker) vaccinatiedosis 3 (de booster). Belangrijk daarbij is om ons te realiseren dat indien er alleen een puur (HVE-gerelateerd) selectie-effect is in zo’n periode waarin veel gevaccineerd wordt en de sterftetekansen van gevaccineerden en ongevaccineerden sterk uiteen gaan lopen, je verwacht dat die gemiddelde, overall sterfte niet verhoogd is; het is dan immers alleen een selectie, een uitsplitsings-proces. Maar de gemiddelde, overall sterfte is dus wel degelijk verhoogd. Tegelijkertijd correleren die bulten met verhoogde Covid-sterfte, die gedeeltelijk samenvalt met de vaccinatierondes; dus kunnen we Covid-19 niet uitsluiten als (mede-)oorzaak (hierover later meer).

Dat de overall sterfte in de jaren 2021-2023 gemiddeld toch iets onder de normale, verwachte sterfte ligt voor deze leeftijdsgroep (1940-1950) komt waarschijnlijk omdat in die berekening voor normale, verwachte sterfte op basis van eerdere jaren ook alle WLZ-gebruikers zijn meegenomen. Dat zijn er relatief veel in deze leeftijdsgroep; en we weten dat die een hogere sterfte hebben dan niet-WLZ-gebruikers, de in deze grafiek bekeken onderzoeksgroep. Ook speelt misschien mee dat in het coronajaar ervoor, 2020, relatief veel kwetsbare mensen uit dit geboortearcohort al gestorven waren.

Figuur 59 toont de data voor dit geboortearcohort, zonder WLZ-gebruik en wederom ongematcht, maar voor de subgroep die volgens de Rx-Risk comorbiditeitsindex, berekend met de data over het gebruik van medicatie in 2020, een verhoogd comorbiditeitsniveau heeft (“R1”: Rx-Risk > 0, net als gedaan is in sectie 6.4.2 en Figuur 55).

Bij deze subgroep zien we wel, zoals verwacht, gemiddeld een hogere sterfte dan de normale, verwachte sterfte voor deze leeftijdsgroep. Ook zien we hier duidelijker de ‘bulten’ die correleren met de vaccinatierondes, en enigszins met de winter en covid-sterfte. Het belangrijkste is dat we hier wederom de sterk verhoogde sterfte bij ongevaccineerden zien (afgezien van het kleine piekje bij gevaccineerden helemaal in het begin van 2021), waarop alle berekende VE-getallen op gebaseerd zijn en ‘meeliften’.

Figuur 60 toont de data voor dit geboortjaar-cohort 1940-1950, wederom ongematcht, maar nu de groep mét WLZ-gebruik (bij de gematchte groepen zien we, net als bij niet-WLZ, vergelijkbare patronen). Bij deze subgroep zien we nog sterker, en ook zoals verwacht, een veel hogere sterfte dan de normale, verwachte sterfte voor de gehele leeftijdsgroep. Deze groep heeft een zeer hoge sterfte; tussen de 1.5 en 4% per periode van 4 weken. Ook hier zien we weer de duidelijke ‘bulten’ die correleren met de vaccinatierondes, en met de winter en covid-sterfte.

Wat opvalt bij deze WLZ-gebruikers, die bijna allemaal vroeg gevaccineerd werden, is dat de bult aan overall en covid-sterfte tijdens de lente van 2021, wel zichtbaar bij *niet*-WLZ-gebruikers, hier volledig ontbreekt. De sterk verhoogde sterfte ligt bij deze subgroep echt in de eerste maanden van 2021, en in de winter van 2021/2022.

Primair ‘verantwoordelijk’ voor de verhoogde overall sterfte in de groep zijn opnieuw de (label-) ongevaccineerden. En de piek van de sterfte voor deze (label-)ongevaccineerden ligt dus duidelijk ook eerder voor deze groep; precies temporeel gecorreleerd met de vaccinatieronde. Ook hier is de extreme piek voor de (label-)ongevaccineerden ons inziens zeer compatibel met de in sectie 6.4.3 beschreven “deelverklaring 2” – sommige gevaccineerde mensen die overlijden kort na hun vaccinatie, staan niet in CIMS. Tegelijk is het vast en zeker zo dat de WLZ-gebruikers die niet gevaccineerd (kunnen) worden vanwege een zeer hoge kwetsbaarheid, extra kwetsbaar zijn voor Covid-19 en mogelijk daaraan sterven. Dat is klassiek HVE (“deelverklaring 1”). We zien in deze grafieken dan ook relatief hoge Covid-19 sterfte voor ongevaccineerden; naast sowieso hoge sterfte (alle doodsoorzaken).

De groep oudere WLZ-gebruikers werd niet of nauwelijks gevaccineerd tijdens de lente van 2021 (dat was al eerder gebeurd); en in die periode zien we tegelijk ook minder abnormale sterfte. Dit pleit tegen een verklaring dat uiteindelijk gewoon corona, inclusief de beperkte alfa-golf van lente 2021, de enige of voornaamste oorzaak is voor alle verhoogde sterfte die we telkens weer observeren tijdens vaccinatierondes (ook in eerdere grafieken); want in dat geval zou dat effect van die alfavariant-golf in de lente van 2021 ook bij deze kwetsbare WLZ-groep zichtbaar moeten zijn. Wat wel goed mogelijk is, is een *interactie*-effect tussen vaccinatie en infectie: het tijdelijk gevoeliger zijn en/of harder geraakt worden door een infectie maar SARS-CoV2 vlak na een vaccinatie (die dus wellicht niet altijd geregistreerd wordt in CIMS, met name bij sterfte kort daarna); of andersom, harder geraakt worden door vaccinatie na een recente infectie. Met name dat eerste is in lijn met wat in de

literatuur bekend is¹⁰³: een relatief grote kans op infectie met name vlak na dosis 1, en nog vóór dosis 2 (zie ook noot 64).

Wat we tevens zien bij deze oude WLZ-gebruikers groep die vroeg gevaccineerd werden, is dat bij de gevaccineerden tussen week 39 (eind september) en week 52 (eind december) 2021 verdwenen is wat er aan bescherming was door de vaccins; er is dan bij heen aanzienlijk verhoogde sterfte, inclusief een duidelijk verhoogde Covid-19-sterfte, en na verloop van tijd dus een afwezige of zelfs negatieve VE. Dit terwijl dit een van de meest kwetsbare groepen was waarvoor in principe het vaccin bedoeld was om hen te beschermen.

Deze conclusie werd toen ook getrokken, en leidde uiteindelijk tot het eind 2021 vrij ‘hals over kop’, eind 2021, grootschalig invoeren en adviseren van de boosters, terwijl dat kort daarvoor nog als “waarschijnlijk niet nodig” werd beschreven ^{104 105 106} (later nog wat meer over de boosters). In de *unadjusted* resultaten die CBS/RIVM presenteert voor de oudere en WLZ groepen zien we overigens ook sterk negatieve VE ontstaan, 7 tot 10 maanden na vaccinatie. Maar middels (niet volledig transparante en verklaarde) adjustments in de Cox regressie-modellering verandert deze negatieve VE in een positieve VE van 40 tot 60% (zie noten 57, 58, 59).

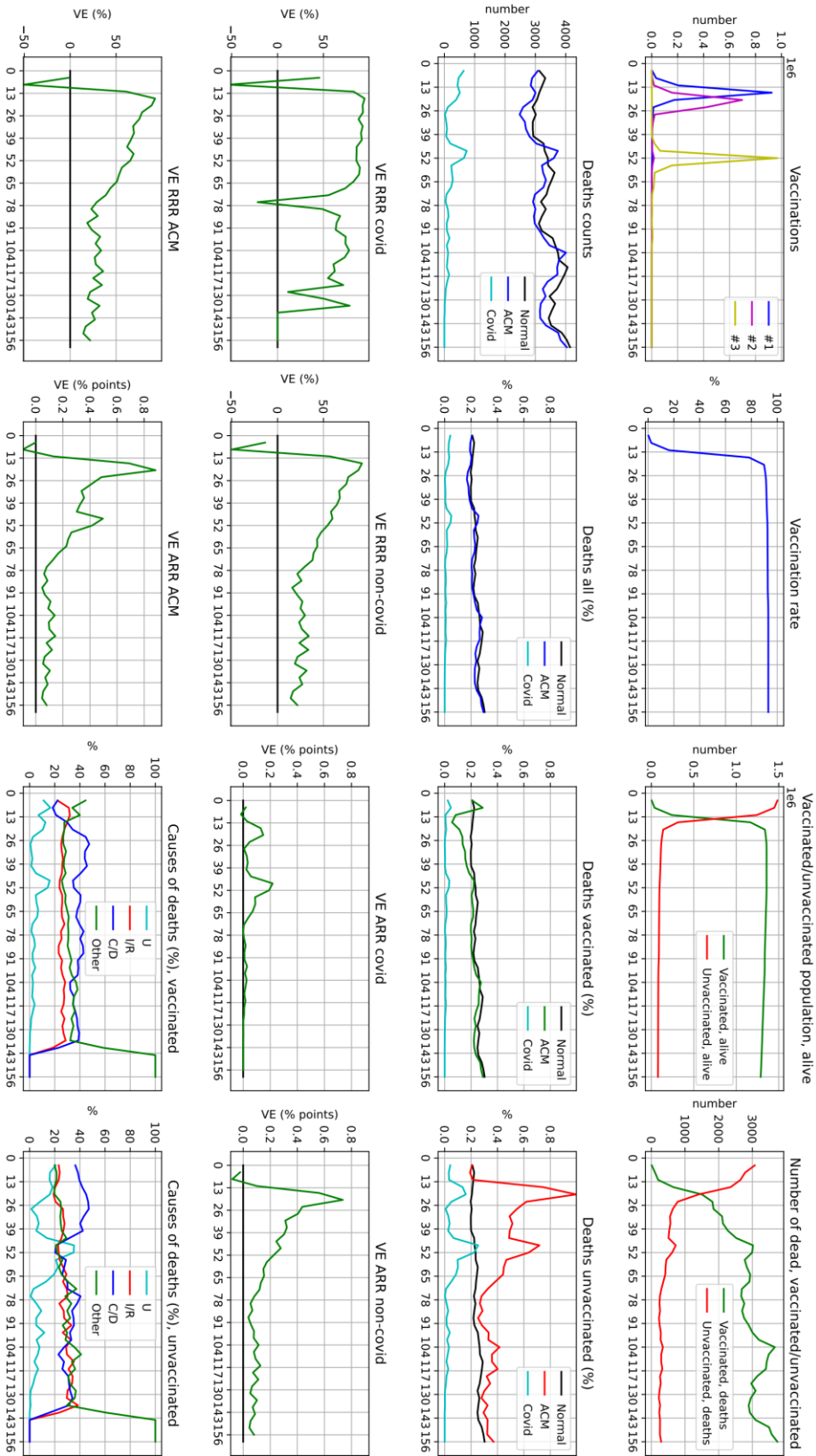
We merken ook nog op dat de bevindingen die we zojuist bespraken volledig in lijn zijn met onze macro-analyses uit het vorige hoofdstuk.

¹⁰³ Michela Antonelli et al. (2022). Risk factors and disease profile of post-vaccination SARS-CoV-2 infection in UK users of the COVID Symptom Study app: a prospective, community-based, nested, case-control study. *Lancet Infect Dis.* 2022 Jan; 22(1): 43–55.

¹⁰⁴ Ondanks dat in oktober nog door het RIVM werd gezegd dat dat hoogstwaarschijnlijk niet nodig was: “Van Dissel ziet voorlopig ook niks in een grote extra vaccinatieronde met een boosterprik” (20-10-2021). <https://www.nrc.nl/nieuws/2021/10/20/jaap-van-dissel-verwacht-geen-nieuwe-lockdown-in-de-winter-a4062397>.

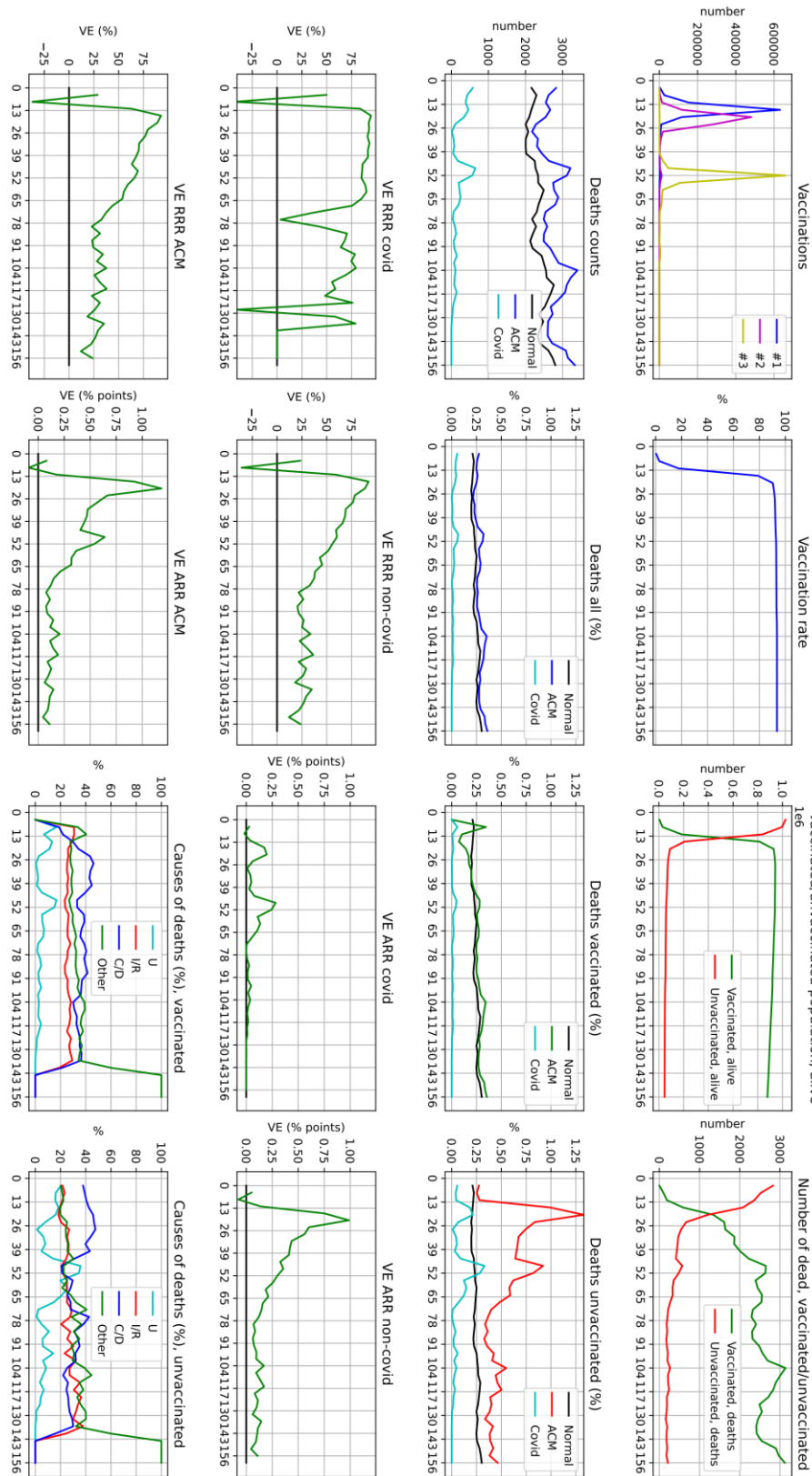
¹⁰⁵ Israel hopes boosters can avert new lockdown as Covid vaccine efficacy fades. *Financial Times*. August 2021.

¹⁰⁶ Al in januari geprikt? Dan ben je nog steeds goed beschermd. oktober 2021. <https://www.nrc.nl/nieuws/2021/10/19/vaccins-werken-goed-maar-hoe-lang-blijft-dat-zo-a4062330>.



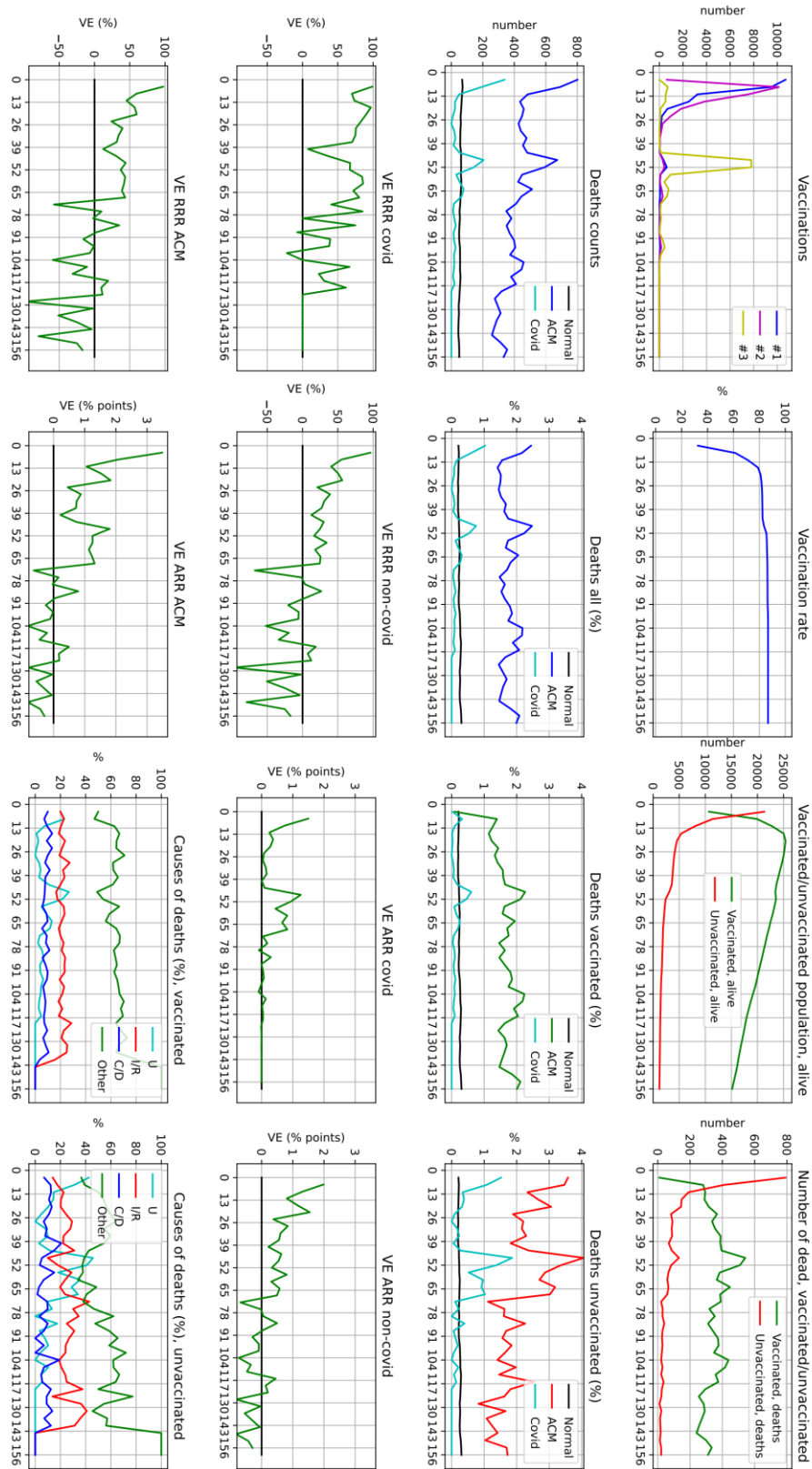
Age group 1940-1950, unmatched_V0E_WLZ 0, RxClinicalLevelType -1, WLZ LevelType -1, 2021-2023

Figuur 58. Per-4-weeken analyse van ongematcht geboortjaar-cohort 1940-1950, geen WLZ gebruik.



Age group 1940-1950, unmatched, V0E, WLZ 0, RkRisk levelstype 1, WLZ levelstype -1, 2021-2023

Figuur 59. Per-4-weken analyse van ongematcht geboortjaar-cohort 1940-1950, geen WLZ gebruik, hoog comorbiditeitsniveau o.b.v. 2020 medicijngebruik.



Age group 1940-1950, unmatched_v0E, WLZ 1, RxRisk LevelsType -1, WLZ LevelsType -1, 2021-2023

Figuur 60. Per-4-weken analyse van ongematcht geboortjaar-cohort 1940-1950, wel WLZ gebruik.

6.4.6 Sterfte-analyses per periode van 4 weken: jongere cohorten

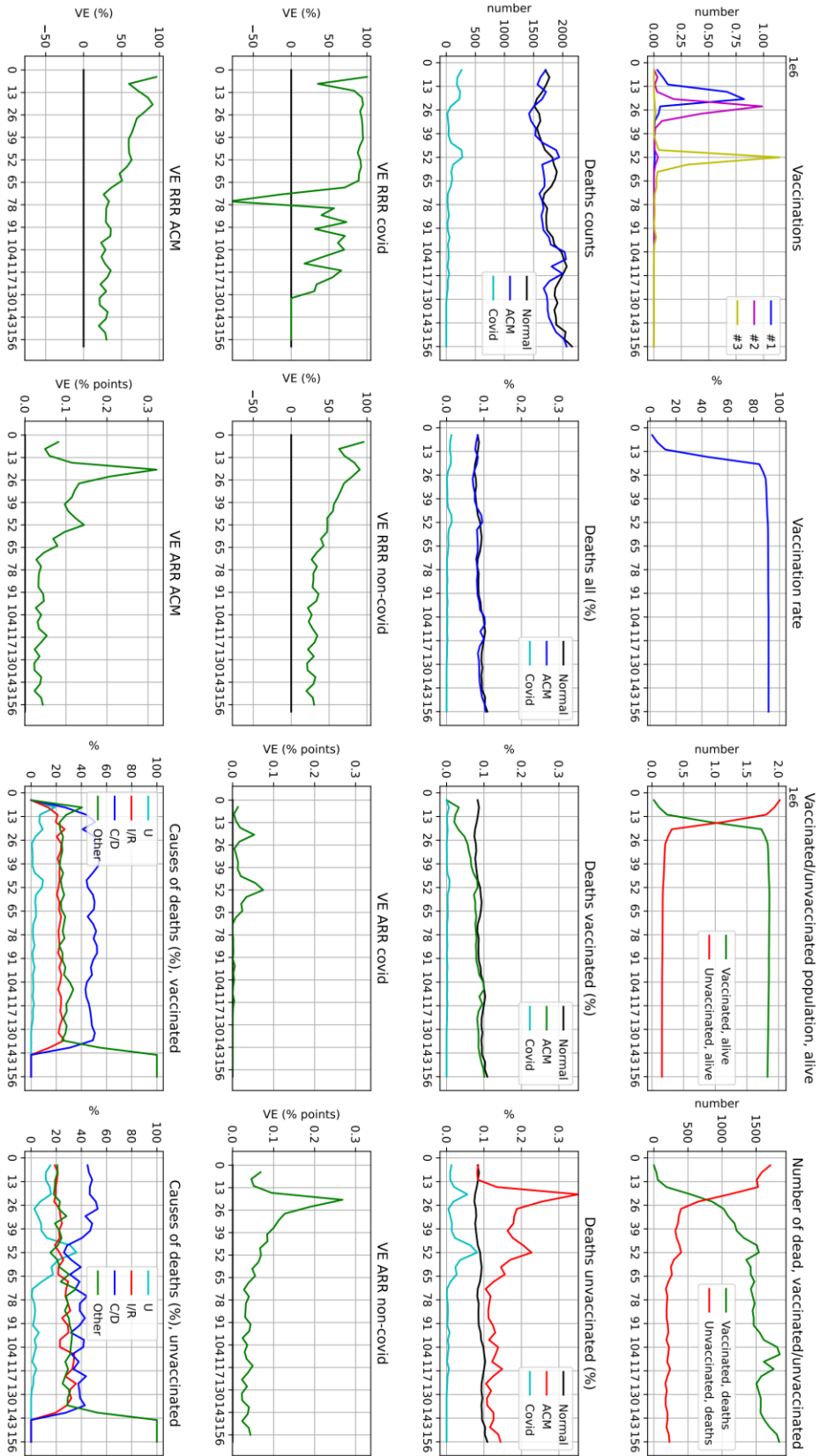
Bij jongere geboortjaar-cohorten (en de paar alleroudste) zien we grotendeels dezelfde patronen. Dit zien we zowel bij de gematchte datasets als bij de ongematchte, zonder daartussen qua patronen heel belangwekkende verschillen te zien. Hieronder laten we de data zien van enkele ongematchte jongere geboortjaar-cohorten, allemaal zonder WLZ-gebruik.

Figuur 61 laat de data zien van het ongematchte geboortjaar-cohort 1950-1960, geen WLZ gebruik. We zien in 2021 weer hetzelfde patroon van een ogenschijnlijk heel hoge (en daarna langzaam aflopende) VE, die puur gebaseerd is op de zeer hoge (en daarmee implausibele) sterfte bij ongevaccineerden. Ook zien we, tijdens de hoogste pieken van sterfte bij ongevaccineerden, een enigszins verhoogde *overall* sterfte (dus op basis van ongevaccineerden en gevaccineerden samen). Die hoogste pieken vallen dus samen met de pieken van vaccinatie. Nogmaals, bij een puur (HVE/) selectie-effect tijdens een vaccinatieronde zou je verwachten dat die gemiddelde, overall sterfte niet verhoogd zou zijn. Deze groep werd wat later gevaccineerd; de piek rond de basisserie-vaccinaties is dan ook iets later in de tijd dan voor de 1940-1950 groep, namelijk rond week 21 van 2021 (24-30 mei 2021). Maar ook hier weer zien we tegelijkertijd, eind mei, ook een wat verhoogde Covid-sterfte (volgens officiële doodsoorzaken).

Figuur 62, Figuur 63 en Figuur 64 laten de data zien van (ongematchte) geboortjaar-cohort en 1960-1980, 1980-2000 en 2000-2020, allen zonder WLZ gebruik. Opnieuw zien we dezelfde soort patronen. De aantallen en proporties aan sterfte per 4 weken worden natuurlijk wel steeds lager. De Covid-sterfte wordt echt minimaal.¹⁰⁷ In de gemiddelde, overall sterfte zien we steeds minder duidelijke bulten; dit heeft wellicht te maken met de sowieso lage sterftcijfers en de slechter wordende signaal-ruis verhouding. Voor de groep 1960-1980 is de voornaamste doodsoorzaak nog steeds kanker. Voor de jongere groepen 1980-2000 en 2000-2020 is de voornaamste doodsoorzaak “overige”; bij jongeren spelen ongelukken en suïcide een relatief grote rol bij de zeldzame overlijdens.

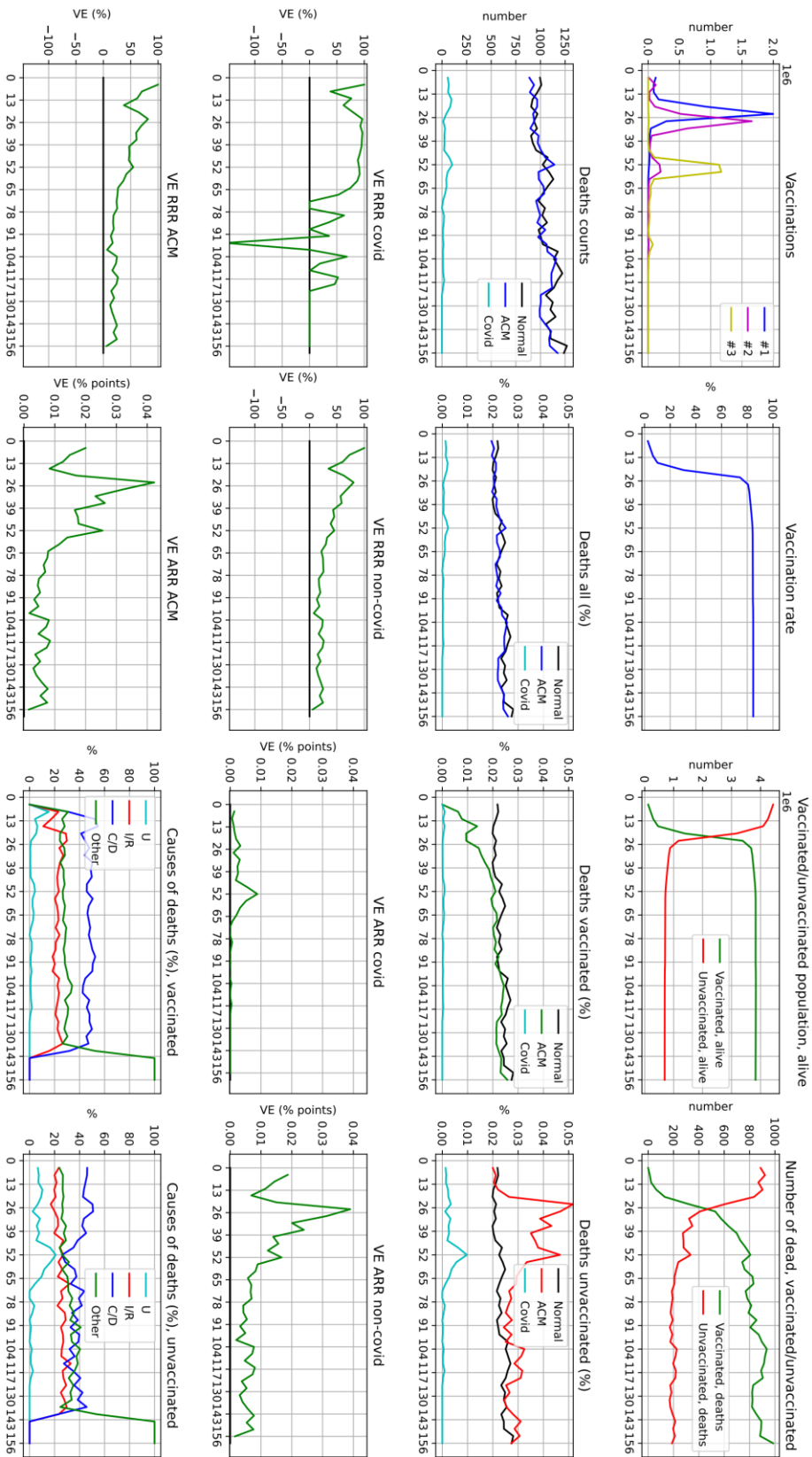
Opvallend is dat bij de jongste groep, 2000-2020, die overigens laag gevaccineerd is (rond de 45%), de ACM-VE al heel snel negatief wordt (de Covid-VE valt sowieso niet of nauwelijks te berekenen vanwege het vrijwel afwezig zijn van Covid-sterfte, varieert bovendien zeer sterk van periode tot periode, en is hoogstwaarschijnlijk in werkelijkheid nihil). Dit ligt aan hoger dan ‘normale’ sterfte van – dit keer – de gevaccineerden, in 2022 en 2023. Dit gaat gepaard met (optisch) een lichte overall verhoging van de sterfte, hoewel de getallen dus laag en daarmee gevoelig voor ruis zijn, en daardoor moeilijk te interpreteren. Hoe dan ook, dit alles suggereert heel sterk dat de covidvaccins voor alle jongere groepen op zijn best ineffectief en daarom zinloos waren.

¹⁰⁷ Merk op (nogmaals) dat aantallen <10 vanwege privacy-redenen niet uit CBS geëxporteerd mogen worden en daarom in die grafieken op 0 worden afgerond. 0 in deze grafieken kan dus betekenen: echt 0, of >0 maar <10.



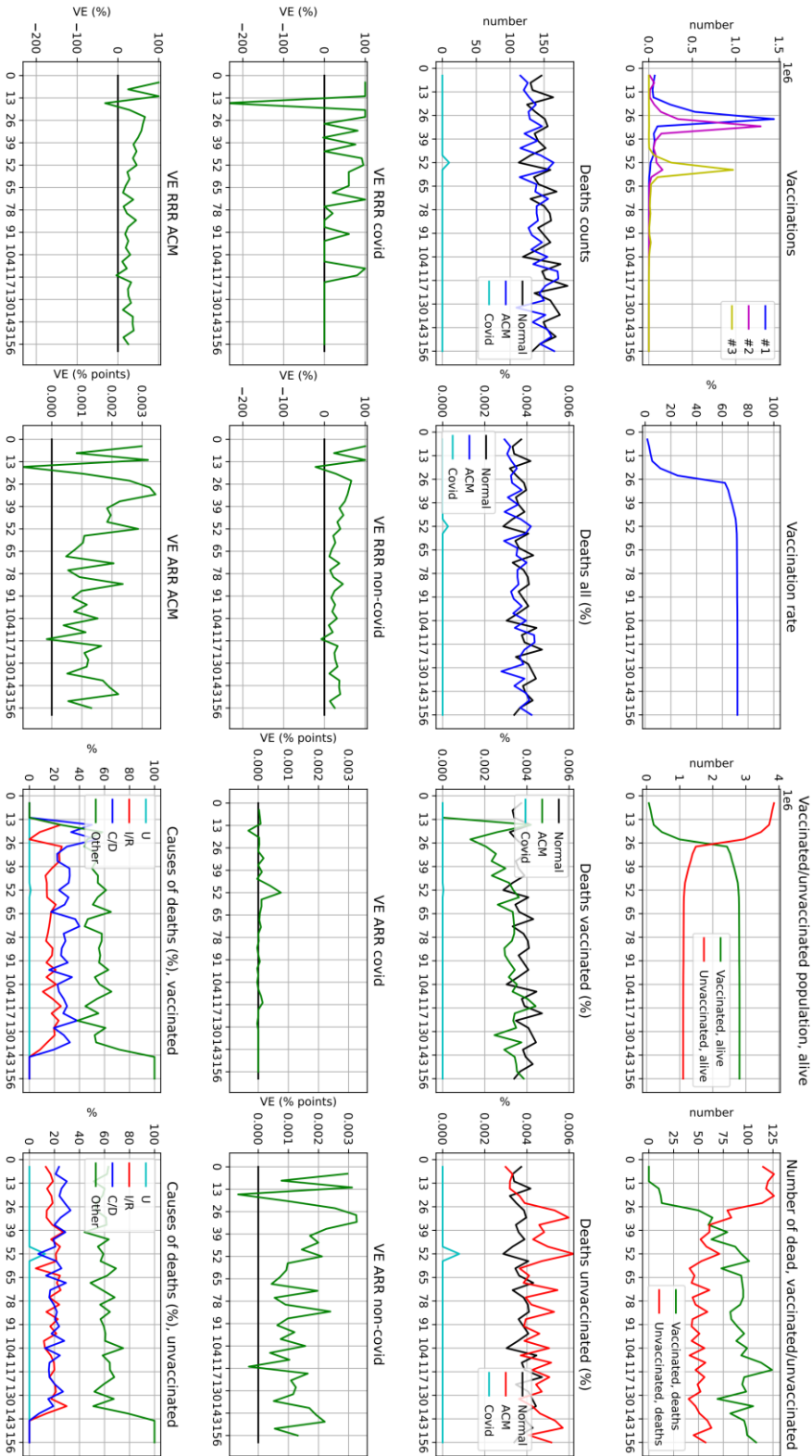
Figuur 61. Per-4-weken analyse van ongematcht geboortjaar-cohort 1950-1960, geen WLZ gebruik.

Age group 1960-1980, unmatched_v0E, WLZ 0, RRRisk LevelType -1, WLZ LevelType -1, 2021-2023

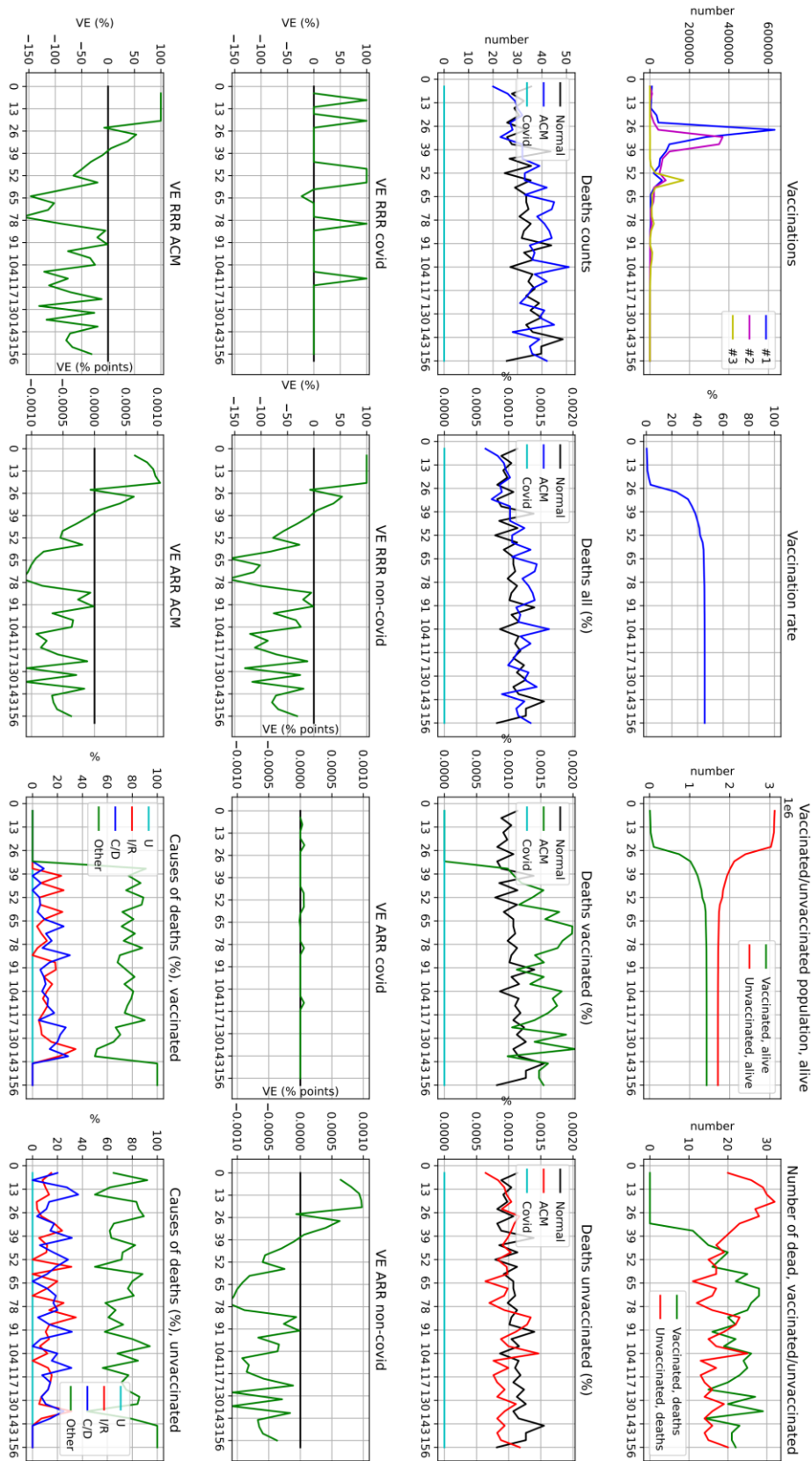


Figuur 62. Per-4-weken analyse van ongematcht geboortjaar-cohort 1960-1980, geen WLZ gebruik.

Age group 1980-2000, unmatched_v0E, WLZ 0, RkRisk Levelstype -1, WLZ Levelstype -1, 2021-2023



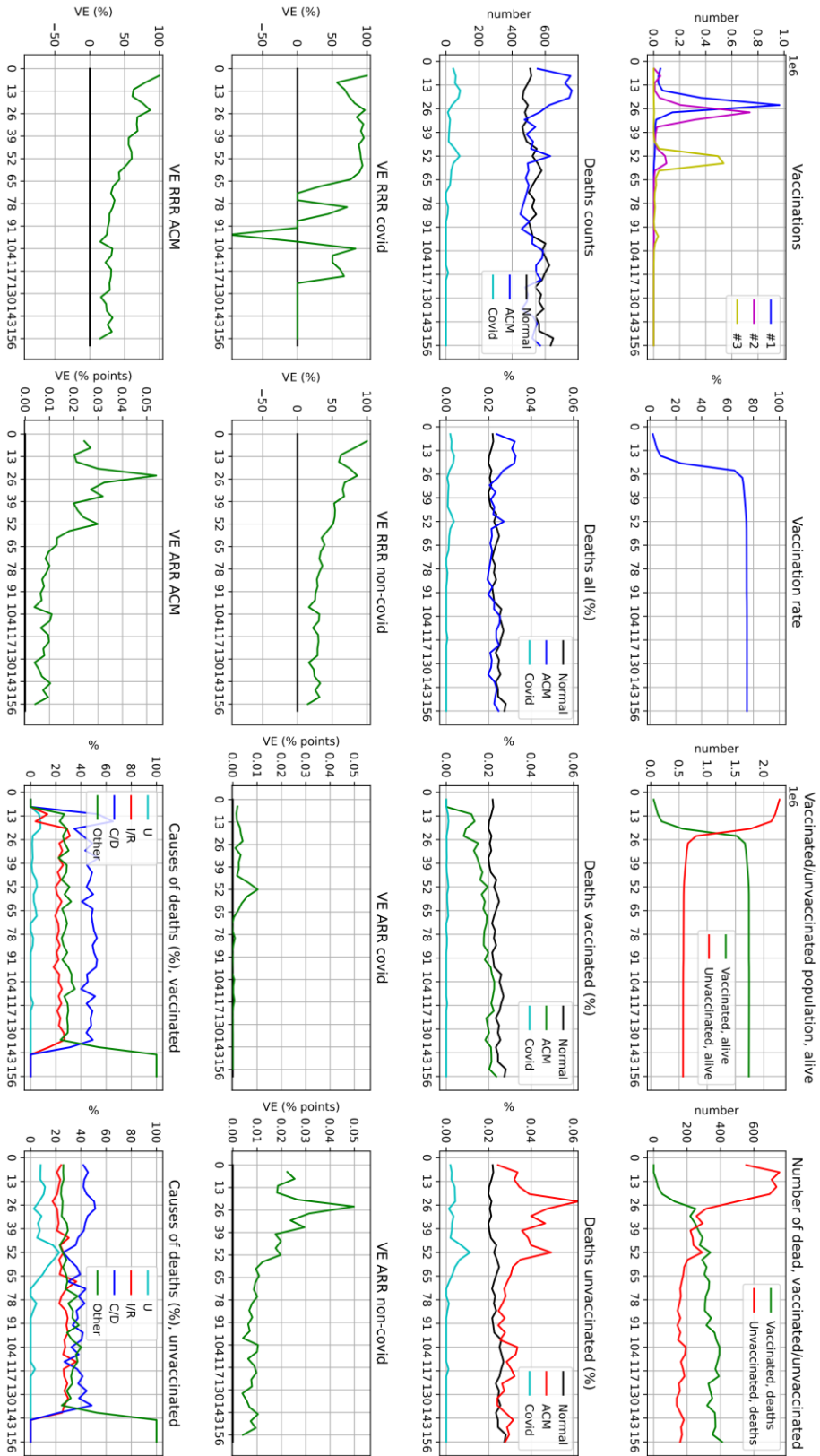
Figuur 63. Per-4-weeken analyse van ongematcht geboortjaar-cohort 1980-2000, geen WLZ gebruik.



Age group 2000-2020, unmatched_vOE, WLZ 0, RxDisk LevelsType -1, WLZ LevelsType -1, 2021-2023

Figuur 64. Per-4-weken analyse van ongematcht geboortjaar-cohort 2000-2020, geen WLZ gebruik.

Age group 1960-1980, matched_V3E, WLZ 0, RxRisk Levelstype -1, WLZ Levelstype -1, 2021-2023



Figuur 65. Per-4-weken analyse van gematcht geboortjaar-cohort 1960-1980, geen WLZ gebruik.

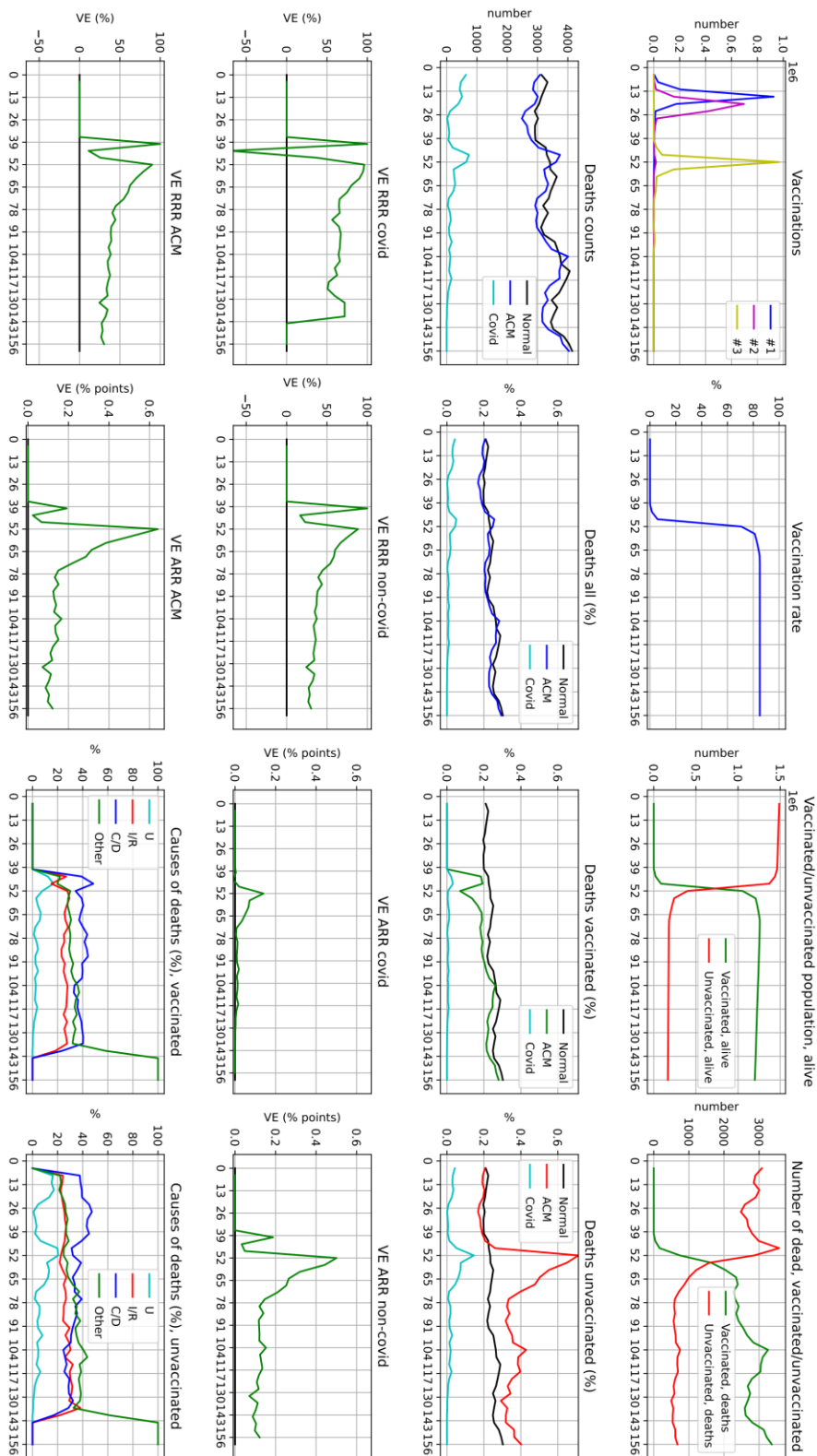
De gematchte datasets laten hetzelfde beeld zien, net als bij de oudere (1940-1950) groepen het geval was. Vanwege de relatieve ‘overrepresentatie’ van gematchte ongevaccineerden (1:3, vs. 1:6 tot 1:8 in deze jongere groepen in de werkelijke populatie) zien we dan met name in de “gemiddelde” sterfte van de totale dataset (“deaths counts” en “deaths all”, %) duidelijker terug dat de ongevaccineerden een zoveel hogere sterftekans hebben dan de gevaccineerden dat dit in het gemiddelde ook tot een aanzienlijke verhoging leidt; en dit effect valt samen met de vaccinatiecampagne(s) en verdwijnt enige tijd daarna. Figuur 65 toont, ter illustratie, deze data voor gematcht geboortjaar-cohort 1960-1980.

6.4.7 Analyse van de eerste booster

Argumenten en indicaties dat de hoge maar sterk teruglopende VE wellicht vooral een weerspiegeling is van artefacten, waaronder een sterk HVE, worden door CBS/RIVM weerlegd met (o.a.) het tegenargument dat de boostervaccinaties van eind 2021 en later de VE weer terugbrengen naar een hoog niveau (zie noten 57, 58, 59). Dit zou bewijzen dat de vaccinaties daadwerkelijk medisch veel doen en een krachtige, maar wellicht wat kortdurende, bescherming bieden. Om dit argument nader te toetsen doen we zelf een kleine extra analyse van de eerste booster-ronde van eind 2021.

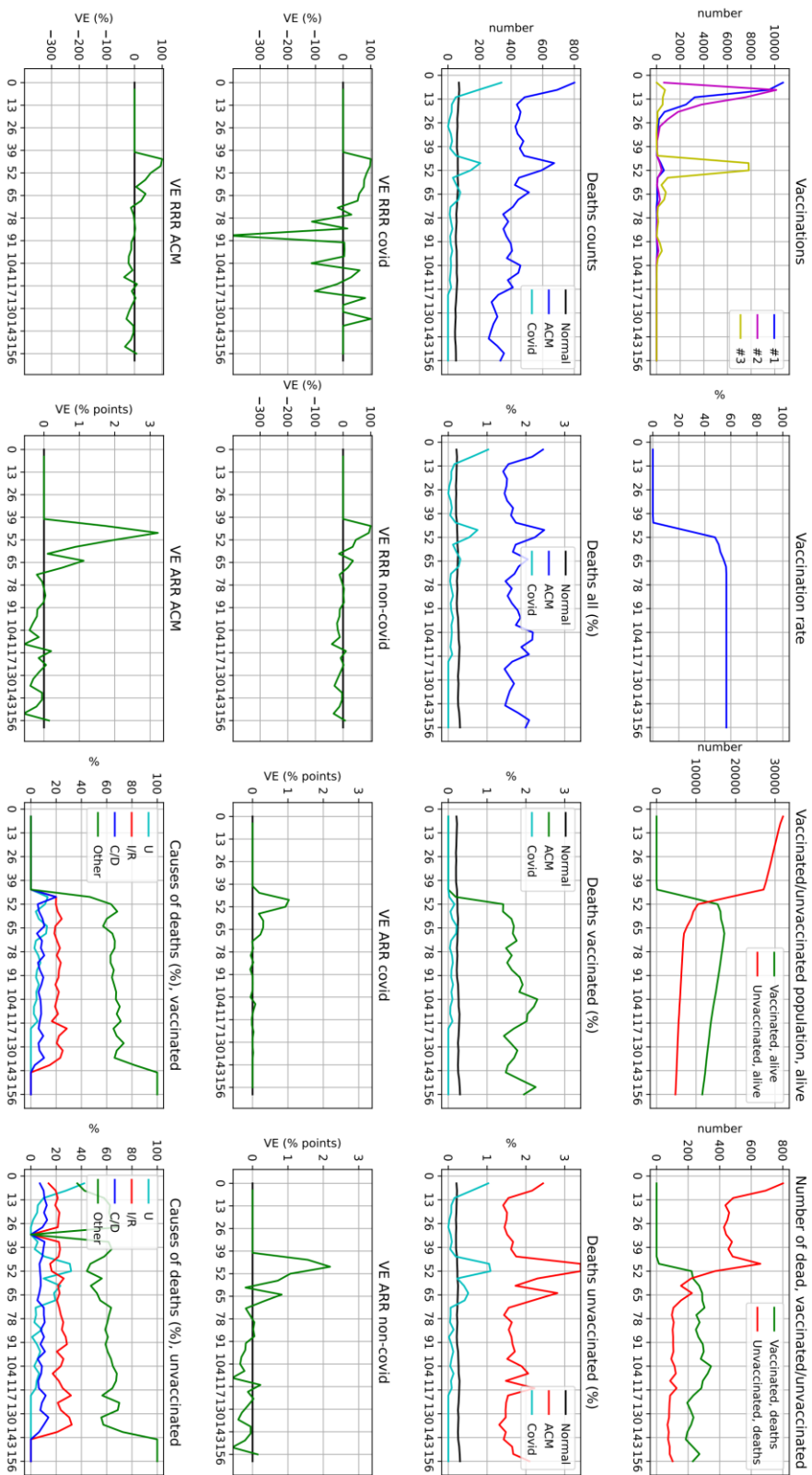
Voor deze analyse kijken we opnieuw naar het hierboven uitgebreid bekeken en bediscussieerde geboortjaar-cohort 1940-1950. Figuur 66 en Figuur 67 tonen dezelfde soort data per 4 weken als voorheen, voor dit geboortjaar-cohort en wederom ongematcht, voor respectievelijk de groep zonder en de groep met WLZ-gebruik. Belangrijk is dat in deze data en grafieken, ten behoeve van deze analyse, mensen tijdelijk alleen worden beschouwd als “gevaccineerd” (ten opzichte van “ongevaccineerd”) als ze de booster van eind 2021 (vanaf midden september 2021) hebben ontvangen. Voor verreweg de meesten is dit de derde dosis. Met andere woorden, in deze analyses en grafieken staat “vaccinated” voor “geboosterd”, “unvaccinated” voor “niet-geboosterd”. Dat laatste kan betekenen dat iemand ofwel helemaal geen vaccinaties heeft ontvangen (ook geen dosis 1 en/of 2), ofwel – en dat zijn verreweg de meeste – wel de basisvaccinatie maar geen booster.

Ongeveer 1,3 miljoen mensen van de in totaal ongeveer 1,5 miljoen mensen in het geboortjaar-cohort 1940-1950 zonder WLZ-gebruik had in de eerste helft van 2021 tenminste 1 vaccinatiedosis gehad (zie Figuur 58); dus slechts ongeveer 200.000 mensen had geen (geregistreerde) basisvaccinatie ontvangen. We zien (in Figuur 66) dat ongeveer 1,25 miljoen mensen, van dit door de jaren heen gevolgde geboortjaar-cohort, wederom een (meestal derde) vaccinatie ontvangt, eind 2021 of begin 2022; en dus voor deze booster-analyse als “vaccinated” beschouwd wordt.



Figuur 66. Per-4-weeken analyse van ongematcht geboortjaar-cohort 1940-1950, geen WLZ gebruik; analyse waarbij het hebben ontvangen van de booster van eind 2021 beschouwd wordt als "gevaccineerd".

Age group 1940-1950, unmatched_v0E, WLZ 1, RxCRisk LevelsType -1, WLZ LevelsType -1, 2021-2023, BOOSTER



Figuur 67. Per-4-weeken analyse van ongematcht geboortjaar-cohort 1940-1950, met WLZ gebruik; analyse waarbij het hebben ontvangen van de booster van eind 2021 beschouwd wordt als "gevaccineerd".

Wat we zien aan sterfte- en VE-patronen is in essentie weer vrijwel hetzelfde als wat we zagen voor de eerste (basis)vaccinatie, zoals beschreven in sectie 6.4.5 en getoond in o.a. Figuur 58. We zien een kortdurend verhoogde sterftepiek bij de gevaccineerden aan het begin van de booster-campagne (nu: geboosterden), corresponderend met een kortdurende negatieve VE (zowel voor Covid als voor non-Covid/ACM). Dit kan, net als met de basisvaccinatie-campagne, te maken hebben met het als eerst booster van de meeste kwetsbare mensen die sowieso hogere sterftetekans hebben (negatief HVE). Maar ook kan het te maken hebben met dat de boosterprik een extra aanslag is op de al zeer zwakke gezondheid, mogelijk in combinatie met gelijktijdige SARS-CoV2 infectie (zie de enigszins verhoogde Covid-sterfte, die min of meer samenviel met de deltavariant-golf).

Vervolgens zien we het beeld weer omslaan: een zeer hoge ogenschijnlijke 'bescherming' door het vaccin, zowel voor covid als voor alle andere doodsoorzaken. En die 'bescherming' hangt direct samen met extreem verhoogde sterfte bij de ongevaccineerden (ongeboosterden), die een sterfte-niveau hebben dat veel hoger ligt dan wat normaal is voor het geboortjaar-cohort. Volgens de doodsoorzakenregistratie kan daarvan slechts een zeer beperkt deel toegeschreven worden aan Covid-19; de andere en veel frequentere doodsoorzaken zijn de gebruikelijke doodsoorzaken kanker, cardiovasculair, en "overig" (waar bijvoorbeeld ook dementie en allerlei andere neurologische ouderdomsziekten onder vallen). Ook de hoge Covid-19-VE lijkt opnieuw 'mee te liften' op de algeheel hogere kwetsbaarheid en sterfte bij ongevaccineerden.

En tenslotte zien we ook nu weer een duidelijk verhoogde *overall* sterfte, d.w.z. verhoogde sterfte van geboosterde en ongeboosterde mensen samen. De extreme piek van de ongevaccineerde (ongeboosterde) en overall sterfte valt, net als bij de basisvaccinatie, exact samen met de piek van deze booster-vaccinatieronde, maar ook met een (beperkte) piek van Covid-sterfte. Zoals eerder uitgebreid besproken, met name in sectie 6.4.3, wijst dit alles wederom op een heel groot HVE, waarschijnlijk gecombineerd met een aantal gestorven label-ongevaccineerden die dat label ten onrechte hebben (data-vervuiling). Er speelt (wederom) tegelijkertijd wellicht de component van een infectie met SARS-CoV2, mogelijk in een interactie met vaccinatie.

Bij de WLZ-gebruikers in het geboortjaar-cohort 1940-1950 (Figuur 67) zien we in essentie hetzelfde beeld. Het voornaamste verschil is dat voor deze subgroep de boostergraad stagneert op een waarde tussen de 50 en 60%; wellicht omdat deze groep al in zijn algemeenheid dusdanig kwetsbaar was dat er voor gekozen is hen veelal niet te booster. Dit is uiteraard in lijn met de verklaring dat HVE een heel grote rol speelt.

Kortom, wat deze analyse van de booster heel sterk suggereert, is dat feitelijk exact dezelfde methodologische issues en artefacten een zeer grote rol spelen bij de booster-ronde(s) als bij de basisvaccinaties. En het suggereert dat om dezelfde redenen de VE alleen maar *schijnbaar* en heel *kunstmatig* heel hoog is, of lijkt. Mogelijk is er wel (enige?) echte bescherming, maar dat is uit deze cijfers en met al deze beperkingen niet op te maken; ons inziens ook niet door CBS/RIVM, die de artefacten ofwel niet opmerkt, simpelweg negeert ofwel bagatelliseert.

6.5 Discussie van de sterfte-analyses

6.5.1 Conclusies ten aanzien van de methodiek en algemene vaccin-effectiviteit

De VE-per-periode (hier 4 weken) lijkt voor deze data duidelijk extra, veelal nuttige(r) informatie op te leveren, vergeleken met een recht-door-zee survival analysis, zoals we in eerste instantie hebben uitgevoerd en zoals CBS/RIVM dat ook heeft gedaan (in hun geval met Cox proportional hazards regressie). Dit heeft er met name mee te maken dat het een betere manier is om te gaan met de sterke dynamiek en *non-stationariteit* (zie sectie 6.4.4) van het onderliggende proces, en het (daardoor) breken van de aannames van een standaard survival analysis.

We zien in per-4-weken analyses duidelijk grote, en over de tijd veranderende effecten, die gecorreleerd zijn met vaccinatierondes, als ook met subgroepen met een verschillende kwetsbaarheid die in verschillende periodes gevaccineerd werden, en met winterperiodes en/of covid-prevalentie. We hebben telkens te maken met zeer niet-homogene groepen: een kleine ongezonde groep binnen een cohort domineert telkens de sterfte-cijfers, en vaak waren die op verschillende momenten aan de beurt voor vaccinatie of worden juist bewust overgeslagen voor vaccinatie vanwege te grote kwetsbaarheid. Dat betekent dat als we ons niet van bewust zijn van dergelijke zaken, we de resultaten inclusief de VE-rapportages, verkeerd interpreteren.

Naast duidelijke aanwijzingen voor heel grote healthy vaccinee effecten (voornamelijk positief maar soms ook negatief) zijn er grote vraagtekens over de kwaliteit en volledigheid van de data, met name de CIMS vaccinatie-database. Daarover hieronder nog meer.

Dit alles maakt het lastig (feitelijk onmogelijk) om harde statistiek te bedrijven; en zeker onmogelijk om de soort duidelijke conclusies te trekken over (positieve) vaccin-effectiviteit en -veiligheid zoals CBS/RIVM dat doet. Met aan zekerheid grenzende waarschijnlijk is de werkelijke vaccin-effectiviteit veel lager en wordt de vaccinveiligheid fors overschat, en zijn in ieder geval veel onzekerder dan gerapporteerd door CBS/RIVM. Voor jongere groepen (vanaf geboortjaar 1960 of daaromtrent) is de VE hoogstwaarschijnlijk verwaarloosbaar of misschien zelfs netto negatief. Over lange-termijn schade kan eigenlijk niemand een uitspraak doen door gebrek aan betrouwbare gegevens.

6.5.2 Sterke confounding en Healthy Vaccinee Effect

Sowieso hebben we dus in deze observationele dataset te maken met sterke confounding in het onderzoek naar verschillen tussen gevaccineerden en ongevaccineerden, en (daaraan gerelateerd) een grote Healthy Vaccinee Effecten (HVE). Dit lijkt op basis van de beschikbare data (met name medicijngebruik en WLZ-type en -niveau) slechts beperkt meetbaar en in variabelen te vatten te zijn, en hiervoor hebben we dus niet goed kunnen corrigeren.

Dit zagen we in de resultaten van, en na, matching: in die comorbiditeitsdata zit wel degelijk heel veel nuttige informatie, maar blijkbaar niet voldoende om echt goed te

matchen. Hierdoor hebben we te maken met een situatie van zowel *measured* als *unmeasured* confounding. Het HVE lijkt bij elk geboortjaar-cohort tenminste een jaar tot anderhalf jaar een grote en zelfs dominante (en langzaam afnemende) rol te spelen, die een groot deel, zo niet volledig, de schijnbaar zeer hoge non-Covid én zeer hoge Covid VE verklaart.

De doodsoorzaken van de mensen die zorgen voor schijnbaar hoge VE zijn voor het grootste deel kanker, en in minder mate cardiovasculaire en overige doodsoorzaken, en in slechts beperkte mate Covid (hoewel die doodsoorzaak wel frequenter voorkomt, en met name piekt in de winter van 2021/2022). De doodsoorzaak kanker als speciaal prominente doodsoorzaak suggereert dat dit voor een deel immuun-gecompromitteerde mensen zijn die om die reden niet gevaccineerd (konden) worden (zie sectie 6.2.3).

Zoals gezegd lukt het ondanks onze pogingen daartoe niet om daar afdoende voor te corrigeren. Het zou natuurlijk wel degelijk kunnen dat andere, minder uitgebreid geteste comorbiditeits-maten, mogelijk meer gebaseerd op de ziekenhuis-data en/of andere data i.p.v. medicijn-data,¹⁰⁸ beter zouden werken als factoren voor matching (of eventuele andere matching-algoritmes, of post-hoc adjustments). Dat zou kunnen resulteren in betere correctie voor het HVE; dat is dan iets dat in toekomstig werk zou moeten worden bekeken. We vermoeden echter dat het met de huidige data waarschijnlijk onmogelijk zal zijn om dit heel veel beter te doen.

Wat waarschijnlijk een aanzienlijke rol speelt is datgene wat in sectie 6.4.3 en elders al werd genoemd: het is heel goed mogelijk dat we sowieso te maken hebben met wat feitelijk een aanzienlijk *confounding-by-indication* effect is: het feit dát iemand niet gevaccineerd is kan op zich al, nog afgezien van comorbiditeits-informatie, een belangrijke indicatie zijn van diens mogelijk heel hoge kwetsbaarheid. Als twee mensen in 2020 allebei dezelfde soort medicatie hadden voor een ernstige ziekte zoals kanker (en dus zelfde Rx-Risk niveau), dan geldt wellicht voor de ene persoon dat hij of in een paar maanden toevallig heel snel achteruit gaat en dan op zijn of haar sterfbed terecht komt, en voor de ander niet. Dit is waarschijnlijk op basis van medicijn-gebruik van enige tijd geleden, en waarschijnlijk ook ziekenhuis-diagnoses, niet of nauwelijks te onderscheiden.

6.5.3 De na vaccinatie tijdelijk zeer sterk verhoogde sterfte bij ongevaccineerden
Wat betreft de kortdurende maar zeer extreme sterftepiek in de eerste paar weken na de startdatum bij de ongevaccineerden, dus precies tijdens de vaccinatierondes, gaven we in sectie 6.4.3 al de twee belangrijkste (deel)verklaringen. “Verklaring 1” uit die sectie 6.4.3 is al uitgebreid besproken – een extreem HVE gecombineerd met aanzienlijke *unmeasured* confounding. Voor wat betreft deze extreme pieken zou dit dan mensen moeten betreffen die precies dan, tijdens die vaccinatierondes, op hun sterfbed liggen. Gezien de relatief grote aantallen mensen waar het hier om gaat precies tijdens vaccinatierondes, en de zeer sterke

¹⁰⁸ Merk op dat we dat in eerder, gerelateerd werk wel al hadden geprobeerd; daar werkte comorbiditeits-schatting o.b.v. de Vektis ziekenhuis-data en Charlson/Elixhauser comorbidity indices t.b.v. vergelijkbare correcties *minder* goed dan de Rx-Risk aanpak die we hier hebben gebruikt.

effecten die we zien in zowel de survival curves (secties 6.4.1 en 6.4.2) en de per-4-weken analyses op basis van gematchte en ongematchte datasets (secties 6.4.5, 6.4.6, 0), lijkt het ons onmogelijk dat dit alles verklaart.

Merk ook op dat een dergelijk HVE een puur selectie- of uitsplitsings-effect is, waarbij de totale sterfte in de hele groep niet zou moeten toenemen. Daarentegen zien we (het duidelijkst bij de relatief oudere groepen) wel degelijk ook dat deze *overall* sterfte een stijging laat zien. Tegelijk zien we dan echter ook meestal een lichte stijging in Covid-sterfte, dus kan dat als oorzaak van de verhoogde overall sterfte, bij een net op dat moment kwetsbare groep, ook niet uitgesloten worden.

De bevindingen suggereren ons inziens sterk dat de in sectie 6.4.3 beschreven “deelverklaring 2” een rol speelt: sommige eigenlijk wel gevaccineerde mensen met overlijdens kort na hun prik, en wellicht causaal als gevolg van de prik, staan niet in CIMS. Naast de al genoemde redenen brengen we in herinnering dat deze extreme pieken, én de kleine verhogingen in overall sterfte, niet alleen telkens vrijwel exact samenvallen met de pieken van vaccinatierondes, maar dat die pieken van vaccinatierondes voor verschillende geboorteaar-groepen ook aanzienlijk verschillen (vroeg in 2021 voor zeer oude kwetsbaren, versus voor jongeren in de late lente en zomer van 2021), en de sterfte-pieken synchroon daaraan meebewegen. Dit pleit sterk tegen de verklaring die dit bijvoorbeeld toch wijdt aan Covid-19 of (andere) seizoensgebonden sterfte.

Dit wijst wat ons betreft tegelijk ook op een belangrijk veiligheids-signaal, en het zou kunnen betekenen dat door CBS/RIVM en anderen de sterfte kort na, en wellicht als gevolg van vaccinatie sterk onderschat wordt. En het is de potentieel zeer ernstige datavervuiling die dit verontrustende veiligheidssignaal – de mogelijke gevaren voor een kleine groep kwetsbare mensen - onzichtbaar kan hebben gemaakt. Het is heel belangrijk dat dit verder uitgezocht wordt, inclusief de mogelijke procedures en beslissingen die dit (kunnen) hebben veroorzaakt. We merken hierbij nogmaals op dat in Engeland uit WOO-informatie kan worden opgemaakt dat dit daar daadwerkelijk het geval was (dit is beschreven in sectie 6.4.3).

De officiële doodsoorzaak van deze label-ongevaccineerde (maar wellicht wel gevaccineerde) mensen tijdens zo'n piek is relatief heel vaak kanker of “overig/onbekend”: het is zeer denkbaar (en in lijn met wat we weten van de bijwerkingen van de vaccins) dat kwetsbare mensen met zwak immuunsysteem en/of zwak hart door de vaccinatie een ‘extra tik’ hebben gekregen die hen in samenhang met onderliggende kwetsbaarheid fataal is geworden. Los van hoe ernstig dat is, is het heel belangrijk dat hier volledige duidelijkheid over komt, en als de CIMS data inderdaad zo incompleet/vervuild/biased is, hoe dat zo gekomen is.

6.6 Analyse van hart-gerelateerde ziekenhuisdiagnoses

6.6.1 Achtergrond

Als extra analyse naast de (primaire) sterfte-analyses hebben we een kleinere, secundaire analyse van ziekenhuisdiagnoses van (geselecteerde) hartaandoeningen uitgevoerd. Dit zijn hartaandoeningen waarvan uit bestaand onderzoek een relatie met zowel vaccinatie (als bijwerking) als een infectie met SARS-CoV2 (als neveneffect) bekend is of vermoed wordt.

We gebruiken hiervoor de VEKTIS data beschikbaar in de CBS microdata-omgeving (MSZPrestaties en MSZZorgactiviteiten), die vanuit verzekeringsgegevens afgeleide data bevat op individueel persoonsniveau (wederom koppelbaar met de andere data in de microdata-omgeving) ten aanzien van diagnoses en behandelingen uitgevoerd in ziekenhuizen. Net als in de sterfte-analyses koppelen we deze aan de vaccinatiegegevens.

6.6.2 Twee categorieën hart-aandoeningen en hun diagnose-codes

We baseren onze analyses op de zogenaamde DBC (Diagnose Behandel Combinatie) codes in de VEKTIS data. Deze coderen voor specifieke aandoeningen gekoppeld aan een behandelingspecialisme. Regelmatig kunnen dezelfde of vrijwel dezelfde (type) aandoeningen worden gecodeerd onder verschillende aandoening-codes en/of onder verschillende specialismen. De codes zijn ook niet allemaal even specifiek en soms dubbelop; er zijn codes die staan voor generieke zaken zoals “Overige en/of niet gespecificeerde maligniteiten” en “Overige pathologie orbita”, enz.; welke code gebruikt wordt hangt in enige mate af van arbitraire keuzes van de behandelaar en het medisch specialisme dat hij of zij beoefent. Dit omdat in elk specialisme andere DBC-codes gebruikt worden, terwijl het om dezelfde aandoeningen gaat. Dit introduceert ruis en onzekerheid bij de soort analyses die we willen doen. We gebruiken *categorieën* van hart-aandoeningen die corresponderen met meerdere mogelijke diagnose-codes. Alle voorkomende diagnose-codes voor een categorie van diagnoses worden eenvoudig bij elkaar gevoegd en opgeteld.

We richten ons op twee categorieën van hart-aandoeningen, namelijk

- Myocarditis, pericarditis, endocarditis, cardiomyopathie. Dit zijn ontstekingen/ziekte van de hartspier en het hartzakje;
- Myocardinfarct (hartaanval) en ernstig hartfalen.

Deze categorieën zijn gerelateerd: aandoeningen van de hartspier kunnen, indien ze ernstig zijn, leiden tot hartfalen. En het komt soms voor dat een myocarditis (mis)gediagnostiseerd wordt als myocardinfarct,¹⁰⁹ en het is ook mogelijk dat als myocarditis gepaard gaat met

¹⁰⁹ “Myocarditis, a cardiac disease that is often misdiagnosed as myocardial infarction”, <https://www.cnic.es/en/noticias/nejm-first-blood-biomarker-distinguish-between-myocarditis-and-acute-myocardial-infarction>

gedeeltelijk of volledig hartfalen, het onder een van de codes voor hartfalen geregistreerd wordt.

De diverse specialismen waarbinnen deze diagnoses gesteld worden zijn:

- 0320: Cardiologie
- 0316: Kindergeneeskunde
- 0313: Inwendige geneeskunde
- 8416: Sportgeneeskunde

De geselecteerde DBC-codes¹¹⁰ die we gebruiken voor myocarditis, pericarditis, endocarditis, cardiomyopathie zijn:

- 0320- 16: Pericarditis
- 0320- 57: Endocarditis
- 0320- 701: Pericarditis
- 0320- 702: Endocarditis
- 0320- 709: Overige ontstekingen
- 0316- 1405: Myocarditis
- 0316- 1703: Cardiomyopathie
- 0316- 3407: Endocarditis
- 0316- 3408: Myocarditis / cardiomyopathie
- 0313- 103: Pericarditis
- 0313- 104: Myocarditis
- 0313- 108: Cardiomyopathie, niet nader omschreven
- 8416- 111: Pericarditis / myocarditis.

De geselecteerde DBC-codes die we gebruiken voor myocardinfarct/hartfalen zijn:

- 0320- 9: Acuut myocardinfarct (q/non-q) voorwand
- 0320- 11: Acuut myocardinfarct (q/non-q) elders
- 0320- 204: ST elevatie hartinfarct
- 0320- 205: Non ST elevatie hartinfarct
- 0320- 21: Aanwijzingen voor beperkt hartfalen
- 0320- 22: Acuut hartfalen
- 0320- 25: Hartfalen bij kleplijden
- 0320- 26: Hartfalen bij CMP
- 0320- 27: Chronisch hartfalen
- 0320- 301: Acuut hartfalen
- 0320- 302: Chronisch hartfalen
- 0313- 102: Instabiele AP, myocardinfarct

¹¹⁰ We gebruiken de DBC Diagnosethesaurus, versie 20231011_090432.

- 8416- 105: Hartfalen.

6.6.3 Methodologische aanpak van de diagnose-analyses

Vergelijkbaar met de sterfte-analyses kijken we in de diagnose-analyses naar aantallen (alle diagnose-codes die erbij horen bij elkaar opgeteld) per periode, om trends en temporele patronen te detecteren. We gebruiken zowel de eerder ook gebruikte periode van 4 weken (1/13^e van een jaar) als ook, in enkele gevallen, de langere periode van 13 weken (1/4 van een jaar). Dit laatste doen we omdat met name bij zeldzamere diagnoses en jongere leeftijdsgroepen die diagnoses maar zelden voorkomen in een korte periode — en aantallen < 10 mogen zoals beschreven niet worden geëxporteerd/gerapporteerd. Sowieso is ook dezelfde soort opschoning gedaan als bij de sterfte-analyses: datapunten gebaseerd op < 10 mensen zijn op 0 gezet.

Vanaf het moment dat er gevaccineerd wordt (eerste helft 2021) worden de resultaten, net als voorheen, uitgesplitst naar vaccinatiestatus. Net als voorheen telt iemand in onze analyse als “gevaccineerd” onmiddellijk na de eerste prikdatum. We hebben uiteraard alsnog te maken met een bepaald en tot op zekere hoogte onbekend aantal mensen dat wel gevaccineerd werd maar waarvan vaccinatie(s) niet in CIMS staan, en die dus als “ongevaccineerd” bekend staan.

Bij de sterfte-analyses keken we naar sterfte in de jaren 2021 t/m 2023. Voor deze diagnose-analyses kijken we naar de jaren 2018 t/m 2021. Dit vooral omdat de VEKTIS data ten tijde van deze analyse (en dit schrijven) slechts t/m 2021, en (nog) niet later, beschikbaar zijn. Ten tweede betreft dit dezelfde periode als waarvoor we (zie sectie 6.1) eerdere andersoortige analyses op hartkwaal-gerelateerde diagnoses en behandelingen hebben gedaan (m.n. gericht op dotter-behandelingen), en we daardoor een groot deel van de benodigde en zeer tijdrovende en complexe preprocessing op de VEKTIS data al hadden gedaan. 2018 en 2019 gebruiken we in deze analyses als “baseline”-jaren, om trends (eventuele toename of afname, of trendbreuk in 2020 of 2021) te kunnen observeren. Ten derde hebben we in deze analyse ook geregistreerde SARS-CoV2 infectiedata meegenomen. Deze data is alleen beschikbaar voor de jaren 2020 en 2021.

We gebruiken in deze analyse geen matching. Dit ten eerste omdat deze diagnose-analyse alleen een extra (secundaire) analyse is om eventuele veiligheidssignalen op te pikken en we de complexiteit noodzakelijkerwijs moesten beperken. Ten tweede hebben we in de sterfte-analyses gezien dat matching sowieso maar in heel beperkte mate issues met confounding oploste, en we sowieso (dus, waarschijnlijk) veel unmeasured confounding hebben. Ten derde willen we alle beschikbare diagnose-data over de (vaak zeldzame) diagnoses benutten. Ten vierde zouden we voor matching dan het liefst op medicijngebruik-data van het jaar voor de meetperiode matchen, en die data is niet beschikbaar in de CBS microdata-omgeving.

Net als bij de sterfte-analyses kijken we naar resultaten per geboortjaar-cohort. Om dezelfde reden van weinig diagnoses gebruiken we relatief brede geboortjaar-cohorten (en we maken geen onderscheid op WLZ-gebruik):

- 1940-1960
- 1960-1980
- 1980-2020

6.6.4 Analyse en maten per periode van 4 of 13 weken

Net als voorheen verzamelen we bewust allerlei data en visualiseren we die bij elkaar, in subplots, om mogelijke relaties tussen de verschillende databronnen goed te kunnen overzien (zie Figuur 68 en verder, hieronder). Net als bij de sterfte-data menen we dat dit, m.n. vanwege de grote dynamiek en temporele variaties en beperkingen van de data, de beste manier is om deze (exploratieve) analyse te doen; en zijn we van mening dat vanwege die grote dynamiek (en non-stationariteit) alsmede de reeds geconstateerde data-problemen simplistische statistische tests niet mogelijk en zinnig zijn. We hebben net als voorheen op de horizontale assen van de subplots weeknummers staan die over meerdere jaren oplopen; maar nu begint weeknummer-telling op 1 januari 2018, en loopt t/m 2021, dus voor 4 jaren in totaal. Het jaar waarin voor het eerst gevaccineerd werd, 2021, is nu dus telkens het *laatste* jaar en rechts in de subplots. De subplots zijn verder in belangrijke mate hetzelfde als, of vergelijkbaar met, die getoond werden in de sterfte-analyse; alleen nu betreffen de voornaamste aantallen en percentages de diagnoses voor het hele geboortjaar-cohort en worden deze in sommige getallen/subplots uitgesplitst per vaccinatiestatus.

De onderste rij subplots is wel echt nieuw en anders. Linksonder zien we het gemiddelde aantal diagnoses per periode voor dat jaar afgebeeld; hiermee kunnen we de algemene trend over de vier jaren 2018 t/m 2021 zien, beter dan in de ruwe (ruizige) data zelf (die er direct boven staat). De subplots daarnaast (zwart en geel) laten *events after* en *events before* zien.

De *Events before* laat zien in hoeveel van de gevallen (dus welk percentage) van de getelde diagnoses de desbetreffende personen in de 8 weken ervoor ook een geregistreerde SARS-CoV2 infectie hadden. Dit doen we om een (imperfect) beeld te krijgen van in hoeverre een relatief recente infectie een rol kan hebben gespeeld in de gehele causale keten, naast leeftijd, onderliggende gezondheidsfactoren, en vaccinatiestatus. Als dat getal bijv. 10% is in een bepaalde periode van 4 (of 13) weken, dan betekent dat van alle relevante hart-diagnoses in die periode, voor 10% van die mensen met die hart-diagnose de diagnose voorafgegaan werd door een relatief recente SARS-CoV2 infectie. We zien daarin grote variaties. Dit moeten we wel met voorzichtigheid interpreteren. We moeten beseffen dat in de eerste helft van 2020 nog erg weinig getest werd en in latere perioden juist heel veel, waardoor er wellicht verschillen waren in de mate waarin gevaccineerden en ongevaccineerden getest werden. Verder is het aantal geregistreerde positieve tests sowieso een imperfecte maat voor de werkelijke aantallen infecties. Tenslotte is het van belang op te merken dat er in verschillende perioden sowieso veel verschillen waren in de Covid-19-prevalentie, afhankelijk van seizoen en virus-variant.

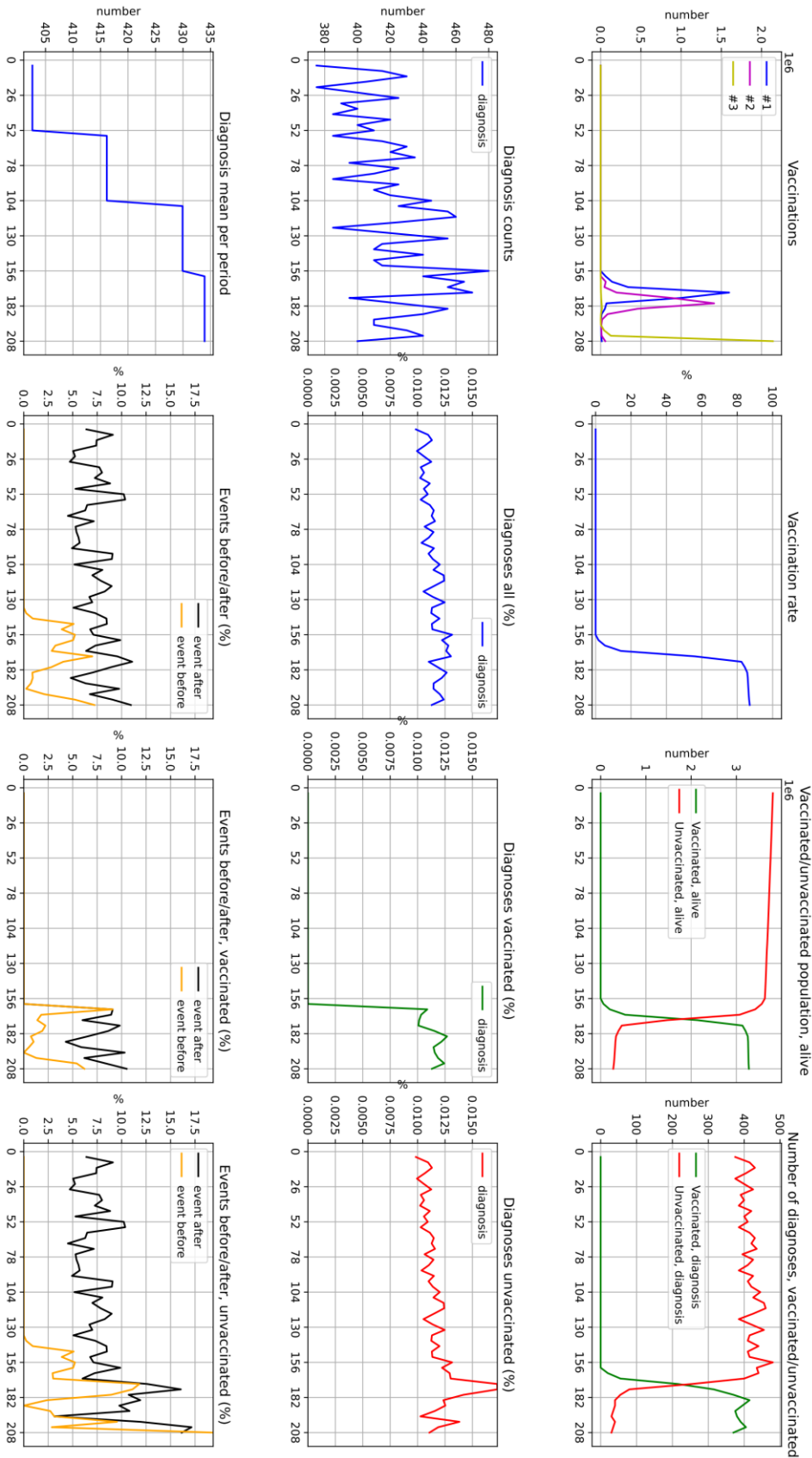
Events after representeert het percentage gevallen waarin de diagnose voor de desbetreffende personen in de 8 weken erna gevolgd werd door overlijden. Dit is een (imperfecte) indicatie voor de gemiddelde 'ernst' van de diagnoses in de periode. Dit doen we ten eerste om een beeld te krijgen van in hoeverre de coronaperiode 2020 en 2021 tot relatief hogere 'ernst' leidde van die diagnoses (hogere sterfte na die diagnoses). Ten tweede doen we dit om een beeld te krijgen van in hoeverre uitgestelde zorg/diagnoses en/of zorgmijding, in m.n. 2020, terug te zien is in wellicht hogere 'ernst' van diagnoses in 2021. En ten derde doen we dit om eventuele verschillen in 'ernst' van diagnoses tussen gevaccineerden en ongevaccineerden iets beter te kunnen detecteren en duiden. Ook hierin zien we grote variaties, zowel tussen verschillende groepen als tussen verschillende perioden.

6.6.5 Resultaten van de analyse van hart-gerelateerde ziekenhuisdiagnoses

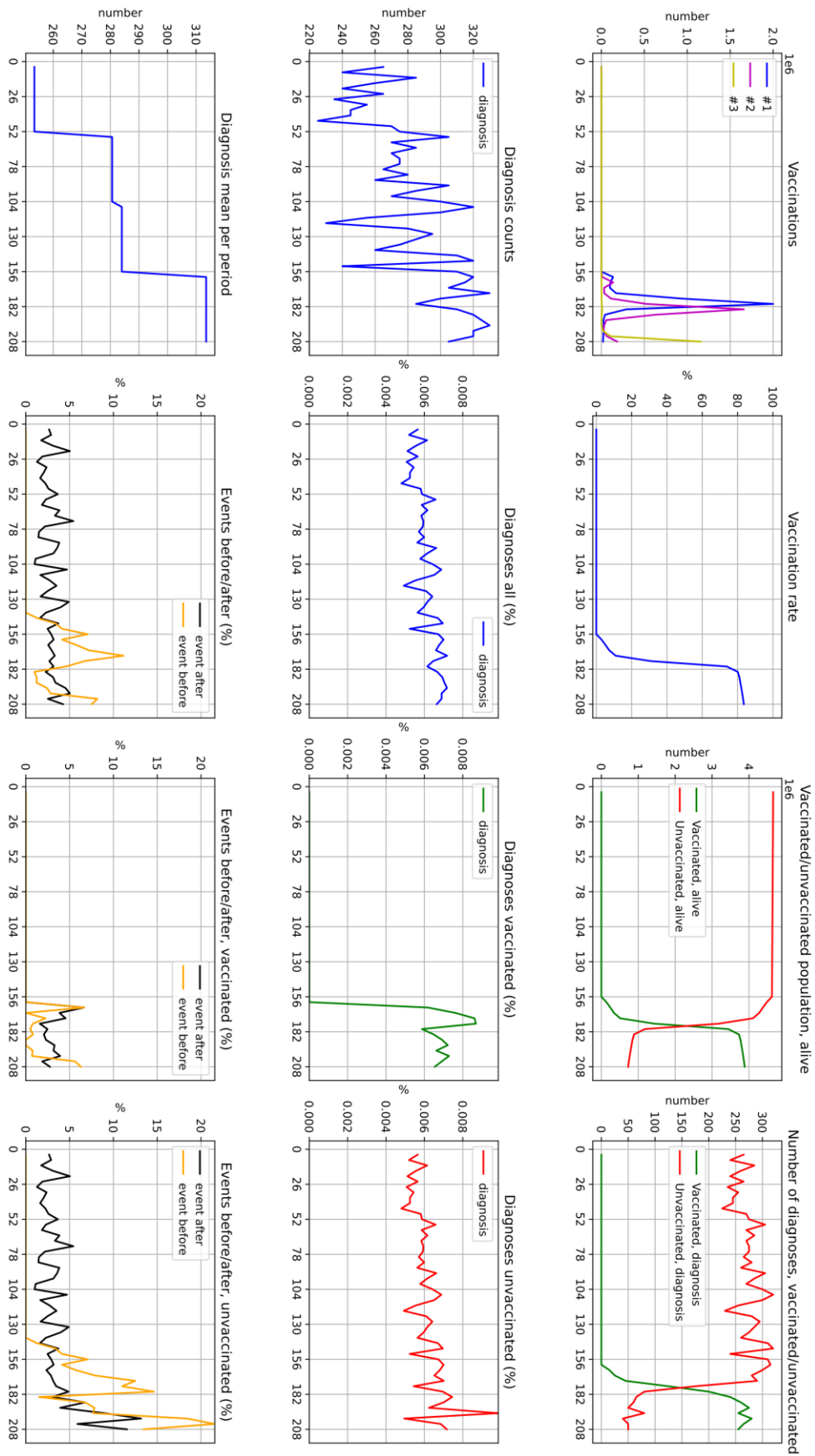
Figuur 68, Figuur 69 en Figuur 70 tonen data van de drie geboortjaar-cohorten 1940-1960, 1960-1980, en 1980-2020, voor de categorie "myocarditis, pericarditis, endocarditis, cardiomyopathie". Figuur 71, Figuur 72 en Figuur 73 tonen data van dezelfde drie geboortjaar-cohorten, maar voor de categorie "myocardinfarct/hartfalen".

We zien een aantal interessante zaken. Ten eerste is er sowieso bij alle geboortjaar-groepen en bij beide diagnose-categorieën een trend te zien van toename van het aantal diagnoses over de jaren 2018 t/m 2021 (subplot linksonder). Dit kan voor een deel, m.n. voor de oudste groep (1940-1960), toegeschreven worden aan het gedurende de studieperiode 4 jaar ouder worden. Maar zeker voor de jongere groepen, de bins 1960-1980 en 1980-2020, lijkt er ook onafhankelijk van het ouder worden een verhoging te zijn van prevalentie van deze hart-diagnoses in 2020 en met name 2021, alhoewel dit statistisch moeilijk hard te maken is (in deze relatief eenvoudige analyses). Voor myocarditis en de andere hartspier-aandoeningen is er voor de jongste groep (1980-2020) in 2020 juist een relatief laag aantal te zien, met daarna in 2021 een forse toename (Figuur 70). Merk op dat dergelijke hartspier-ontstekeningen met name bij jonge mensen presenteren als relatief milde klachten of zelfs onopgemerkt kunnen blijven (zie noot 109). Anderzijds zijn er juist voor deze relatief jonge groep aanwijzingen in de literatuur dat coronavaccinatie myocarditis kan veroorzaken, wat ook een rol kan spelen bij de stijging in 2021.

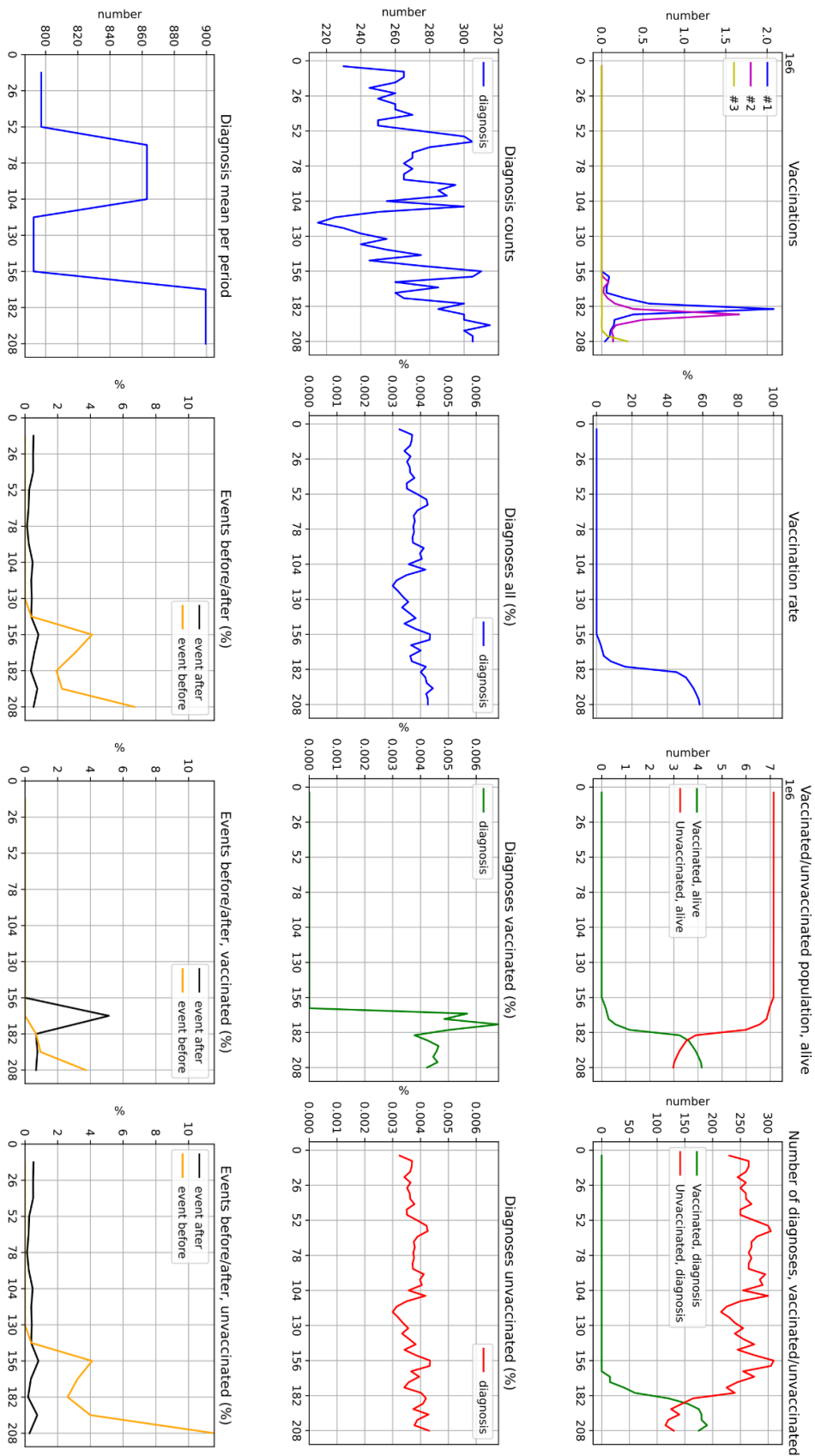
Voor wat betreft de verschillen tussen gevaccineerden en ongevaccineerden zijn de patronen heel anders dan in de sterfte-analyses. Dit geldt met name als we kijken naar de jongere groepen van 1960-1980 en 1980-2020. Voor de oudere groep, 1940-1960, is de algehele verhoging van prevalentie van diagnoses, in beide diagnose-categorieën, in 2021 relatief meer toe te schrijven aan de ongevaccineerden dan aan de gevaccineerden. Dit is in lijn met wat we zagen in de sterfte-analyses. (We merken nogmaals op dat label-ongevaccineerd soms incorrect kan zijn, mogelijk speciaal wanneer een gevaccineerd persoon kort daarna stierf, wat in dit oudste cohort relatief meer gebeurt dan in de jongere cohorten.)



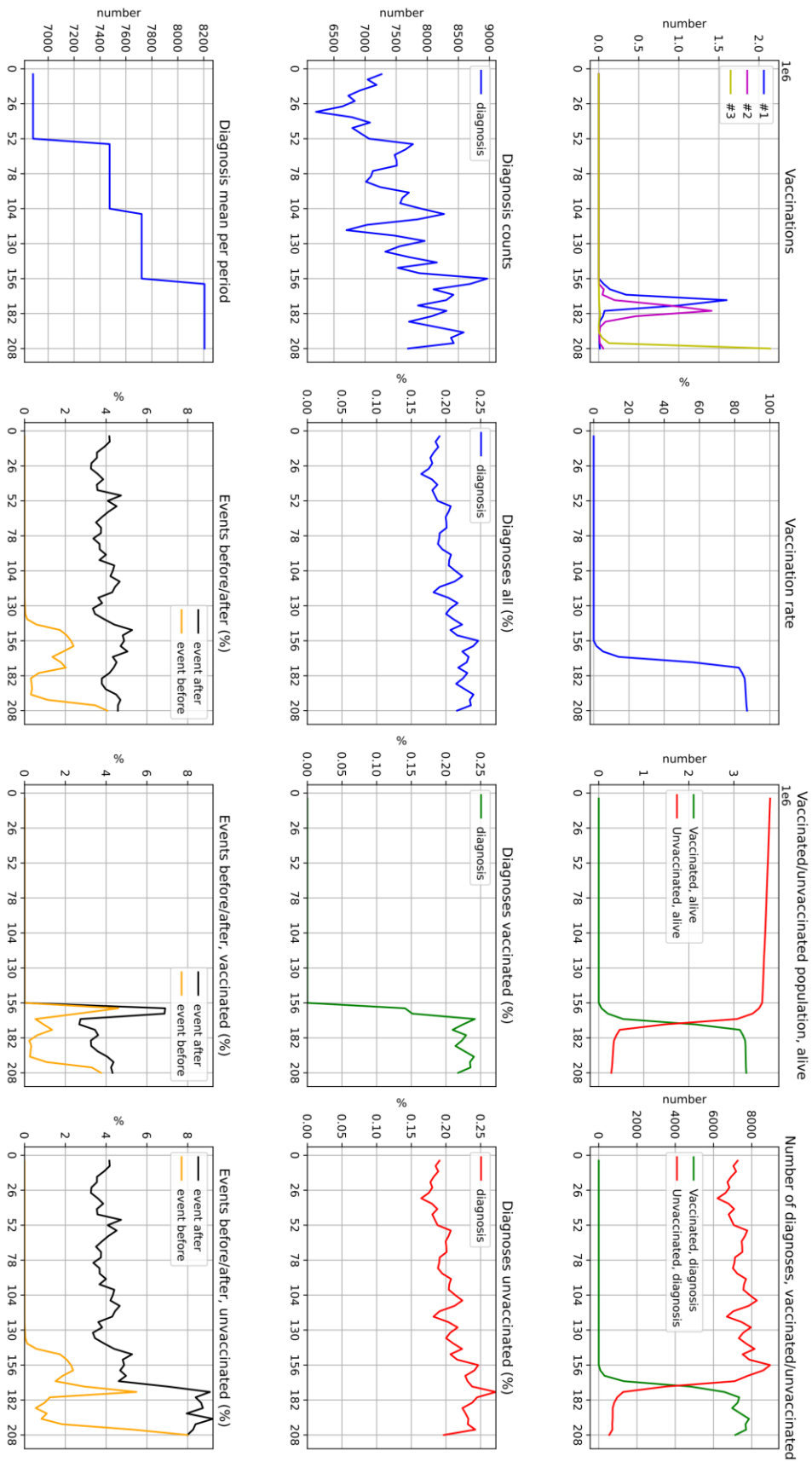
Figuur 68. Per-periode analyse van ongematcht geboortjaar-cohort 1940-1960, diagnoses in de categorie myocarditis, pericarditis, endocarditis, cardiomyopathie.



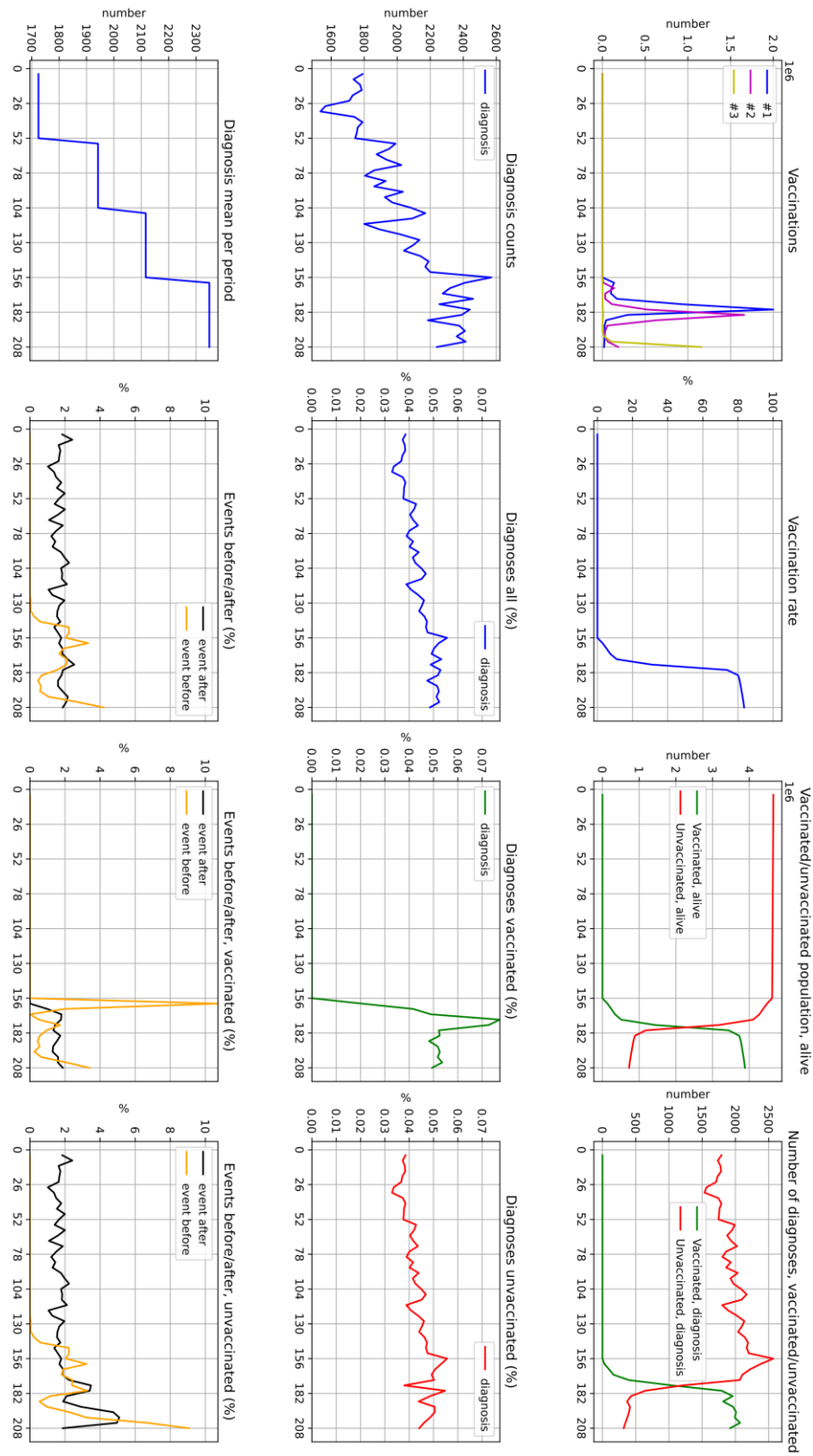
Figuur 69. Per-periode analyse van ongematcht geboortjaar-cohort 1960-1980, diagnoses in de categorie myocarditis, pericarditis, endocarditis, cardiomyopathie.



Figuur 70. Per-periode analyse van ongematcht geboortjaar-cohort 1980-2020, diagnoses in de categorie myocarditis, pericarditis, endocarditis, cardiomyopathie. NB de onderste rij subplots is, i.v.m. lage aantallen, gemaakt o.b.v. 13 weken.

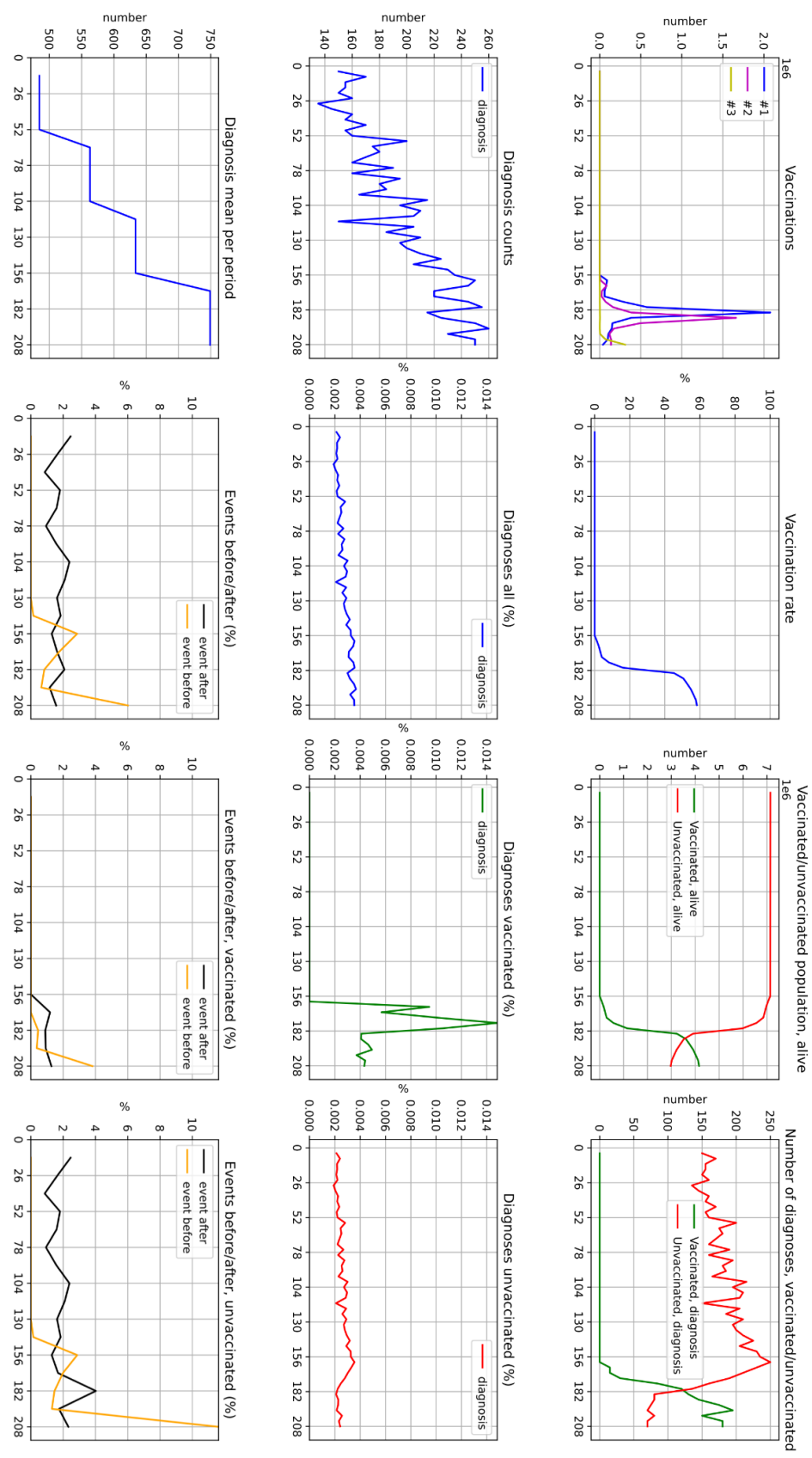


Figuur 71. Per-periode analyse van ongematcht geboortjaar-cohort 1940-1960, diagnoses in de categorie myocardinfact/ hartfalen.



Figuur 72. Per-periode analyse van ongematcht geboortjaar-cohort 1960-1980, diagnoses in de categorie myocardiinfart/ hartfalen.

Age group 1980-2020, myocardinfarct_v0, WLZ-1, RxRisk LevelType -1, WLZ LevelType -1, W4, 2018-2021



Figuur 73. Per-periode analyse van ongematcht geboortjaar-cohort 1980-2020, diagnoses in de categorie myocardinfarct/ hartfalen. NB de onderste rij subplots is, i.v.m. lage aantallen, gemaakt o.b.v. 13 weken.

Voor de jongere groepen, de bins 1960-1980 en 1980-2020, is het beeld nu heel anders: voor die groepen zien we de hoogste pieken in diagnoses met name bij gevaccineerden, en is (daaraan gerelateerd) de algehele verhoging in diagnoses voor een heel groot deel aan de gevaccineerden toe te schrijven en voor een soms even groot of soms kleiner deel (bij de jongste groep) aan ongevaccineerden. Het beeld is wel complex: regelmatig zijn zowel bij gevaccineerden als ongevaccineerden verhogingen in diagnose-prevalentie te zien, vaak in verschillende perioden. En de totale verhoging in diagnoses lijkt vaak een 'optelsom' van verhogingen bij zowel gevaccineerden als ongevaccineerden. Dit kan deels te maken met een combinatie van negatieve en positieve healthy vaccinee effecten, veroorzaakt door verschillende subgroepen met een verschillende kwetsbaarheid (en dus grote heterogeniteit) die op verschillende momenten werden gevaccineerd – zie ook de discussies hierover eerder in dit hoofdstuk. Maar opvallend is dus dat dit effect hier dan duidelijk vaak de andere kant op zou werken, vergeleken met de sterfte-analyses, d.w.z. een verondersteld *negatief* HVE.

De geobserveerde complexe effecten kunnen ook te maken hebben met de gecombineerde effecten van covid-vaccinaties en doorgemaakte infecties. Hiervoor zijn de "*events before*" getallen/subplots potentieel inzicht-gevend, en die ondersteunen dat beeld. Merk op in de grafieken dat, in 2021, pieken in diagnoses vaak gepaard gaan met pieken in percentages "*events before*"; d.w.z. in die gevallen werd de hart-diagnose in relatief veel gevallen (in de 8 weken ervoor) voorafgegaan door een positieve test op een SARS-CoV2 infectie. En dit geldt zowel voor ongevaccineerden als voor gevaccineerden (waarbij we voor deze gevaccineerden in deze analyse geen onderscheid kunnen maken of de infectie vóór de vaccinatie plaatsvond of daarna). Andere pieken in frequentie van diagnoses lijken weer alleen samen te vallen met de pieken van de vaccinatierondes, of kort daarna.

Nogmaals, we moeten dit alles met voorzichtigheid interpreteren omdat de belangrijke confounders van winterseizoenen en virusgolven meespelen en we ook te maken hebben met een inhaalslag in de zorg in 2021. Maar de resultaten suggereren voorzichtig dat zowel infecties met SARS-CoV2 als vaccinaties een mogelijke rol spelen in de causale keten bij deze hartgerelateerde diagnoses. Dit is uiteraard in lijn (zie ook sectie 6.6, en de andere hoofdstukken in het totale rapport) met reeds bekende informatie die laat zien dat zowel een infectie met SARS-CoV2 als covid-vaccinatie een dergelijke causale rol kunnen spelen. Wat betreft de covid-vaccinaties vormen de bevindingen hier dus een veiligheids-signaal, dat ook verder onderzocht dient te worden. Het duidelijkste veiligheids-signaal wat dit betreft vinden we bij "myocardinfarct/hartfalen" voor de jongste groep, 1980-2020, met rond de basisvaccinatie (dosis 1) een sterk verhoogde kans bij dan net gevaccineerde mensen, en met ook in de tweede helft van 2021 een duidelijk verhoogde kans voor de gevaccineerden ten opzichte van ongevaccineerden en ten opzichte van de jaren ervoor (zie Figuur 73).

Net als in de sterfte-analyses vinden we aanwijzingen dat interacties tussen vaccinatie en infectie een mogelijk ongunstige rol kunnen spelen: mogelijk geven een vaccinatie en een infectie in een korte tijdsspanne een extra aanslag op het immuunsysteem en/of het hart, voor een beperkte groep mensen.

De *events after* getallen/subplots geven, zoals eerder beschreven, inzicht in hoe vaak de diagnose relatief kort daarna werd gevolgd door de dood (in de 8 weken na diagnose). Dit geeft opnieuw geen eenduidig beeld. Niet verrassend zijn die percentages hoger voor oudere mensen dan voor jongere mensen; en in het algemeen hoger voor “myocardinfarct/hartfalen” dan voor “myocarditis, pericarditis, endocarditis, cardiomyopathie”. Er is een patroon zichtbaar dat suggereert dat in de tweede helft van 2021, nadat het grootste deel van de verscheidene geboortegroepen gevaccineerd is, de relatief *iets* verhoogde incidentie van hartdiagnoses bij ongevaccineerden gepaard gaat met *aanzienlijk* verhoogde kans op sterven daarna. Dat zou weer kunnen wijzen op een (positief) HVE waarbij relatief ongezonde mensen ongevaccineerd bleven.

Hoofdstuk 7

Betrouwbaarheid van de data¹¹¹

Samenvatting

We hebben in Hoofdstuk 6 gezien dat er de nodige vraagtekens geplaatst moeten worden bij de betrouwbaarheid van de data van het CBS. Tijdens ons onderzoek zijn we op verschillende momenten en in verschillende omgevingen tegen onbetrouwbare data aangelopen, en in dit hoofdstuk geven we hiervan nog enkele voorbeelden: het CIMS, een databestand van het RIVM en data van de EMA. Niet alleen is het vaak onduidelijk wat er nu precies in de verschillende bestanden staat, maar er blijken ook in de tijd dossiers te verdwijnen. We kunnen dat aantonen doordat we in de tijd herhaaldelijk dezelfde dossiers hebben gedownload en dus het temporele verloop hebben kunnen monitoren. We zullen slechts zakelijk verslag doen, en niet speculeren over de vragen hoe en waarom dit kennelijk gebeurt.

Het CIMS register

In het CIMS (COVID-vaccinatie Informatie- en MonitoringsSysteem) register worden sinds 2021 de gegevens van gevaccineerde mensen bijgehouden. Dit systeem wordt beheerd door het RIVM. Niet elke gevaccineerde persoon staat in het CIMS: je moet er toestemming voor geven en niet iedereen doet dat.¹¹²

Het RIVM stelt CIMS beschikbaar voor het CBS en het ECDC.¹¹³ Dat betekent dat er verschillende vindplaatsen van CIMS-gegevens zijn:

1. CIMS-RIVM (de oorspronkelijke database);
2. CIMS-RIVM-BI (de business intelligence omgeving van waaruit m.b.v. queries, rapportages en exportbestanden worden geproduceerd, o.a. aan het ECDC en het CBS);
3. CIMS-CBS-Intern (de CIMS tabel, gepseudonimiseerd, waartoe uitsluitend medewerkers van het CBS toegang hebben);
4. CIMS-CBS-Remote (de CIMS tabel, zoals die ter beschikking wordt gesteld in de Remote Access Omgeving van CBS Microdata Services);
5. CIMS-ECDC (een datastroom richting het ECDC, op basis waarvan het ECDC het aantal gezette vaccinaties publiceert).

¹¹¹ Met bijdrages van Wouter Aukema.

¹¹² [Wekelijkse vaccinatiecijfers per wijk beschikbaar via open data | RIVM](#)

¹¹³ European Center for Disease Prevention www.ecdc.europa.eu

Wij hebben hier vooral te maken met CIMS-RIVM, CIMS-CBS-Intern en CIMS-CBS-Remote: dat zijn de versies van het CIMS waarin respectievelijk het RIVM, het CBS en externe onderzoekers zoals wijzelf werken.

Er is wat onduidelijkheid ontstaan over wie nu wel en niet in het CIMS-register zijn opgenomen. We zullen dat hierna uitleggen. Omdat het CIMS-register natuurlijk belangrijk is voor onderzoek naar effectiviteit en bijwerkingen van de vaccins, is het van groot belang dat de data zelf onomstreden is.

Op 24 mei 2022 berichtte het RIVM dat vaccinaties niet meer meetellen van personen die sindsdien zijn overleden of geëmigreerd, en dat deze dossiers dus uit het CIMS-register gehaald worden. Hier volgt het letterlijke bericht van het RIVM hierover:

“Het RIVM gebruikt vanaf vandaag de bevolkingscijfers van april 2022. Tot nu toe werd gerekend met de bevolkingscijfers van 1 januari 2020. Hiermee was het RIVM consistent met het ECDC¹¹⁴ dat ook de gegevens van die datum gebruikt. Vanaf vandaag worden mensen die wel gevaccineerd waren, maar die zijn overleden of geëmigreerd niet meer meegeteld. Dit geeft een actueler beeld van de vaccinatiegraad in de huidige Nederlandse bevolking. De bevolkingscijfers worden regelmatig geactualiseerd.”¹¹⁵

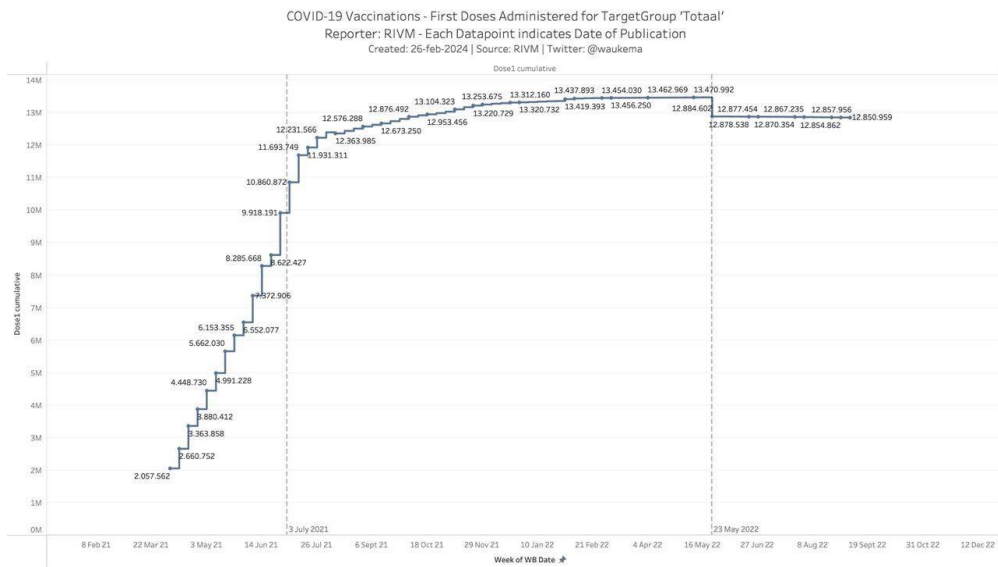
Als het gaat om de actuele vaccinatiegraad van de Nederlandse bevolking, dan is deze ingreep uiteraard adequaat. Wanneer het echter gaat om bijwerkingen van vaccins te onderzoeken, is dat niet verstandig.¹¹⁶

Hoe dan ook, als je het cumulatief aantal eerste vaccinaties zoals het RIVM die rapporteert in de tijd uitzet, dan krijg je Figuur 74.

¹¹⁴ [COVID-19 Vaccine Tracker | European Centre for Disease Prevention and Control \(archive.org\)](https://ecdc.europa.eu/en/covid-19/vaccine-tracker)

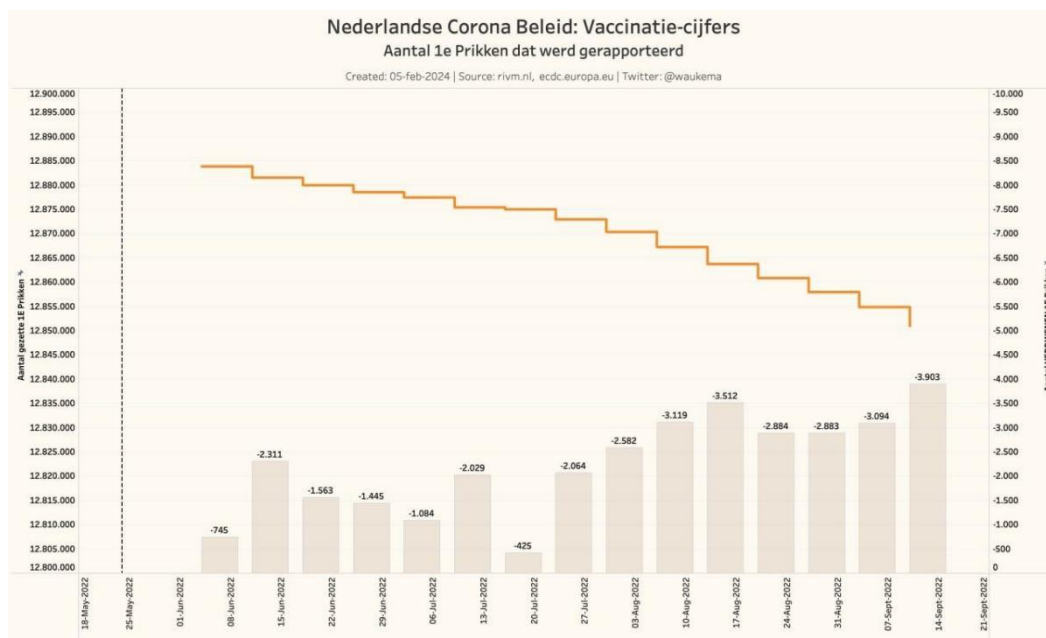
¹¹⁵ [Archief wekelijkse update vaccinatiecijfers 2022 | RIVM \(archive.org\)](https://www.rivm.nl/nieuws/2022/05/24/vaccinatiecijfers-2022)

¹¹⁶ In de CIMS-CBS-Remote dataset staan wel degelijk ook gevaccineerde overledenen, maar daar kwam de vraag op of ze er wel allemaal in staan.



Figuur 74. Cumulatief aantal eerste vaccinaties volgens het RIVM in de tijd.

In de weken na 24 mei 2022 is de wekelijkse verwijdering van records goed te zien, en conform de aankondiging van het RIVM, zie ook Figuur 75.



Figuur 75. Wekelijkse verwijdering van records eerste vaccinaties.

Maar niet alleen het RIVM meldt een afname van het aantal gezette eerste vaccinaties in de tijd, ook het CBS maakt daar impliciet melding van.¹¹⁷ We komen dan op basis van de gegevens tot de volgende tabel:

| datum | Aantal eerste vaccinaties in CIMS |
|-----------------|-----------------------------------|
| 1 januari 2021 | 0 |
| 16 mei 2022 | 13.472.817 |
| 23 mei 2022 | 12.884.602 |
| ... | ... |
| ... | ... |
| 24 januari 2024 | 12.594.932 |

Tabel 3. Aantal eerste vaccinaties in CIMS volgens CBS en RIVM.

De eerste drie rijen komen van het RIVM, de laatste rij van het CBS. Tussen 16 mei 2022 en 24 januari 2024 zijn er dus 877.885 eerste vaccinaties verdwenen.

De verwarring neemt toe als het CBS op 24 januari expliciet vermeldt dat in het CIMS-register overledenen juist wél opgenomen zijn.¹¹⁸

Hier blijft de verwarring niet bij. Het ECDC meldt op haar website over Nederland het volgende (onze vertaling):¹¹⁹

“Doses die zijn toegediend aan mensen die sindsdien overleden of geëmigreerd zijn, worden niet meegeteld in de gerapporteerde doses, dat wil zeggen dat de gegevens van deze personen momenteel (onterecht) worden verwijderd uit historische schattingen van vaccinatievolumes. [...] Dit zal bij de volgende upload worden gecorrigeerd.”

Het ECDC bevestigt dus dat de gegevens van overleden en geëmigreerde personen niet geregistreerd worden. De correctie waarover wordt gesproken, heeft nooit plaatsgevonden.

We concluderen dus dat de cijfers van het RIVM, het CBS en het ECDC allemaal melding maken van vermindering van het aantal gezette eerste vaccinaties in de tijd. Er is echter nog meer dat aan onze verwarring bijdraagt. In de Data Protection Impact Assessment ([DPIA](#)) van het CBS lezen we het volgende op bladzijde 9:¹²⁰

¹¹⁷ <https://www.cbs.nl/nl-nl/maatwerk/2024/11/aantal-personen-in-cims-dataset-januari-2024>.

¹¹⁸ Zie de Excel file op [Aantal personen in CIMS-dataset, januari 2024 | CBS](#).

¹¹⁹ [COVID-19 Vaccine Tracker | European Centre for Disease Prevention and Control \(europa.eu\)](#)

¹²⁰ [pdf \(overheid.nl\)](#)

“Het CBS ontvangt van het RIVM het zogenaamde ‘CBS-vaccinatiebestand’. Dit bestaat uit een aantal persoonsgegevens die uit de BI-CIMS¹²¹ dataset zijn gefilterd. Het betreft:

- BSN nummer;
- geslacht;
- geboortjaar;
- vaccinnaam;
- vaccinatie datum;
- vaccinatiebatch;
- toedienende instantie (GGD/huisarts/ziekenhuis).

Het CBS vaccinatiebestand bestrijkt in principe de gegevens van alle personen die deel uitmaken van de BI-CIMS dataset. Er is echter een aantal categorieën gevaccineerden die niet in het CBS vaccinatiebestand worden opgenomen. Zij worden uit de BI-CIMS dataset gefilterd en worden dus niet meegenomen in de onderzoeken. Dit zijn:

- Personen waarvan het BSN-nummer niet is geverifieerd bij de Basis Registratie Personen (BRP).
- Personen met alleen een Zorgnummer. Dit zijn voornamelijk asielzoekers die nog niet in de BRP zijn ingeschreven. Doorgaans worden ze na verloop van tijd ingeschreven in de BRP en ontvangen ze een BSN. In dat geval worden deze personen meegenomen in de volgende aanlevering.
- Personen waarbij geen vaccinaties zijn geregistreerd.
- *Personen die zijn overleden of naar het buitenland verhuisd.*¹²²
- Personen met de status ‘vervallen’.
- Personen die twee persoonslijsten hadden waarvan er één is komen te vervallen.
- Personen die gebruik hebben gemaakt van hun recht op vergetelheid.”

Dit gaf allemaal uiteraard de nodige onrust, maar minister Kuipers beweerde dat het een misverstand was. In antwoord op een Kamervraag schreef hij het volgende:¹²³

“In de beantwoording wordt aangegeven dat er een onjuistheid in de DPIA is gesloten, waardoor het lijkt of de hiervoor genoemde groepen niet in het onderzoek meegenomen kunnen worden. Dit blijkt echter niet het geval te zijn. [...] Het CBS en het RIVM hebben aangegeven deze passage in de DPIA aan te zullen passen.”

¹²¹ Dat is de CIMS-RIVM-BI versie van het bestand.

¹²² Onze nadruk.

¹²³ [Antwoord op vragen van het lid Van Houwelingen over het Wob-besluit Data Protection Impact Assessment \(DPIA\) | Tweede Kamer der Staten-Generaal](#)

Die aanpassing heeft echter nooit plaatsgevonden. Ruben van Gaalen (CBS) twitterde dat dit niet nodig was.¹²⁴

Tenslotte is er een wat merkwaardige passage in de verantwoording van het coronadashboard van de overheid:¹²⁵

“De GGD heeft geannuleerde of *mislukte vaccinaties* uit de data verwijderd. Ook heeft de GGD correcties doorgevoerd bij prikken die met verschillende type vaccins zijn gezet. Ongeveer 160.000 prikken zijn uit de dataset verwijderd. In de verbeterde dataset zijn de cijfers tot 9 augustus 2021 verwerkt. Dit is op 10 augustus 2021 op het dashboard bijgewerkt.”

Wat is een “mislukte vaccinatie”? We kwamen die al eerder tegen in Hoofdstuk 3 en Hoofdstuk 6. We herhalen het antwoord:¹²⁶

“If a medicinal product is being used in accordance with its authorisation to prevent or treat COVID-19 infection and a lack of therapeutic efficacy is reported with no associated suspected adverse reaction, then, because COVID-19 is a potentially life-threatening disease, this should be submitted within 15 days to EudraVigilance as an ICSR (see guidance further down for adding MedDRA LLT ‘Vaccination failure’ in the ICH E2B ‘Reaction(s)/Event(s)’ section of the ICSR).”

Met andere woorden, een vaccinatie is mislukt als de gevaccineerde persoon toch COVID-19 oploopt na vaccinatie. Het is ons niet duidelijk geworden of de GGD deze mislukte vaccinaties verwijdert.

Het lijkt er al met al op dat de rapportage van het aantal gezette eerste vaccinaties niet betrouwbaar is. We vinden hiervoor aanwijzingen bij het RIVM, het CBS, de ECDC en op het coronadashboard. Het is ons ook niet duidelijk of de databases CIMS-CBS-Intern en CIMSD-CBS-Remote exact overeenkomen en indien niet waarom. Dat dit een ongewenste situatie is mag duidelijk zijn.

De EMA

Er is ook nog een hele andere reden waarom wij vermoeden dat er sprake is van een serieuze onderrapportage. We verwijzen naar Figuur 76. We zien daar het volgende. De EMA registreert bijwerkingen van alle vaccins. In deze figuur gaat het exclusief om het Pfizer

¹²⁴ <https://t.co/Uws53nJskU> / X (twitter.com) [Ruben van Gaalen on X: "Vwb de DPIA; in deze fase vh aanlevertraject zouden overledenen idd niet in de dataset zitten. Deze zijn in de leveringen aan RA onderzoekers WEL meegenomen. Is niet nodig geweest nieuwe DPIA op te stellen: gegevens vallen overledenen niet onder AVG. 4/4 https://t.co/Uws53nJskU" / X \(twitter.com\)](#)

¹²⁵ [Cijferverantwoording | Coronadashboard | Rijksoverheid.nl \(archive.org\)](#) (italics toegevoegd)

¹²⁶ [Detailed guidance on ICSRs in the context of COVID-19 - Revision 3 \(europa.eu\)](#), bladzijde 2.

Covid-19 vaccin, en bijwerkingen met fatale afloop: sterfte dus. Het gaat om cijfers over heel Europa. Deze data worden continu geüpdatet, waarbij eerdere gegevens verwijderd worden. Om toch een vergelijking mogelijk te maken hebben wij deze data gedurende lange tijd elke week gedownload. Daarbij hebben we gezien dat er structureel meldingen verdwijnen. In de figuur correspondeert de rode lijn met de gegevens van de EMA op 28 augustus 2022, en de blauwe lijn met de bijwerkingen zonder dat er dossiers verdwijnen. Andere Covid-19 vaccins laten eenzelfde beeld zien.

Waarom dit gebeurt kunnen wij niet weten. Maar deze observaties maken wel dat we voorzichtig moeten zijn met de cijfers die ons worden aangeleverd.

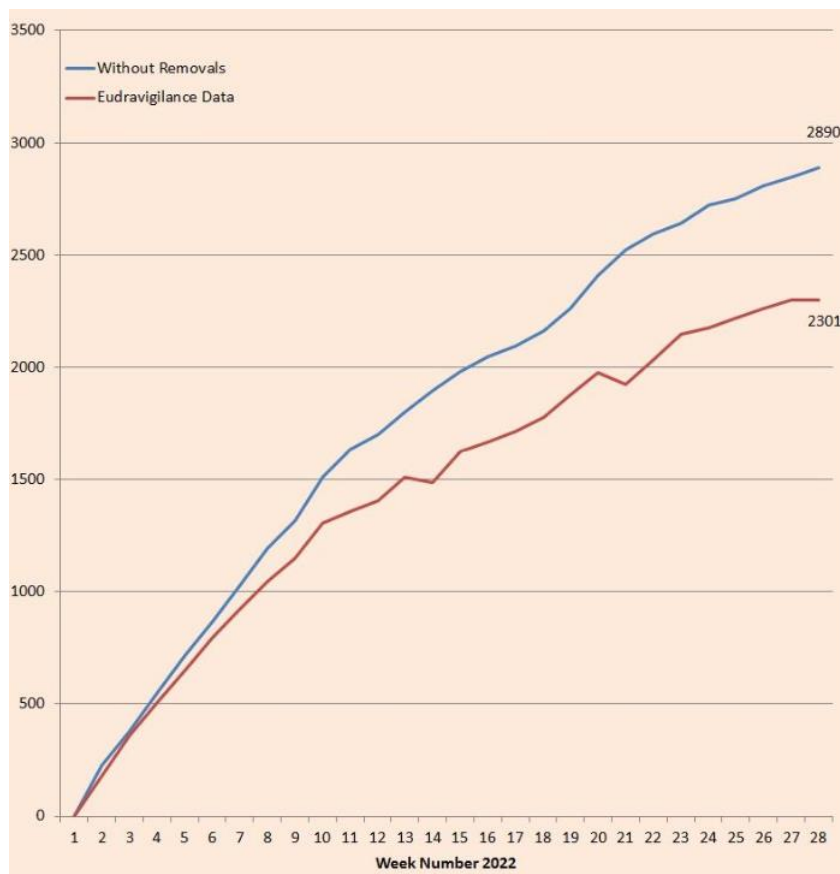
Het RIVM

We maken tenslotte melding van nog een ander voorval van onvolledige data van de Nederlandse overheid.

In het voorjaar van 2024 ontving De Groene Rekenkamer na een WOB-verzoek een dataset van het RIVM, die later ook online werd gezet.¹²⁷ [Deze dataset](#) bevat records van alle mensen die tussen januari 2021 en januari 2024 zowel zijn gevaccineerd als zijn overleden. Per persoon (uiteraard geanonimiseerd) zijn geboorte- en sterftemaand gegeven, als ook de momenten waarop deze persoon zijn/haar vaccinatie(s) heeft ontvangen. Er staan ruim 400.000 records in de dataset.

Echter, de dataset kan niet helemaal correct zijn: er staat namelijk geen enkele vaccinatie in na april 2022. Waarom dat zo is, kunnen wij niet weten – wellicht heeft het te maken met de precieze vorm en moment van het WOB-verzoek. Maar omdat er wel degelijk na april 2022 gevaccineerd is, weten we zeker dat de dataset niet compleet en daarmee slechts zeer beperkt bruikbaar is.

¹²⁷ Zie de github pagina van dit project. Op 17 juli 2024 publiceerde het ministerie van VWS uiteindelijk ook een pdf-versie: [Herziene beslissing op bezwaar op woo-besluit aangaande een dataset met daarin van alle in Nederland overleden personen het aantal dagen tussen covid-19 vaccinatie en de datum van overlijden en een dataset met covid-19 ziekenhuisopnamen volgens de GGD | OpenVWS \(minvws.nl\)](#). Of deze versie identiek is aan de eerdere versie hebben we niet kunnen nagaan.



[Figuur 76](#). Pfizer safety report Europa. Bron: adrreports.eu.

Wij weten niet waarom de dataset niet compleet is. Toch hebben we geprobeerd om te zien of deze dataset nog nuttige informatie bevat. Als we er vanuit gaan dat de vaccinaties in het bestand tot april 2022 correct zijn geregistreerd, dan kunnen we onderzoeken wat volgens deze dataset het effect van de eerste vaccinatie is geweest, aan de hand van deze dataset. Immers, na april 2022 werden er vrijwel geen eerste vaccinaties meer uitgevoerd.

Via het ECDC krijgen we informatie over het aantal gezette vaccinaties per leeftijdscategorie; een van de categorieën die het ECDC hanteert is 80+. Dat is de reden dat we in de RIVM-dataset ook naar dat cohort hebben gekeken. Er zijn in de RIVM-dataset 3234 personen van 80+ die binnen één week na hun eerste vaccinatie overleden. Het totale aantal eerste vaccinaties in dit cohort is volgens het ECDC 885.325. Dat komt neer op een sterftekans van ongeveer 0,0037 voor een 80-plusser binnen één week na de eerste vaccinatie.

De globale sterftekans per week voor een 80-plusser wisselt enigszins per seizoen, maar schommelt rond de 0,002 per week.¹²⁸ Aangezien de eerste vaccinaties van 80-plussers in het voorjaar plaatsvonden, zal de werkelijke 'normale' sterftekans niet groter zijn geweest

¹²⁸ www.cbs.nl

dan dit getal. De conclusie is dat de sterfte na een eerste vaccinatie beduidend hoger is dan normaal het geval zou zijn geweest. Dat lijkt in lijn met al onze andere bevindingen.

Hoofdstuk 8

Medische overwegingen¹²⁹

Samenvatting

De verschillende vaccins tegen Covid-19, meer specifiek de mRNA-vaccins van Moderna en Pfizer en de vectorvaccins van AstraZeneca en Janssen, waren gebaseerd op technieken die tot dan toe nooit op grote schaal als vaccin waren toegepast. Dientengevolge waren de effectiviteit en veiligheid op de middellange en langetermijn grotendeels onbekend. Nu, ruim drie-en-een-half jaar na de introductie, worden deze vaccins geassocieerd met een breed spectrum aan bijwerkingen. Omdat we sinds kort na start van de vaccinatie campagne onbegrepen oversterfte hebben, persisteren er vragen over een relatie tussen die twee. Een aantal van de bijwerkingen van vaccinatie zijn zo ernstig dat ze in theorie een bijdrage zouden kunnen leveren aan de oversterfte. De meest bekende zijn wellicht hartspierontsteking en de ontsteking van het hartzakje, maar de vaccins zijn ook geassocieerd met verschillende ontstekingsziekten en met het ontstaan van bloedstolsels. De beschikbare wetenschappelijke literatuur - met name pathologie- en obductiestudies - laat wel zien dat de vaccins in een zeker aantal gevallen overlijden tot gevolg kunnen hebben. Helaas zijn dit soort onderzoeken (vaak case reports en case series) niet in staat om een betrouwbare uitspraak te doen over hoe vaak een dodelijke bijwerking voorkomt. Daarnaast wordt steeds duidelijker dat vaccins niet alleen bescherming bieden tegen de ziekte waartegen gevaccineerd wordt, maar ook niet-specifieke effecten kunnen hebben op het immuunsysteem, die zowel positief als negatief kunnen zijn. Al met al is de conclusie gerechtvaardigd dat vaccins niet enkel gunstige effecten hebben, maar terdege ook bijwerkingen met zich meebrengen. Zoals bij elke medische handeling dienen de potentiële voordelen tegen de mogelijke risico's afgewogen te worden, die kunnen verschillen per leeftijd, geslacht of medische voorgeschiedenis. Om een zorgvuldige afweging te maken zijn ander soort studies nodig. Passieve signalering van bijwerkingen en observationele studies zijn geassocieerd met verschillende biases, zoals onderrapportage en healthy vaccinee bias, respectievelijk. Daarom pleiten wij – zoals vele anderen – voor langere en grotere klinische onderzoeken die vaccins toetsen op all-cause mortality of totale ernstige gezondheidsklachten. Waar deze niet mogelijk zijn, zouden cluster-gerandomiseerde implementatie studies een oplossing bieden.

¹²⁹ Het onderzoek in dit hoofdstuk is voornamelijk uitgevoerd door Jan Bonte, arts en dr. Jona Walk, arts.

Inleiding

Begin 2021 kregen de mRNA-vaccins van Pfizer (Comirnaty) en Moderna (Spikevax) alsmede de vector-vaccins AstraZeneca (Vaxzevria) en Janssen (Jcovden) tegen Covid-19 een Conditional Marketing Authorization van de European Medicines Agency.^{130 131} Het was op dat moment een voorwaardelijke toelating, omdat nog vele vragen onbeantwoord waren. De vaccins van Pfizer en Moderna zijn gebaseerd op mRNA verpakt in een lipide nanopartikel (LNP). Dit mRNA-platform zelf was niet nieuw, maar er was tot dan toe nog nooit eerder een medicijn of vaccin, gebaseerd op dit platform, toegelaten tot de markt.¹³² Sinds de introductie van deze vaccins in Nederland wordt onverwacht oversterfte gezien en dit leidde tot de vraag of er een relatie is tussen oversterfte en toediening van de vaccins.

Uit de beschikbare gerandomiseerde studies is niet duidelijk geworden welk effect de mRNA-vaccins op de totale sterfte hebben gehad. De duur van deze studies was te klein en bovendien was het aantal deelnemers te laag om dit betrouwbaar te kunnen meten. Een meta-analyse - waar meerdere losse onderzoeken samengevoegd worden en opnieuw worden geanalyseerd - liet zien dat de Adenovirus-vector vaccins (van AstraZeneca en Janssen) de totale sterfte verminderen, maar dat was niet het geval voor de mRNA-vaccins. Maar omdat het om een meta-analyse van de oorspronkelijke registratie-trials met een korte looptijd gaat, geeft ook dit geen duidelijkheid over het effect op sterfte op de middellange en langere termijn verkregen.¹³³

De vaccins tegen Covid-19 zouden de oversterfte op verschillende manieren kunnen beïnvloeden. Zij kunnen de totale sterfte verminderen als ze voorkomen dat mensen overlijden aan Covid-19 of bescherming bieden tegen eventuele schadelijke langetermijneffecten van een infectie met SARS-CoV-2. Daarnaast kunnen vaccins soms positieve effecten hebben op het afweersysteem, waardoor ze bredere gezondheidsvoordelen bieden.

Vaccins tegen Covid-19 kunnen de totale sterfte ook verhogen indien er dodelijke bijwerkingen optreden of als ze de kans op overlijden op de midden- of lange termijn verhogen door het veroorzaken van ziekte of schade anderszins. Vaccins kunnen ook functies van delen van het afweersysteem nadelig beïnvloeden, waardoor iemand na vaccinatie mogelijk vatbaarder is voor andere infecties. De meeste studies die bijwerkingen van vaccinatie beschrijven, zijn niet in staat om in te schatten hoe vaak zo'n bijwerking precies voorkomt. Informatie uit dergelijke onderzoeken kan daarom op zichzelf niet worden gebruikt om een goede risicoanalyse uit te voeren en zorgvuldig de kosten en baten van vaccinatie tegen elkaar af te wegen. Dit hoofdstuk bevat een samenvatting van wat in onze ogen de belangrijkste bijwerkingen zijn van de mRNA vaccins.

¹³⁰ Assessment report Comirnaty. Procedure No. EMEA/H/C/005735/0000 . European Medicines Agency, 19 February 2021.

¹³¹ Assessment report COVID-19 Vaccine Moderna. Procedure No. EMEA/H/C/005791/0000. European Medicines Agency, 11 March 2021.

¹³² Pardi N, Hogan MJ, Porter FW, Weissman D. mRNA vaccines - a new era in vaccinology. *Nat Rev Drug Discov.* 2018;17(4):261-279. doi:10.1038/nrd.2017.243

¹³³ Stabell Benn C. et al, Randomized clinical trials of COVID-19 vaccines: Do adenovirus-vector vaccines have beneficial non-specific effects? *iScience.* 26, 106733, May 19, 2023. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2023.106733>

Rapportage van onverwachte, ernstige aandoeningen na vaccinatie

Voorwaardelijke goedkeuring van de vaccins volgde na relatief korte fase-3 studies - kort van duur ten opzichte van studies die voorafgingen aan de goedkeuring van eerdere vaccins. Deze fase-3 studies waren vanwege hun opzet in ieder geval niet in staat om bijwerkingen te signaleren die in minder dan 1 op 10.000 personen voorkomen of waarvan de schade pas op de midden- of lange termijn zichtbaar wordt. Na de introductie van de Covid-19 vaccins volgden vele rapportages van aandoeningen na vaccinatie die niet waren gesignaleerd tijdens de fase-3 studies. Op populatieniveau blijkt dat er een verhoogde kans is op de aandoening myocarditis/pericarditis (hartspierontsteking en ontsteking van het hartzakje), vooral bij jongens en mannen in de leeftijd van 12 t/m 30 jaar.¹³⁴ Verder zijn er aanwijzingen gevonden voor een associatie van vaccinatie tegen Covid-19 met menstruatiestoornissen¹³⁵ en vaatafsluitingen in het netvlies van het oog, met als gevolg een partiële of gehele blindheid.¹³⁶ Maar ook op het niveau van case-reports en case-series zijn er goed gedocumenteerde gevallen waarbij andere organen aangedaan zijn. Zo werd een geval van een ernstige en dodelijke ontsteking van de hersenen beschreven,¹³⁷ en verder een patiënt met een ernstige polymyositis (gegeneraliseerde spierontsteking),¹³⁸ een casus met een ernstige ontsteking van de lever¹³⁹ en een geval van een ernstig recidief van een herpes zoster (gordelroos) gedocumenteerd. In deze casussen wordt spike-eiwit of mRNA afkomstig van het vaccin gevonden in de aangedane organen en wordt zeer waarschijnlijk gemaakt dat vaccinatie de oorzaak van de ziekte was. Verder zijn schildklierafwijkingen,¹⁴⁰ nieraandoeningen,¹⁴¹ en een scala aan huidafwijkingen¹⁴² beschreven na vaccinatie. Een

¹³⁴ Karlstad Ø, Hovi P, Husby A, et al. SARS-CoV-2 Vaccination and Myocarditis in a Nordic Cohort Study of 23 Million Residents. *JAMA Cardiol.* 2022;7(6):600-612. doi:10.1001/jamacardio.2022.0583

¹³⁵ Al Kadri HM, Al Sudairy AA, Alangari AS, Al Khateeb BF, El-Metwally AA. COVID-19 vaccination and menstrual disorders among women: Findings from a meta-analysis study. *J Infect Public Health.* 2023;16(5):697-704. doi:10.1016/j.jiph.2023.02.019

¹³⁶ Li JX, Wang YH, Bair H, et al. Risk assessment of retinal vascular occlusion after COVID-19 vaccination. *NPJ Vaccines.* 2023;8(1):64. Published 2023 May 2. doi:10.1038/s41541-023-00661-7

¹³⁷ Mörz M. A Case Report: Multifocal Necrotizing Encephalitis and Myocarditis after BNT162b2 mRNA Vaccination against COVID-19. *Vaccines (Basel).* 2022;10(10):1651. Published 2022 Oct 1. doi:10.3390/vaccines10101651

¹³⁸ Magen E, Mukherjee S, Bhattacharya M, et al. Clinical and Molecular Characterization of a Rare Case of BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine-Associated Myositis. *Vaccines (Basel).* 2022;10(7):1135. Published 2022 Jul 16. doi:10.3390/vaccines10071135

¹³⁹ Nyein CM, Liew ZHS, Leow WQ, Yeong PSJ, Ho GH. Severe de novo liver injury after Moderna vaccination - not always autoimmune hepatitis. *J Hepatol.* 2022;77(2):556-558. doi:10.1016/j.jhep.2022.03.041.

¹⁴⁰ Şendur SN, Oğuz SH, Ünlütürk U. COVID-19 vaccination and thyroiditis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2023;37(4):101759. doi:10.1016/j.beem.2023.101759

¹⁴¹ Fenoglio R, Lalloni S, Marchisio M, et al. New Onset Biopsy-Proven Nephropathies after COVID Vaccination. *Am J Nephrol.* 2022;53(4):325-330. doi:10.1159/000523962

¹⁴² Gambichler T, Boms S, Susok L, et al. Cutaneous findings following COVID-19 vaccination: review of world literature and own experience. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2022;36(2):172-180. doi:10.1111/jdv.17744

groot deel van die afwijkingen ontstaan als gevolg van auto-immuun fenomenen, waarbij het immuunsysteem zich tegen eigen weefsels en organen keert.^{143 144}

Gelukkelijk zijn vele van deze bijwerkingen voorbijgaand van aard, niet dodelijk en goed behandelbaar. Echter, een aantal van deze mogelijke complicaties van vaccinatie achten wij van belang voor de analyse omdat ze kunnen leiden tot sterfte. Deze worden hierna in meer detail besproken. Omdat de mRNA vaccins veruit het meeste zijn gebruikt in Nederland, ligt de nadruk van onze analyse op bijwerkingen van deze vaccinaties. Het is belangrijk hierbij mee te nemen dat de relatie tussen vaccinatie en overlijden vaak moeilijk met zekerheid kan worden gesteld, maar wij zullen proberen om dit zo goed mogelijk te ordenen.

Kwetsbare ouderen

In de medische literatuur wordt het fenomeen van de kwetsbare oudere ook wel aangeduid met de term 'frailty', hetgeen eigenlijk een algemene term is om het profiel te schetsen van mensen die in de laatste fase van hun leven aanbeland zijn, omdat hun fysiologische reserves zeer beperkt of zelfs uitgeput zijn. Dit 'syndroom' bestaat uit een combinatie van minstens drie van de volgende vijf kenmerken: spierzwakte, traagheid, uitputting, een onvermogen om zich in te spannen en ongewild gewichtsverlies.¹⁴⁵ De meeste van deze mensen hebben meerdere chronische onderliggende aandoeningen die bijdragen aan hun kwetsbaarheid. Het hoeft geen betoog dat het overgrote deel van de verpleeghuisbewoners ruim aan deze criteria voor 'frailty' voldoen, en een deel van de mensen die afhankelijk zijn van dagelijkse thuiszorg ook. Het centrale kenmerk van deze groep is dat ze niet meer het vermogen hebben om psychische en somatische stressoren te verwerken die gezonde mensen zonder problemen weerstaan.

Van beide mRNA-vaccins werd uit de registratietrials duidelijk dat ze een forse systemische reactie (met klachten zoals koorts, spierpijn, rillingen, vermoeidheid en hoofdpijn) kunnen veroorzaken. Bij de eerste dosis wordt deze reactie toegeschreven aan de inflammatoire eigenschappen van het nanodeeltje waarin het mRNA verpakt is.^{146 147 148} Deze reactie is na de tweede en boosterprik veel meer uitgesproken dan na de eerste, en dat wordt waarschijnlijk veroorzaakt doordat de specifieke immuunrespons, die na de eerste prik is opgewekt, verder versterkt wordt. Hoewel studies suggereren dat bijwerkingen van vaccinatie minder heftig zijn bij mensen ouder dan 70 jaar, komen hevige klachten wel

¹⁴³ Guo M, Liu X, Chen X, Li Q. Insights into new-onset autoimmune diseases after COVID-19 vaccination. *Autoimmun Rev.* 2023;22(7):103340. doi:10.1016/j.autrev.2023.103340

¹⁴⁴ Mohseni Afshar Z, Tavakoli Pirzaman A, Liang JJ, et al. Do we miss rare adverse events induced by COVID-19 vaccination?. *Front Med (Lausanne).* 2022;9:933914. Published 2022 Oct 10. doi:10.3389/fmed.2022.933914

¹⁴⁵ Chen X, Mao G, Leng SX. Frailty syndrome: an overview. *Clin Interv Aging.* 2014 Mar 19;9:433-41. doi: 10.2147/CIA.S45300. PMID: 24672230; PMCID: PMC3964027.

¹⁴⁶ Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med.* 2020;383(27):2603-2615. doi:10.1056/NEJMoa2034577

¹⁴⁷ Baden LR, El Sahly HM, Essink B, et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med.* 2021;384(5):403-416. doi:10.1056/NEJMoa2035389

¹⁴⁸ Bakos T, Mészáros T, Kozma GT, et al. mRNA-LNP COVID-19 Vaccine Lipids Induce Complement Activation and Production of Proinflammatory Cytokines: Mechanisms, Effects of Complement Inhibitors, and Relevance to Adverse Reactions. *Int J Mol Sci.* 2024;25(7):3595. Published 2024 Mar 22. doi:10.3390/ijms25073595

voor.¹⁴⁹ Het zou kunnen dat, net zoals wanneer zij een virale infectie oplopen, dit voor een deel van deze zeer kwetsbare mensen het laatste zetje is dat ze niet meer aan kunnen en daardoor komen te overlijden. Het gaat dan om mensen met een relatief grote kans om in de komende weken of maanden sowieso te sterven, waarbij de vaccinatie het moment van overlijden met enkele weken tot maanden vervroegd heeft. Dit zou zich in theorie uiten als een piek in sterfte kort na vaccinatie, en zou dan gevolgd moeten worden door een daling tot onder het normale niveau van sterfte.

Heftige ontstekingsreacties en auto-immuun ziekten na vaccinatie

Er zijn ook case-reports van volledig of relatief gezonde personen die zeer kort (uren tot dagen) na vaccinatie ziek werden of zijn overleden als gevolg van ernstige en gegeneraliseerde ontstekingsreacties.^{150 151 152 153} In een aantal gevallen leek het beeld op de zogeheten 'cytokine storm' - meestal gezien als een heftige reactie op een bacterie of virus - maar bij deze patiënten werd geen infectie gevonden. Een andere casus presenteerde met 'acute respiratory distress syndrome' (ARDS), een ontstekingsreactie die vaak wordt gezien bij infectie of chemische beschadiging van de longen. Na obductie werd in deze gevallen door de patholoog of onderzoekers gesteld dat vaccinatie tegen Covid-19 waarschijnlijk de oorzaak was, al viel dit niet met zekerheid te zeggen, omdat we weten dat onderliggende infecties ook kunnen worden gemist. Een series obducties in Thailand toonde dat een hoog percentage van mensen die plotseling en onbegrepen overleden na vaccinatie, drager waren van een mutatie in het SCN5A-gen, wat hen aanleg zou geven voor het Brugada syndroom, een levensbedreigende hartritmestoornis bij koorts.¹⁵⁴ Op basis van deze publicaties kan geen inschatting worden gemaakt van hoe vaak dit voorkomt. Daarnaast moet men nog rekening houden met mogelijke onderrapportage wanneer de link met vaccinatie niet wordt gelegd omdat de presentatie zo sterk lijkt op een ernstige infectie. In een analyse naar totale sterfte zouden ook dit soort gevallen zich uiten als een piek in sterfte binnen twee weken na vaccinatie.

Auto-immuunziekten zijn ziektes waarbij het afweersysteem ontregeld wordt en 'per ongeluk' de cellen van het eigen lichaam aanvalt. Er is nog veel onbekend over hoe deze ziektes ontstaan. Waarschijnlijk speelt aanleg een rol, soms in combinatie met een uitlokkende factor zoals een infectie of een vaccinatie. Eerste presentaties of reactivaties van

¹⁴⁹ Munro et al. Safety and immunogenicity of seven COVID-19 vaccines as a third dose (booster) following two doses of ChAdOx1 nCov-19 or BNT162b2 in the UK (COV-BOOST): a blinded, multicentre, randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet*. 2021 Dec 18;398(10318):2258-2276. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02717-3

¹⁵⁰ Choi et al. Fatal Systemic Capillary Leak Syndrome after SARS-CoV-2 Vaccination in Patient with Multiple Myeloma. *Emerg Infect Dis*. 2021 Nov;27(11):2973-2975. doi: 10.3201/eid2711.211723

¹⁵¹ Nushida et al. A fatal case of multi-organ inflammation following Covid-19 vaccination. *Leg Med (Tokyo)* 2023 Mar 20;63:102244. doi:10.1016/j.legalmed.2023.102244.

¹⁵² Murata et al. Four cases of cytokine storm after Covid-19 vaccination: case report. *Front Immunol*. 2022 Aug 15;13:967226. doi: 10.3389/fimmu.2022.967226

¹⁵³ Yoshimura et al. An autopsy case of Covid-19 like acute respiratory distress syndrome after mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccination. *Int J Infect Dis*. 2022 Aug;121:98-101. doi: 10.1016/j.ijid.2022.04.057

¹⁵⁴ Ittiwut et al. Genetic basis of sudden death after Covid-19 vaccination in Thailand. *Heart Rhythm*. 2022 Nov;19(11):1874-1879. doi: 10.1016/j.hrthm.2022.07.019

auto-immuunziekten zijn bijvoorbeeld beschreven na Covid-19.¹⁵⁵ Ook vaccinatie tegen Covid-19 is geassocieerd met het ontstaan van auto-immuunziekten. De meeste onderzoeken overwegen een verband tussen vaccinatie en het ontstaan van de ziekte als de eerste klachten binnen een maand na vaccinatie optreden. In ernstige gevallen leiden deze ziekten tot sterfte kort na presentatie.^{156 157} Echter, meestal leiden deze ziekten niet direct tot overlijden, maar vergroten ze het risico op vervroegde sterfte op de midden- maar vooral lange termijn. Dit maakt het lastig om de rol van deze aandoeningen in een studie naar sterfte ten gevolge van Covid-19 vaccins te bepalen.

Veel auto-immuunziekten zijn mild van aard, maar anderen gaan gepaard met ernstige klachten, blijvende schade of de noodzaak tot langdurige behandeling met medicijnen die het afweersysteem als geheel onderdrukken. Deze laatste groep auto-immuunziekten kan dan ook tot vervroegde sterfte leiden. Voorbeelden van ernstige auto-immuunziekten die ontstonden na vaccinatie tegen Covid-19 zijn systemic lupus erythematosus (SLE),^{158 159} reumatoïde artritis,¹⁶⁰ myositis¹⁶¹ en verschillende vormen van vasculitis - een ontsteking van de bloedvaten - zoals IgA vasculitis,^{162 163} ANCA-vasculitis,^{164 165} hypocomplementemec urticarial vasculitis (HUVS),¹⁶⁶ polyarteritis nodosa (PAN)¹⁶⁷ en giant cell arteritis¹⁶⁸. De meeste data over deze aandoeningen komen uit case reports en case series - waarin een individueel geval of een reeks patiënten wordt beschreven. Uit dit soort publicaties valt helaas niet op te maken hoe vaak de ziekte voorkomt na vaccinatie.

¹⁵⁵ Systemic lupus erythematosus manifestation following COVID-19: a case report. Zamani B, Moeini Taba SM, Shayestehpour M. *J Med Case Rep.* 2021;15:29

¹⁵⁶ Mörz M. A Case Report: Multifocal Necrotizing Encephalitis and Myocarditis after BNT162b2 mRNA Vaccination against COVID-19. *Vaccines (Basel).* 2022;10(10):1651. Published 2022 Oct 1. doi:10.3390/vaccines10101651

¹⁵⁷ Kiamori et al. Histopathologically TMA-like distribution of multiple organ thromboses following the initial dose of BNT162b2 mRNA vaccine: an autopsy case report. *Thromb J.* 2022 Oct 6;20(1):61. doi: 10.1186/s12959-022-00418-7

¹⁵⁸ Kaur et al. COVID-19 Vaccination as a Potential Trigger for New-Onset Systemic Lupus Erythematosus. *Cureus* 14(2): e21917. DOI 10.7759/cureus.21917

¹⁵⁹ Sagy et al. New-onset systemic lupus erythematosus following BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine: a case series and literature review. *Rheumatol Int.* 2022 Dec;42(12):2261-2266. doi: 10.1007/s00296-022-05203-3.

¹⁶⁰ Akkuzu et al. Inflammatory rheumatic diseases developed after COVID-19 vaccination: presentation of a case series and review of the literature. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2023 Mar;27(5):2143-2151

¹⁶¹ Magen E, Mukherjee S, Bhattacharya M, et al. Clinical and Molecular Characterization of a Rare Case of BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine-Associated Myositis. *Vaccines (Basel).* 2022;10(7):1135. Published 2022 Jul 16. doi:10.3390/vaccines10071135

¹⁶² Lee and Yoo. Henoch-Schönlein purpura following mRNA COVID-19 vaccination: a case report. *Clin Exp Vaccine Res.* 2024 Apr;13(2):166-170.

¹⁶³ Cho et al. IgA vasculitis presenting as nephrotic syndrome following COVID-19 vaccination: a case report. *BMC Nephrol.* 2022 Dec 15;23(1):403. doi: 10.1186/s12882-022-03028-7.

¹⁶⁴ Moronti et al. End stage renal disease in patient with microscopic polyangiitis and atypical hemolytic-uremic syndrome arose 3 weeks after the third dose of anti-SARS-CoV2 vaccine mRNA-1273: A case report with literature revision. *Medicine (Baltimore).* 2023 Dec 15;102(50):e36560.

¹⁶⁵ Suzuki et al. Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-associated Vasculitis after COVID-19 Vaccination with Pfizer-BioNTech. *Intern Med.* 2022;61(19):2925-2929. doi: 10.2169/internalmedicine.9807-22.

¹⁶⁶ Iwamura et al. Hypocomplementemec urticarial vasculitis case with hemophagocytic lymphohistiocytosis following SARS-CoV-2 mRNA vaccination. *Immunol Med.* 2023 Jun;46(2):97-107. doi: 10.1080/25785826.2023.2193286

¹⁶⁷ Srischawla. Polyarteritis Nodosa Following mRNA-1273 COVID-19 Vaccination: Case Study and Review of Immunological Mechanisms. *Cureus.* 2023 Jan 10;15(1):e33620. doi: 10.7759/cureus.33620

¹⁶⁸ Jarrot et al. Polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis following COVID-19 vaccination: Results from a nationwide survey. *Hum Vaccin Immunother.* 2024 Dec 31;20(1):2334084. doi: 10.1080/21645515.2024.2334084.

Een grote retrospectieve studie schatte de incidentie van polymyalgia rheumatica en reuscelarteritis na Covid-19 vaccinatie als relatief laag: 7,1 gevallen/1.000.000 personen en 2,1 gevallen/1.000.000 personen, respectievelijk.¹⁶⁹ Maar de auteurs van deze studie benadrukken dat door de retrospectieve studie-opzet mogelijk wel gevallen zijn gemist. Onderzoekers uit een derdelijnsziekenhuis in Spanje - dat een populatie van ongeveer 580.000 mensen bedient - merkte op dat zij in 2021 35 gevallen van ANCA-geassocieerde vasculitis diagnosticeerden ten opzichte van 15 gevallen in 2019. Bijna alle gevallen ontstonden in de maanden na Covid-19 vaccinatie, en weinig van hun patiënten werden in die tijd behandeld voor Covid-19. Hoewel dit volgens de auteurs een vrij grote toename na massavaccinatie suggereert, is het lastig om op basis van deze case-series een incidentie te bepalen, en is de studie zeker niet geschikt om causaliteit vast te stellen.¹⁷⁰

Er zijn ook studies die suggereren dat vaccinatie bij mensen met een auto-immuunziekte kan leiden tot een verslechtering van de ziekte (ofwel 'flare'),^{171 172} maar andere studies vinden dit weer niet.^{173 174} Verschillen in de opzet van het onderzoek (bijvoorbeeld hoe ziekte werd gedefinieerd) of de gekozen populatie zou hiervoor een verklaring kunnen zijn.

Myocarditis

Een andere ernstige bijwerking die overlijden tot gevolg kan hebben, zowel op de korte als de langere termijn is myocarditis. Vaak wordt deze complicatie in combinatie genoemd met pericarditis, maar regelmatig komen deze twee samen voor, en is de ene component simpelweg meer uitgesproken dan de andere. Voor het gemak beperken we ons tot de term myocarditis, ook omdat deze bijwerking gevaarlijker is dan een zuiver geïsoleerde pericarditis. Om studies naar myocarditis zowel na vaccinatie als SARS-CoV-2 infectie te begrijpen is het belangrijk om een aantal aspecten van deze aandoening te bespreken.

Allereerst is om een aantal redenen de diagnose niet eenvoudig te stellen. Zo zijn de bijbehorende klachten heel divers. De meest voorkomende symptomen zijn pijn op de borst, koorts en kortademigheid, maar ook hartkloppingen, vermoeidheid en flauwvallen kunnen uitingen zijn van een hartspierontsteking.¹⁷⁵ Echter, een myocarditis kan ook heel mild of zelfs zonder klachten verlopen. Dit betekent dat de werkelijke incidentie van een

¹⁶⁹ Jarrot et al. Polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis following COVID-19 vaccination: Results from a nationwide survey. *Hum Vaccin Immunother.* 2024 Dec 31;20(1):2334084. doi: 10.1080/21645515.2024.2334084.

¹⁷⁰ Irure-Ventura et al. Increased induction of *de novo* serum ANCA and ANCA-associated vasculitis after mass vaccination against SARS-CoV-2. *iScience.* 2022 Aug 19;25(8):104847. doi: 10.1016/j.isci.2022.104847.

¹⁷¹ Kikuchi et al. Risk of disease flares after SARS-CoV-2 mRNA vaccination in patients with systemic lupus erythematosus. *Immunol Med* 2024 Jun;47(2):76-84. doi: 10.1080/25785826.2023.2300163.

¹⁷² Zavala-Flores. Side effects and flares risk after SARS-CoV-2 vaccination in patients with systemic lupus erythematosus. 2022. *Clinical Rheumatology.* Volume 41, pages 1349–1357.

¹⁷³ Colmenga et al. COVID-19 Vaccine in Immunosuppressed Adults with Autoimmune rheumatic Diseases (COVIAAD): safety, immunogenicity and antibody persistence at 12 months following Moderna Spikevax primary series. *RMD Open.* 2023 Nov 29;9(4):e003400. doi: 10.1136/rmdopen-2023-003400.

¹⁷⁴ An et al. Immune responses and disease biomarker long-term changes following COVID-19 mRNA vaccination in a cohort of rheumatic disease patients. *Front Immunol.* 2023 Jul 31;14:1224702. doi: 10.3389/fimmu.2023.1224702

¹⁷⁵ Schultheiss HP, Baumeier C, Aleshcheva G, Bock CT, Escher F. Viral Myocarditis-From Pathophysiology to Treatment. *J Clin Med.* 2021 Nov 11;10(22):5240. doi: 10.3390/jcm10225240. PMID: 34830522; PMCID: PMC8623269.

hartspierontsteking na vaccinatie waarschijnlijk aanzienlijk onderschat wordt. Ten tweede is er geen simpele test voor myocarditis. Bloedonderzoek toont bij patiënten meestal een verhoogde troponine - een stofje dat in het bloed komt bij schade aan de hartspier - maar die afwijking kan ook passen bij andere hartaandoeningen.¹⁷⁶ Het nemen van een biopt uit de hartspier is de gouden standaard voor de diagnose, maar dat wordt alleen bij ernstig zieke patiënten gedaan, omdat de procedure niet zonder risico is.¹⁷⁷ Ten derde, als de diagnose eenmaal is gesteld, is het vaak moeilijk om de onderliggende oorzaak vast te stellen. Zo kunnen verschillende virussen zijn die een hartspierontsteking veroorzaken, zoals het parvovirus B19 of het humane herpesvirus 6 (HHV6). Om definitief te kunnen zeggen wat de oorzaak van de myocarditis is, moet dan ook uitgebreid aanvullend onderzoek op de bipten uitgevoerd worden, waaronder ook moleculair onderzoek naar DNA en RNA in hartspierweefsel, afkomstig van virussen.^{178 179} Enkel een positieve test op een PCR van mond- of neusslijmvlies, in combinatie met de klinische diagnose myocarditis is over het algemeen niet voldoende om oorzakelijk verband tussen beide te bewijzen. Een PCR kan immers nog weken tot maanden positief blijven na een virusinfectie, zoals we bij SARS-CoV-2 hebben gezien.¹⁸⁰ Voor myocarditis na vaccinatie is het makkelijker om een causaal verband te leggen, omdat het tijdstip van vaccinatie met zekerheid bekend is en de myocarditis meestal binnen enkele dagen tot maximaal twee weken optreedt.

Al vrij snel na het uitrollen van de vaccinatiecampagne werd duidelijk dat myocarditis (en pericarditis) een bijwerking is van de vaccinatie met de mRNA-vaccins van Pfizer en Moderna, waarbij volgens de studies jongens en mannelijke adolescenten het hoogste risico lopen.^{181 182 183} Bij pathologisch onderzoek is de causale relatie tussen vaccinatie en het

¹⁷⁶ Lampejo T, Durkin SM, Bhatt N, Guttman O. Acute myocarditis: aetiology, diagnosis and management. *Clin Med (Lond)*. 2021 Sep;21(5):e505-e510. doi: 10.7861/clinmed.2021-0121. PMID: 34507935; PMCID: PMC8439515.

¹⁷⁷ Ammirati E, Buono A, Moroni F, Gigli L, Power JR, Ciabatti M, Garascia A, Adler ED, Pieroni M. State-of-the-Art of Endomyocardial Biopsy on Acute Myocarditis and Chronic Inflammatory Cardiomyopathy. *Curr Cardiol Rep*. 2022 May;24(5):597-609. doi: 10.1007/s11886-022-01680-x. Epub 2022 Feb 24. PMID: 35201561; PMCID: PMC8866555.

¹⁷⁸ Caforio AL, Pankuweit S, Arbustini E, et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2013;34(33):2636-2648d. doi:10.1093/eurheartj/ehd210

¹⁷⁹ Basso C, Calabrese F, Angelini A, Carturan E, Thiene G. Classification and histological, immunohistochemical, and molecular diagnosis of inflammatory myocardial disease. *Heart Fail Rev*. 2013;18(6):673-681. doi:10.1007/s10741-012-9355-6

¹⁸⁰ Motoc NS, Ruta VM, Man MA, Ungur RA, Ciortea VM, Irsay L, Nicola A, Valean D, Usatiuc LO, Matei IR, Borda IM. Factors Associated with Prolonged RT-PCR SARS-CoV-2 Positive Testing in Patients with Mild and Moderate Forms of COVID-19: A Retrospective Study. *Medicina (Kaunas)*. 2022 May 26;58(6):707. doi: 10.3390/medicina58060707. PMID: 35743970; PMCID: PMC9230767.

¹⁸¹ Barda N, Dagan N, Ben-Shlomo Y, et al. Safety of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Setting. *N Engl J Med*. 2021;385(12):1078-1090. doi:10.1056/NEJMoa2110475

¹⁸² Witberg G, Barda N, Hoss S, et al. Myocarditis after Covid-19 Vaccination in a Large Health Care Organization. *N Engl J Med*. 2021;385(23):2132-2139. doi:10.1056/NEJMoa2110737

¹⁸³ Karlstad Ø, Hovi P, Husby A, et al. SARS-CoV-2 Vaccination and Myocarditis in a Nordic Cohort Study of 23 Million Residents. *JAMA Cardiol*. 2022;7(6):600-612. doi:10.1001/jamacardio.2022.0583

optreden van een myocarditis aangetoond.^{184 185 186 187} Om de redenen die wij hierboven beschrijven is het heel lastig om de precieze incidentie vast te stellen, en dat verklaart waarom de schattingen van verschillende observationele studies enorm uiteenlopen. Een systematische review uit 2023 vond dat de incidentie van 0,5 tot 109 per 100.000 personen werd berekend, afhankelijk van leeftijd, geslacht en type vaccin.¹⁸⁸

Volgens Lareb is de kans op het doormaken van een myocarditis door Covid-19 veel groter dan na vaccinatie.¹⁸⁹ Zij geeft daarbij twee referenties, de studie van Barda et al. en Singer et al., maar er zijn meer studies die deze conclusie trekken.¹⁹⁰ Zonder uitzondering gaat het om observationele studies waarbij retrospectief grote elektronische databases werden bevestigd.^{191 192} Deze vorm van wetenschappelijk onderzoek heeft een zeer hoog risico op bias,^{193 194} en wij denken dat deze studies een systematische vertekening laten zien.

Ten eerste is het belangrijk om te weten hoe de diagnose Covid-19 gesteld werd. Dat blijkt in de genoemde studies gedaan door middel van een rt-PCR. Dan is het cruciaal om te weten waarom mensen zich lieten testen, want de kans dat iemand dat liet doen, moet voor iemand met ernstige klachten hetzelfde zijn als voor mensen met milde klachten om een representatieve steekproef te krijgen. Dat is natuurlijk niet zo: de kans dat iemand zich laat testen is vele malen groter voor iemand met matig of ernstig verloopende Covid-19, dan voor iemand die nauwelijks of geen klachten heeft. Van die laatste groep is het zelfs zeer onwaarschijnlijk dat deze mensen zich lieten testen, simpelweg omdat ze niet eens wisten dat ze besmet waren. Daarbij wordt het aantal asymptomatische infecties in een overzichtsstudie op 35% geschat, en loopt bij kinderen zelfs op tot 50%.¹⁹⁵ En omdat de kans op een myocarditis toeneemt met de ernst van de infectie, zijn deze mensen oververtegenwoordigd in de groep die een myocarditis in het kader van Covid-19 doormaakt

¹⁸⁴ Baumeier C, Aleshcheva G, Harms D, et al. Intramyocardial Inflammation after COVID-19 Vaccination: An Endomyocardial Biopsy-Proven Case Series. *Int J Mol Sci.* 2022;23(13):6940. Published 2022 Jun 22. doi:10.3390/ijms23136940

¹⁸⁵ Kadwalwala M, Chadha B, Ortoleva J, Joyce M. Multimodality imaging and histopathology in a young man presenting with fulminant lymphocytic myocarditis and cardiogenic shock after mRNA-1273 vaccination. *BMJ Case Rep.* 2021;14(11):e246059. Published 2021 Nov 30. doi:10.1136/bcr-2021-246059

¹⁸⁶ Choi S, Lee S, Seo JW, et al. Myocarditis-induced Sudden Death after BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccination in Korea: Case Report Focusing on Histopathological Findings. *J Korean Med Sci.* 2021;36(40):e286. Published 2021 Oct 18. doi:10.3346/jkms.2021.36.e286

¹⁸⁷ Verma AK, Lavine KJ, Lin CY. Myocarditis after Covid-19 mRNA Vaccination. *N Engl J Med.* 2021;385(14):1332-1334. doi:10.1056/NEJMc2109975

¹⁸⁸ Knudsen and Prasad. COVID-19 vaccine induced myocarditis in young males: A systematic review. *Eur J Clin Invest.* 2023 Apr;53(4):e13947. doi: 10.1111/eci.13947.

¹⁸⁹ Myocarditis en pericarditis na coronavaccinatie. Bijwerkingencentrum Lareb. <https://www.lareb.nl/vaccin-kennis-pagina/Myocarditis-en-pericarditis-na-coronavaccinatie>

¹⁹⁰ Pantone et al. Risks of myocarditis, pericarditis, and cardiac arrhythmias associated with COVID-19 vaccination or SARS-CoV-2 infection. *Nat Med.* 2022 Feb;28(2):410-422. doi: 10.1038/s41591-021-01630-0

¹⁹¹ Singer ME, Taub IB, Kaelber DC. Risk of Myocarditis from COVID-19 Infection in People Under Age 20: A Population-Based Analysis. Preprint. medRxiv. 2022;2021.07.23.21260998. Published 2022 Mar 21. doi:10.1101/2021.07.23.21260998

¹⁹² Patone M, Mei XW, Handunnetthi L, et al. Risks of myocarditis, pericarditis, and cardiac arrhythmias associated with COVID-19 vaccination or SARS-CoV-2 infection. *Nat Med.* 2022;28(2):410-422. doi:10.1038/s41591-021-01630-0

¹⁹³ Erasmus A, Holman B, Ioannidis JPA. Data-dredging bias. *BMJ Evidence-Based Medicine* 2022;27:209-211

¹⁹⁴ Smith GD, Ebrahim S. Data dredging, bias, or confounding. *BMJ.* 2002;325(7378):1437-1438. doi:10.1136/bmj.325.7378.1437

¹⁹⁵ Sah P, Fitzpatrick MC, Zimmer CF, et al. Asymptomatic SARS-CoV-2 infection: A systematic review and meta-analysis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2021;118(34):e2109229118. doi:10.1073/pnas.2109229118

en de mensen met milde tot asymptomatische infecties, die een heel veel lagere kans hebben op een myocarditis, ondervertegenwoordigd. Die groep maakt wel een infectie door, maar wordt niet getest. Daarbij moet worden aangetekend dat de groep die vanwege Covid-19 óf comorbiditeit in het ziekenhuis belandde, het het sterkst vertegenwoordigd was, omdat de meeste ziekenhuizen standaard SARS-CoV-2 test uitvoeren bij iedere mogelijke verdenking en soms zelfs bij alle patiënten. Dat geeft een systematische vertekening met een forse overschatting van het aantal gevallen van een myocarditis bij het doormaken van een Covid-19, omdat een groot deel van de mensen die wél een infectie doormaakten maar zich niet lieten testen, buiten de onderzoeksgroep vallen. De onzekerheid wordt vergroot doordat een deel van de klinische gevallen van Covid-19 PCR negatief blijft.¹⁹⁶ Een zeker, maar onbekend deel van de gevallen van myocarditis wordt dan waarschijnlijk ook niet door SARS-CoV-2 veroorzaakt, maar is de positieve uitslag op de rt-PCR slechts een bijkomstigheid.

De selectie die voorafgaat aan de keuze om te testen wordt nog eens bevestigd door een landelijke studie uit Duitsland. Hierin werd het aantal officieel gerapporteerde infecties onder kinderen op basis van de PCR vergeleken met het aantal kinderen dat antistoffen tegen het virus ontwikkeld had, waarmee bewezen wordt dat zij de infectie hebben doorgemaakt. Het aantal kinderen in de tweede groep was ongeveer zes keer zo groot als het aantal gerapporteerde gevallen op basis van een positieve uitslag op de PCR.¹⁹⁷ Dat men de incidentie van myocarditis na SARS-CoV-2 infectie mogelijk overschat, wordt ondersteund door een historische cohortstudie uit Italië. De onderzoekers vergeleken het aantal gevallen van een myocarditis en pericarditis in de pre-pandemische periode, die liep van 1 juni 2018 t/m 31 mei 2019, met de eerste golf van Covid-19 in deze regio in de periode van 1 juni 2020 t/m 31 mei 2021. Er was geen verschil in de incidentie van myocarditis (en pericarditis) tussen beide perioden. Voor de diagnose myocarditis was de incidentie zelfs iets hoger in de pre-pandemische periode hetgeen de auteurs toeschrijven aan de afname van het aantal sociale contacten tijdens de eerste golf van Covid-19 en daardoor een verminderde overdracht van virussen die normaal gesproken een myocarditis veroorzaken.¹⁹⁸

Verder is het uitermate belangrijk om vast te stellen dat de groep mensen die een myocarditis doormaakt als gevolg van Covid-19 een heel ander klinisch profiel heeft. Zij zijn over het algemeen veel ouder, niet zelden tientallen jaren, en hebben vaak al onderliggende cardiovasculaire risicofactoren zoals hypertensie, ischemische hartziekten, hartfalen of een cardiomyopathie.¹⁹⁹ Dit zijn grotendeels dezelfde risicofactoren voor het doormaken van

¹⁹⁶ Woloshin S, Patel N, Kesselheim AS. False Negative Tests for SARS-CoV-2 Infection - Challenges and Implications. *N Engl J Med.* 2020;383(6):e38. doi:10.1056/NEJMp2015897

¹⁹⁷ Sorg AL, Hufnagel M, Doenhardt M, et al. Risk for severe outcomes of COVID-19 and PIMS-TS in children with SARS-CoV-2 infection in Germany. *Eur J Pediatr.* 2022;181(10):3635-3643. doi:10.1007/s00431-022-04587-5

¹⁹⁸ Aquaro GD, Licordari R, Todiere G, et al. Incidence of acute myocarditis and pericarditis during the coronavirus disease 2019 pandemic: comparison with the prepandemic period. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2022;23(7):447-453. doi:10.2459/JCM.0000000000001330

¹⁹⁹ Kamath S, Gomah MT, Stepman G, DiMartino P, Adetula I. COVID-19-Associated Acute Myocarditis: Risk Factors, Clinical Outcomes, and Implications for Early Detection and Management. *Cureus.* 2023 Sep 3;15(9):e44617. doi: 10.7759/cureus.44617. PMID: 37799242; PMCID: PMC10547603.

ernstige infectie en overlijden aan Covid-19.²⁰⁰ Deze mensen maken dus een myocarditis door in het kader van een ernstige systemische infectie, en het is dan ook maar de vraag of dit ziektebeeld wel vergeleken mag worden met de myocarditis na vaccinatie, die over het algemeen geïsoleerd voorkomt. Het hoeft dan ook geen verbazing te wekken dat de prognose voor deze groep een stuk slechter is dan voor gezonde jongens en mannelijke adolescenten die een myocarditis doormaken als gevolg van de vaccinatie.²⁰¹ Een bijkomende ernstige beperking van de studies naar myocarditis bij Covid-19 is dat in een systematische review, van alle studies - met in totaal 2,5 miljoen mensen die de infectie doormaakten - in drie daarvan, met in totaal 2,4 miljoen mensen, niet bekend is hoe de diagnose myocarditis eigenlijk werd gesteld.²⁰² Dat maakt het nagenoeg onmogelijk vast te stellen bij welk deel van de mensen met een myocarditis een positieve test op SARS-CoV-2 slechts een bijkomstigheid was, en in welk deel het virus daadwerkelijk de oorzaak was.

Er wordt vaak gesteld dat de gevallen van myocarditis bij jongens en adolescenten over het algemeen mild verlopen, waarmee men suggereert dat de kans op complicaties op de middellange en lange termijn nagenoeg nul is. Dat kan echter niet worden geconcludeerd op basis van de beschikbare informatie. Op de midden- en lange termijn kan een doorgemaakte myocarditis kans geven op een hartstilstand of hartfalen. De ernst van de initiële klinische presentatie is slechts één van de prognostische factoren. Een andere belangrijke prognostische factor is de zogenaamde 'late-gadolinium enhancement' op een MRI-scan van het hart. Dit is een aankleuring van de hartspier die slechts langzaam verdwijnt en is een maat voor de schade die de infectie veroorzaakt heeft aan het hart, met andere woorden, de hoeveelheid littekenweefsel die gevormd werd. In een studie naar de prognose van een virale myocarditis was dit zelfs de belangrijkste prognostische factor. Na iets meer dan tien jaar waren 72 van de 183 mensen overleden of gereanimeerd (39,3%). Bij vijftig van deze mensen bleek de oorzaak een hartaandoening te zijn (27,3%). In deze laatste groep kregen er 32 een acute hartstilstand.

De cijfers uit deze studie zeggen weinig over de lange termijn gevolgen van een myocarditis na vaccinatie tegen Covid-19, omdat dit onderzoek een andere populatie betreft. Maar de belangrijkste bevinding in deze context is dat de late gadolinium enhancement de beste voorspellende factor was voor overlijden ten gevolge van een hartkwaal, met een risico dat drie keer zo hoog was als voor de andere mensen uit de onderzochte groep. Het risico op overlijden of reanimatie was bij aanwezigheid van deze risicofactor zelfs 15 keer zo groot.²⁰³ Dit is van belang bij post Covid-19-vaccinatie

²⁰⁰ Martono, Fatmawati F, Mulyanti S. Risk Factors Associated with the Severity of COVID-19. *Malays J Med Sci.* 2023 Jun;30(3):84-92. doi: 10.21315/mjms2023.30.3.7. Epub 2023 Jun 27. PMID: 37425387; PMCID: PMC10325129.

²⁰¹ Lai FTT, Chan EWW, Huang L, Cheung CL, Chui CSL, Li X, Wan EYF, Wong CKH, Chan EWY, Yiu KH, Wong ICK. Prognosis of Myocarditis Developing After mRNA COVID-19 Vaccination Compared With Viral Myocarditis. *J Am Coll Cardiol.* 2022 Dec 13;80(24):2255-2265. doi: 10.1016/j.jacc.2022.09.049. PMID: 36480967; PMCID: PMC9721305.

²⁰² Voleti N, Reddy SP, Ssentongo P. Myocarditis in SARS-CoV-2 infection vs. COVID-19 vaccination: A systematic review and meta-analysis. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:951314. Published 2022 Aug 29. doi:10.3389/fcvm.2022.951314

²⁰³ Greulich S, Seitz A, Müller KAL, et al. Predictors of Mortality in Patients With Biopsy-Proven Viral Myocarditis: 10-Year Outcome Data. *J Am Heart Assoc.* 2020;9(16):e015351. doi:10.1161/JAHA.119.015351

myocarditis omdat een recente meta-analyse na een follow-up van drie tot zes-en-een-halve maand nog bij 76% van de gevallen late gadolinium enhancement vond.²⁰⁴

Als laatste is het nog maar de vraag of een myocarditis vooral bij jongens en mannelijke adolescenten voorkomt. En er is tenminste één publicatie die de nodige twijfel oproept. In een Duitse studie werd een uitgebreide obductie uitgevoerd, inclusief uitgebreid pathologisch onderzoek, op 25 mensen die onverwacht overleden binnen twintig dagen na vaccinatie met een mRNA-vaccin van Pfizer of Moderna. Het gaat om mensen die thuis dood aangetroffen werden en waarvan de doodsoorzaak niet duidelijk was. Vijf van hen bleken een manifeste myocarditis te hebben, twee mannen en drie vrouwen, in de leeftijd van 46, 55, 50, 62 en 75 jaar. Vier van hen overleden na de eerste dosis, de vijfde casus na de tweede. Eén persoon overleed op dezelfde dag, twee op de dag na vaccinatie, een na vier dagen en een na zeven dagen. Voor drie van hen werd geen andere oorzaak gevonden dan vaccinatie. In een geval werd ook een laag aantal virusdeeltjes van HHV-6 aangetroffen, waardoor deze patiënt het predicaat ‘mogelijk overleden door vaccinatie’ kreeg. Bij het vijfde geval was de ontsteking van de hartspier beperkt, maar toch werd ook deze casus aangemerkt als een mogelijke bijwerking van vaccinatie. Belangrijk om op te merken is dat geen van deze vijf patiënten behoorde tot de risicogroep van jongens en mannelijke adolescenten.²⁰⁵ Uit deze obductie studie valt weliswaar niet uit af te leiden hoe vaak dit gebeurt, maar het laat wel zien dat dit ziektebeeld moet worden meegenomen in de analyse naar Covid-19 vaccinatie en sterfte. Zowel op de korte als op de middellange termijn kan een doorgemaakte myocarditis dus zeker een bijdrage leveren aan de oversterfte.

Trombose of bloeding na vaccinatie

In vergelijking met het aantal vaccinaties dat gezet werd met de mRNA-vaccins van Pfizer en Moderna, bleef de inzet van de vectorvaccins van AstraZeneca en Janssen & Janssen beperkt. Dit vooral omdat de toepassing van het vaccin van AstraZeneca al vanaf 1 november 2021 werd gestaakt.²⁰⁶ Veruit de grootste groep die met dit vaccin geprikt werd, betrof mensen in de leeftijdsgroep van 60 t/m 64 jaar.²⁰⁷ Van de twee vaccins werd al snel duidelijk dat ze tot een aantal zeldzame, maar wel zeer ernstige, complicaties kunnen leiden ten gevolge van een verhoogde stollingsneiging. Het gaat dan meer specifiek om het ‘Thrombosis with Thrombocytopenia Syndrome’ (TTS), een syndroom waarbij iemand antistoffen aanmaakt die binden aan bloedplaatjes. Deze antistoffen zorgen ervoor dat de bloedplaatjes gaan klonteren in de bloedvaten en er in diverse organen uitgebreide stolsels ontstaan. In de context van vaccinatie wordt het ook wel ‘vaccine-induced immune

²⁰⁴ Samimisedeh P, Jafari Afshar E, Tayebi A, Rastad H. Post-acute midterm follow-up cardiac MRI findings and clinical outcomes in patients with COVID-19 vaccine-associated myocarditis: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *Infect Dis (Lond)*. 2024;56(3):193-205. doi:10.1080/23744235.2023.2286289

²⁰⁵ Schwab C, Domke LM, Hartmann L, Stenzinger A, Longerich T, Schirmacher P. Autopsy-based histopathological characterization of myocarditis after anti-SARS-CoV-2-vaccination. *Clin Res Cardiol*. 2023;112(3):431-440. doi:10.1007/s00392-022-02129-5

²⁰⁶ COVID-19-vaccin Vaxzevria (coronavaccin, AstraZeneca). Apotheek.nl. <https://www.apotheek.nl/medicijnen/covid-19-vaccin-vaxzevria-coronavaccin-astrazeneca>

²⁰⁷ Vaccinatiegraad COVID-19 vaccinatie Nederland, 2021. RIVM-rapport 2022-0055.

thrombotic thrombocytopenia' (VITT) genoemd. Dit syndroom kan gepaard gaan met ernstige complicaties zoals stolsels in de hersenen (sinustrombose) en in de longen (longembolie).²⁰⁸ Beide zijn behandelbaar, mits ze tijdig worden herkend, maar kunnen ook dodelijk aflopen of leiden tot blijvende invaliditeit. Dit syndroom leidt ook tot een verlaagd aantal bloedplaatjes, doordat bloedplaatjes worden verbruikt tijdens de uitgebreide stolling en/of omdat ze worden afgebroken door het eigen immuunsysteem. Door het verlaagd aantal bloedplaatjes kunnen er ernstige bloedingen optreden die ook soms tot de dood of langdurige invaliditeit kunnen leiden.²⁰⁹ Schattingen van de incidentie van VITT verschillen per leeftijd, studie en geografische locatie, en bedraagt tussen één geval per 26.500 vaccinaties tot één geval per 127.300 vaccinaties in de hogere risicogroepen.²¹⁰

Vergeleken met andere mogelijke complicaties na vaccinatie die wij beschrijven, is VITT een aandoening die zich relatief makkelijk laat herkennen en definiëren met laboratoriumtesten zoals die beschikbaar zijn in de meeste ziekenhuizen, en is het verband met vaccinatie dus eenvoudig vast te leggen. Wellicht daardoor leidde een en ander al snel tot een aanpassing van de 'Summary of Products Characteristics' van beide vaccins, en was het feitelijk de aanleiding om het gebruik van deze vaccins te staken.^{211 212} Waarschijnlijk lag niet het aantal complicaties aan de basis van deze beslissing, maar vooral de ernst ervan.

In tegenstelling tot de Adenovirus-vectored vaccins, is er geen duidelijk vastgestelde relatie tussen trombose en mRNA vaccinatie. Een aantal studies vonden een verhoogde incidentie van diep veneuze trombose (trombosebeen), longembolie of veneuze sinus trombose (stolsels in de vaten bij de hersenen) bij initiële vaccinatie of enkel bij een booster.^{213 214 215 216} Daarentegen vonden grote populatiestudies uit Engeland dat een toegenomen incidentie in trombose na vaccinatie verdween na uitvoerige correctie voor

²⁰⁸ Mahadevan et al. Incidence of thrombocytopenia-associated cerebral venous sinus thrombosis: a population-based study. *BMJ Neurology Open*. 2024;6:e000605. doi:10.1136/bmjno-2023-000605.

²⁰⁹ Zhang et al. Vaccine-Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia: Clinicopathologic Features and New Perspectives on Anti-PF4 Antibody-Mediated Disorders. *J Clin Med*. 2024 Feb 9;13(4):1012. doi: 10.3390/jcm13041012

²¹⁰ Pai. *Semin Hematol*. Epidemiology of VITT. 2022 Apr;59(2):72-75. doi: 10.1053/j.seminhematol.2022.02.002

²¹¹ https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jcovden-previously-covid-19-vaccine-janssen-epar-product-information_en.pdf

²¹² https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-epar-product-information_en.pdf

²¹³ Torabi F, Bedston S, Lowthian E, et al. Risk of thrombocytopenic, haemorrhagic and thromboembolic disorders following COVID-19 vaccination and positive test: a self-controlled case series analysis in Wales. *Sci Rep*. 2022;12(1):16406. doi:10.1038/s41598-022-20118-6

²¹⁴ Hippisley-Cox J, Patone M, Mei XW, et al. Risk of thrombocytopenia and thromboembolism after covid-19 vaccination and SARS-CoV-2 positive testing: self-controlled case series study. *BMJ*. 2021;374:n1931.

²¹⁵ Dag Berild J, Bergstad Larsen V, Myrup Thiesson E, et al. Analysis of thromboembolic and thrombocytopenic events after the AZD1222, BNT162b2, and mRNA-1273 COVID-19 vaccines in 3 Nordic countries. *JAMA Netw Open*. 2022;5(6):e2217375. doi:10.1001/jamanetworkopen.2022.17375

²¹⁶ Dorajoo SR, Tan HX, Teo CHD, et al. Nationwide safety surveillance of COVID-19 mRNA vaccines following primary series and first booster vaccination in Singapore. *Vaccine X*. 2023;15:100419. doi:10.1016/j.jvacx.2023.100419

allerlei andere mogelijke risicofactoren voor trombose.^{217 218} Ook zijn er studies die een verhoogde kans op beroerte zagen in de weken na mRNA Covid-19 vaccinatie,²¹⁹ maar in andere studies werd geconcludeerd dat er geen verschil was.^{220 221}

De meeste studies benadrukken dat het risico op trombose bij een Covid-19 infectie in ieder geval hoger is. Echter deze vergelijking onderhevig aan dezelfde bias als voor myocarditis (hierboven besproken), en ons inziens moet men terughoudend zijn met het trekken van die conclusie.

Risico op infecties en ‘niet-specifieke effecten’ van vaccinatie

We weten al langer dat sommige vaccins invloed hebben op de totale sterfte, die verder gaat dan het effect op één ziekte. Al decennia valt het op dat BCG - een vaccin dat wereldwijd veel wordt gebruikt tegen tuberculose - de kindersterfte vermindert, óók in gebieden waar helemaal geen tuberculose voorkomt. Pas sinds kort begrijpen we waarom. Onderzoekers uit Denemarken, Guinea-Bissau en Nederland ontdekten dat vaccins een veel bredere invloed hebben op ons afweersysteem dan werd gedacht.

Het menselijk afweersysteem kan globaal worden verdeeld in twee onderdelen: de ‘niet-specifieke’ en de ‘specifieke’ afweer - ook wel het aangeboren afweersysteem en het adaptieve afweersysteem genoemd. Het adaptieve afweersysteem is het deel waar we ons normaal gesproken op richten bij de ontwikkeling van vaccins. Wanneer we voor het eerst in aanraking komen met een ziekte, reageert ons lichaam op de ziekte door speciale cellen (T-cellen) en antistoffen (die worden gemaakt door zogeheten B-cellen) aan te maken die de specifieke ziekte heel gericht kunnen bestrijden. Dit proces duurt vijf tot tien dagen. Dat is ook het moment dat de meeste mensen zich beter gaan voelen, na bijvoorbeeld een infectie met een verkoudheidsvirus. Nadat je bent hersteld, blijft een deel van deze cellen en antistoffen achter. Als je dan jaren later opnieuw in contact komt met hetzelfde virus, kan de adaptieve afweer direct reageren en word je veel minder, of zelfs helemaal niet ziek. Met vaccinatie proberen we op soortgelijke manier het adaptieve afweersysteem te trainen tegen een ziekte zodat je al over specifieke T-cellen en antistoffen beschikt voordat je die ziekte voor het eerst tegenkomt.

Maar, het adaptieve afweersysteem is niet de enige vorm van afweer die wij hebben. Als we alleen de adaptieve afweer hadden, zouden we bij iedere nieuwe infectie de eerste

²¹⁷ Whiteley WN, Ip S, Cooper JA, et al. Association of COVID-19 vaccines ChAdOx1 and BNT162b2 with major venous, arterial, or thrombocytopenic events: a population-based cohort study of 46 million adults in England. *PLoS Med.* 2022;19(2):e1003926. doi:10.1371/journal.pmed.1003926

²¹⁸ Kerr S, Joy M, Torabi F, et al. First dose ChAdOx1 and BNT162b2 COVID-19 vaccinations and cerebral venous sinus thrombosis: a pooled self-controlled case series study of 11.6 million individuals in England, Scotland, and Wales. *PLoS Med.* 2022;19(2):e1003927. doi:10.1371/journal.pmed.1003927

²¹⁹ Dag Berild J, Bergstad Larsen V, Myrup Thiesson E, et al. Analysis of thromboembolic and thrombocytopenic events after the AZD1222, BNT162b2, and mRNA-1273 COVID-19 vaccines in 3 Nordic countries. *JAMA Netw Open.* 2022;5(6):e2217375. doi:10.1001/jamanetworkopen.2022.17375

²²⁰ Dorajoo SR, Tan HX, Teo CHD, et al. Nationwide safety surveillance of COVID-19 mRNA vaccines following primary series and first booster vaccination in Singapore. *Vaccine X.* 2023;15:100419. doi:10.1016/j.jvacx.2023.100419

²²¹ Ihle-Hansen H, Boas H, Tapia G, et al. Stroke after SARS-CoV-2 mRNA vaccine: a nationwide registry study. *Stroke.* 2023;54(5):e190–e193. doi:10.1161/STROKEAHA.122.040430

vijf dagen geen enkele verdediging hebben. Om die tijd te overbruggen hebben we de ‘niet-specifieke’ of aangeboren afweer. Cellen van het aangeboren afweersysteem herkennen bepaalde patronen van eiwitten die typisch zijn voor een virus of bacterie. Als ze die tegenkomen slaan ze alarm en scheiden onder andere speciale stofjes af die het signaal vormen om de adaptieve afweer in gang te zetten. In de tussentijd bestrijden de cellen van het aangeboren afweersysteem de ziekte. Zij doen dit minder effectief dan de adaptieve afweer, maar vormen desondanks een onmisbare eerste verdedigingswal. Vele jaren was het klassieke mantra dat het adaptieve afweersysteem een geheugen heeft - het treedt de tweede keer sneller en krachtiger op tegen een ziekteverwekker, ook al zitten er jaren tussen de eerste en tweede blootstelling - en het aangeboren afweersysteem niet. Maar dit blijkt niet te kloppen.

Onderzoekers uit Nijmegen ontdekten in een laboratorium dat de cellen van het aangeboren afweersysteem van vrijwilligers die een BCG-vaccin hadden gehad, sterker reageerden op allerlei bacteriën en schimmels.²²² De BCG-vaccinatie had die cellen blijkbaar veranderd, zodat ze ook andere ziekteverwekkers beter konden bestrijden. Hetzelfde effect zagen ze na mazelen-vaccinatie. Echter, het omgekeerde effect werd ook gezien: sommige vaccins verminderden juist de effectiviteit van het aangeboren afweersysteem.^{223 224} In dat laatste geval zou iemand door middel van vaccinatie een goede bescherming krijgen tegen één ziekte - omdat ze tegen die ziekte een specifieke afweerrespons maken - maar minder bescherming hebben tegen andere infecties, omdat bepaalde cellen van het aangeboren afweersysteem minder effectief worden. Dat laatste wordt ook wel benoemd als de ‘niet-specifieke effecten’ van vaccinatie, en ze kunnen dus zowel positief als negatief zijn. Helaas wordt hier vooral nog geen aandacht aan besteed bij de introductie en registratie van nieuwe vaccins.²²⁵

Dat dit geen denkbeeldig risico is, liet de geschiedenis van een hoog-potent vaccin tegen mazelen in 1989 zien. Hoewel het vaccin heel goed beschermde tegen mazelen en een gunstiger bijwerkingenprofiel had, leidde dit nieuwe vaccin in vergelijking met het oude vaccin tot een verdubbeling van de sterfte onder meisjes, reden waarom de WHO in 1992 de toepassing staakte.²²⁶

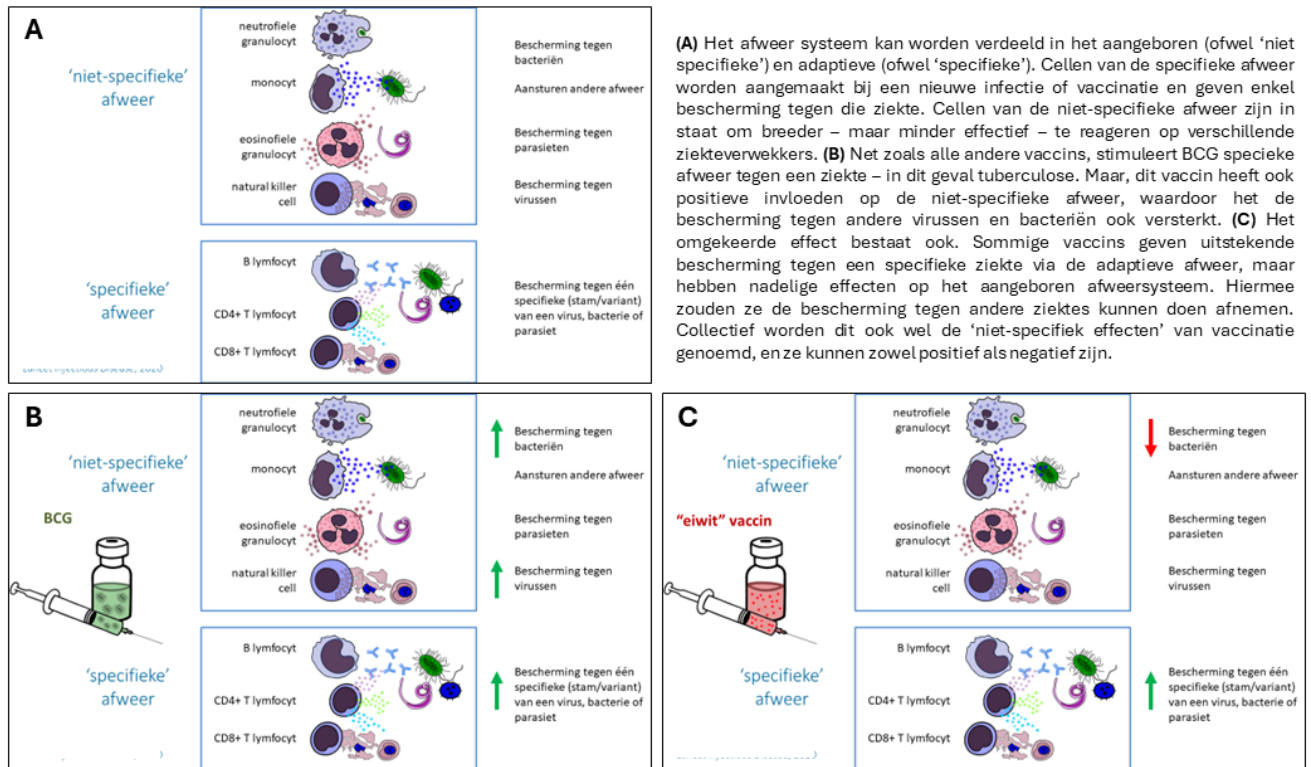
²²² [Kleinnijenhuis](#) et al. Bacille Calmette-Guerin induces NOD2-dependent nonspecific protection from reinfection via epigenetic reprogramming of monocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012 Oct 23;109(43):17537-42. doi: 10.1073/pnas.1202870109.

²²³ Benn et al. Vaccinology: time to change the paradigm? *Lancet Infectious Diseases*. *Lancet Infect Dis*. 2020 Oct;20(10):e274-e283. doi: 10.1016/S1473-3099(19)30742-X

²²⁴ Rubio-Casillas A, Rodriguez-Quintero CM, Redwan EM, Gupta MN, Uversky VN, Raszek M. Do vaccines increase or decrease susceptibility to diseases other than those they protect against?. *Vaccine*. 2024;42(3):426-440. doi:10.1016/j.vaccine.2023.12.060

²²⁵ Benn CS, Amenyogbe N, Björkman A, et al. Implications of Non-Specific Effects for Testing, Approving, and Regulating Vaccines. *Drug Saf*. 2023;46(5):439-448. doi:10.1007/s40264-023-01295-3

²²⁶ Aaby P, Samb B, Simondon F, et al. Sex-specific differences in mortality after high-titre measles immunization in rural Senegal. *Bull World Health Organ*. 1994;72(5):761-770.



Figuur 77. Specifieke en niet-specifieke afweer.

Er zijn steeds meer studies die de niet-specifieke effecten van vaccinatie onder gecontroleerde omstandigheden inzichtelijk maken; zo lieten Nijmeegse onderzoekers (waaronder een van de auteurs van dit hoofdstuk, JW) zien dat mensen na een BCG vaccinatie anders reageren op infecties met gele koorts virus of malariaparasieten.^{227 228} In de eerste fase van de SARS-CoV-2 pandemie werd zelfs gedacht dat de niet-specifieke effecten van BCG wellicht bescherming zouden kunnen geven tegen ernstige Covid-19.²²⁹ Een gerandomiseerde studie onder kwetsbare patiënten met diabetes type 1 leek inderdaad een beschermend effect te vinden, maar studies in andere groepen vinden dit weer niet.^{230 231}

Op dit moment is er onvoldoende onderzoek gedaan om harde conclusies te trekken over eventuele niet-specifieke effecten van Covid-19 vaccins. Gegeven de bevindingen die we hierboven beschreven is deze vaststelling al een interessante bevinding op zich. Maar er zijn wél aanwijzingen dat Covid-19 vaccinatie brede effecten heeft op cellen van de

²²⁷ Walk and de Bree et al. Outcomes of controlled human malaria infection after BCG vaccination. *Nat Commun.* 2019 Feb 20;10(1):874. doi: 10.1038/s41467-019-08659-3.

²²⁸ Arts et al. BCG Vaccination Protects against Experimental Viral Infection in Humans through the Induction of Cytokines Associated with Trained Immunity. *Cell Host Microbe.* 2018 Jan 10;23(1):89-100.e5.

²²⁹ Moorlag. (2020). Safety and COVID-19 Symptoms in Individuals Recently Vaccinated with BCG: a Retrospective Cohort Study. *Cell Rep Med.* Aug 25;1(5):100073.

²³⁰ Kühnreiter et al. Late in the US pandemic, multi-dose BCG vaccines protect against COVID-19 and infectious diseases. *iScience.* 2024.

²³¹ Netea. (2023). The role of trained immunity in COVID-19: Lessons for the next pandemic. *Cell Host Microbe.* Jun 14;31(6):890-901.

aangeboren afweer. In een Nederlands onderzoek werden de afweercellen van Covid-19-gevaccineerden in een laboratorium blootgesteld aan allerlei virussen en bacteriën om te testen hoe ze daarop reageerden. Zij vonden dat die cellen zelfs zes maanden na vaccinatie minder reageerde op andere infecties. Onder andere maakten de cellen minder interferon- α en interferon- γ , twee stofjes die erg belangrijk zijn voor de bescherming tegen virussen.²³² Echter, een andere groep deed andere observaties. Een ‘systems vaccinology approach’ - een onderzoek waarbij het hele afweersysteem na vaccinatie in detail in kaart wordt gebracht - suggereerde juist dat sommige cellen van het aangeboren afweersysteem meer interferon- γ konden maken na Covid-19 vaccinatie.²³³ Een studie in muizen lijkt een vergelijkbaar resultaat te vinden, hoewel we erg voorzichtig moeten zijn met het vertalen van dat soort bevindingen naar mensen.²³⁴ Er zijn veel verschillende manieren om afweercellen te testen in een laboratorium, en verschillende keuzes met betrekking tot de methodologie verklaren waarschijnlijk de verschillende bevindingen.

Kortom, er is dringend behoefte aan meer onderzoek op dit gebied. Wel is hieruit duidelijk geworden dat Covid-19 vaccins de aangeboren afweer beïnvloeden. Er wordt gedacht dat twee vaccin-specifieke factoren hierbij een rol kunnen spelen: de ontstekingsreactie die wordt veroorzaakt door het lipide nanopartikel en het aangepaste mRNA molecuul zelf.^{235 236} Het is zinvol om hierbij te vermelden dat er ook aanwijzingen zijn dat het doormaken van Covid-19 langer bestaande effecten heeft op het aangeboren afweersysteem.²³⁷

Onafhankelijk van de laboratorium observaties zijn er klinische data die suggereren dat Covid-19 vaccinatie kinderen vatbaarder maakt voor andere infecties.²³⁸ Een meta-analyse, waarin de gecontroleerde studies (fase 3 onderzoeken) met verschillende mRNA-vaccins werden gecombineerd en opnieuw geanalyseerd, vond dat de gevaccineerde kinderen na vaker een longontsteking kregen, vooral door infectie met het RS-virus. Er zijn veel haken en ogen aan dit soort analyses en zoals bij alle belangrijke wetenschappelijke bevindingen, moeten ze worden bevestigd door middel van verder onderzoek. De studie wordt bijvoorbeeld beperkt door het feit dat Pfizer en Moderna deze kinderen maar heel kort hebben gevolgd (1 maand). Hierdoor weten we nog niets over de lange termijn, terwijl zowel de specifieke effecten (tegen Covid-19) als niet specifieke effecten (tegen andere ziektes) waarschijnlijk veel langer aanwezig blijven.

²³² Föhse. (2023). The impact of BNT162b2 mRNA vaccine on adaptive and innate immune responses. *Clinical Immunology*, 255:109762.

²³³ Arunachalam. (2021). Systems vaccinology of the BNT162b2 mRNA vaccine in humans. *Nature*, 410–416.

²³⁴ Li. (2022). Mechanisms of innate and adaptive immunity to the Pfizer-BioNTech BNT162b2 vaccine. *Nature Immunology*, 543–555.

²³⁵ Ndeupen. (2021). The mRNA-LNP platform’s lipid nanoparticle component used in preclinical vaccine studies is highly inflammatory. *iScience*, 103479.

²³⁶ Hou. (2021). Lipid nanoparticles for mRNA delivery. *Nat Rev Mat*, 1078-1094.

²³⁷ Netea. (2021). Immune memory in individuals with CoVID-19. *Nature Cell Biology*, 580–586.

²³⁸ Hoffmann et al, (2023) Overall Health Effects of mRNA COVID-19 vaccines in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. Published as a pre-print. doi.org/10.1101/2023.12.07.23298573.

Samenvattend zijn er voldoende aanwijzingen uit laboratoriumonderzoek dat Covid-19 vaccins bredere effecten hebben op de afweer dan enkel het bieden van bescherming tegen SARS-CoV-2. Of deze effecten in de praktijk invloed hebben op de kans om te overlijden aan andere infecties - positief of negatief - kan nog niet met zekerheid worden gezegd. Maar aanwijzingen dat dit wel het geval is, geven zeker aanleiding tot zorg en tonen de noodzaak aan van verder onderzoek hiernaar. Bovendien is het belangrijk om deze mechanismen mee te nemen in studies naar vaccinatie tegen Covid-19 en oversterfte.

Hoewel case-reports en case-series geen uitspraken toelaten over de frequentie waarin deze ernstige bijwerkingen optreden, is het aannemelijk dat het aantal gepubliceerde gevallen een forse onderschatting is van het werkelijke aantal. Dit geldt zeker voor passieve registratiesystemen zoals die van het Lareb, die niet geschikt zijn om een betrouwbare schatting van het werkelijke aantal bijwerkingen te geven.²³⁹ Dat wordt bevestigd door een re-analyse van de registratiestudies van Pfizer en Moderna, waarin het aantal ernstige bijwerkingen voor Moderna op 15,1 per 10.000 vaccinaties werd geschat en voor Pfizer op 10,1 per 10.000 vaccinaties. Het ging hier om de basisserie van twee doses.²⁴⁰

Conclusie

Met bovenstaand overzicht hebben we duidelijk proberen te maken hoe de verschillende vaccins tegen Covid-19 tot overlijden zouden kunnen leiden en zo een bijdrage zouden kunnen leveren aan de oversterfte. Helaas is het met de gerefereerde studies in dit hoofdstuk niet mogelijk een conclusie te trekken over hoeveel mensen er overleden zijn als gevolg van vaccinatie – we weten eigenlijk nog veel te weinig.

Met oog op de toekomst is het belangrijk om te reflecteren op de kwaliteit van de data die beschikbaar zijn over de veiligheid van de Covid-19 vaccins. Wij begrijpen het streven om snel een vaccin tegen Covid-19 te ontwikkelen en implementeren, maar op het moment van de voorwaardelijke goedkeuring ontbraken nog vele gegevens over de veiligheid en effectiviteit (zoals ook duidelijk staat in de documenten van de EMA). Dan is het allereerst belangrijk om er alles aan te doen om die ontbrekende gegevens in de praktijk te verzamelen. Idealiter gebruiken registratietrials voor vaccins all-cause mortality als belangrijkste uitkomstmaat en niet (alleen de) ziektespecifieke sterfte, en worden studies gedaan in de risicogroepen die het vaccin het hardst nodig hebben.²⁴¹ Ook moeten ze lang genoeg duren om een uitspraak te kunnen doen over de effectiviteit en veiligheid op de langere termijn.

Dit gebeurde niet in het geval van de registratiestudies van vaccins tegen Covid-19, want die trials betroffen relatief kleine groepen van patiënten met over het algemeen een

²³⁹ Rosenblum HG, Gee J, Liu R, et al. Safety of mRNA vaccines administered during the initial 6 months of the US COVID-19 vaccination programme: an observational study of reports to the Vaccine Adverse Event Reporting System and v-safe. *Lancet Infect Dis.* 2022;22(6):802-812. doi:10.1016/S1473-3099(22)00054-8

²⁴⁰ Fraiman J, Erviti J, Jones M, et al. Serious adverse events of special interest following mRNA COVID-19 vaccination in randomized trials in adults. *Vaccine.* 2022;40(40):5798-5805. doi:10.1016/j.vaccine.2022.08.036

²⁴¹ Benn CS, Amenyogbe N, Björkman A, et al. Implications of Non-Specific Effects for Testing, Approving, and Regulating Vaccines. *Drug Saf.* 2023;46(5):439-448. doi:10.1007/s40264-023-01295-3

laag risico op een ernstig verlopende Covid-19. De registratie was bovendien slechts gebaseerd op een interimanalyse na enkele maanden, waarna ook de placebogroep gevaccineerd werd en verdere follow-up niet meer mogelijk was.^{242 243 244 245}

Er wordt vaak gesteld dat een studie op ‘all-cause mortality’ niet mogelijk was, omdat daar grote en langdurige studies voor nodig zouden zijn. Wij trekken deze stelling in twijfel want op het moment dat de vaccins werden geïmplementeerd was er immers veel Covid-19 sterfte, vooral in specifieke risicogroepen. Een studie met totale sterfte als primaire uitkomstmaat was ons inziens wellicht moeilijker en duurder geweest voor de farmaceutische industrie, maar zeker niet onmogelijk. Maar bij gebrek aan goede data uit fase 3 studies kunnen eventueel ook implementatie studies worden verricht: zoals ‘cluster gerandomiseerde studies’. Dat vereist enige uitleg: bij de start van de vaccinatiecampagne waren er (nog) niet genoeg vaccins voor iedereen. Op dat moment had men ervoor kunnen kiezen om - gecombineerd met eerlijke voorlichting over de onzekerheden - door middel van randomisatie te besluiten in welke regio’s of verzorgingstehuizen eerst zouden worden gevaccineerd. Deze aanpak, die overigens ook toen aan het begin van de vaccinatiecampagne is voorgesteld, is ethisch te verantwoorden omdat toch niet iedereen op de eerste dag gevaccineerd kon worden door gebrek aan personeel en vaccins. Medewerkers van de GGD hadden dan alle gevaccineerden na 2 en 6 weken en na 6 maanden kunnen bellen om vast te stellen of er grote gezondheidsproblemen waren geweest, en/of de persoon was overleden. Met deze methode kan heel snel gesignaleerd worden of een bijwerking geassocieerd is met vaccinatie.²⁴⁶

Zouden deze onderzoeken wel zijn verricht, zou er nu veel minder twijfel bestaan over de veiligheid en werkzaamheid van de vaccins tegen Covid-19. Een overheid die een vaccin met de beste intenties implementeert, is ook verantwoordelijk voor adequate bewaking van de veiligheid hiervan. Daarnaast had een dergelijke studie zonder meer bijgedragen aan het vertrouwen in vaccins en vaccinatie onder de bevolking, waar er nu de nodige onrust en wantrouwen is ontstaan. En zoals het spreekwoord zegt: vertrouwen komt te voet, en gaat te paard.

²⁴² Doshi P. Will covid-19 vaccines save lives? Current trials aren't designed to tell us. *BMJ*. 2020;371:m4037. Published 2020 Oct 21. doi:10.1136/bmj.m4037

²⁴³ Peter Doshi: Pfizer and Moderna's "95% effective" vaccines—let's be cautious and first see the full data; The BMJ Opinion; November 26, 2020.

²⁴⁴ Doshi P, Godlee F, Abbasi K. Covid-19 vaccines and treatments: we must have raw data, now [published correction appears in *BMJ*. 2022 Jan 24;376:o189. doi: 10.1136/bmj.o189]. *BMJ*. 2022;376:o102. Published 2022 Jan 19. doi:10.1136/bmj.o102

²⁴⁵ Doshi, P, Will covid-19 vaccines save lives? Current trials aren't designed to tell us. *BMJ*, 2020. 371: p. m4037.

²⁴⁶ <https://www.nvmm.nl/media/4122/2021-ntmm-21-2-vp2-walk-mulder-vaccins-sars-cov2-29e-jaargang-april-2021-05.pdf>

Hoofdstuk 9

Conclusies en aanbevelingen

We hebben in dit rapport de relatie tussen Covid-19 vaccins en de oversterfte op veel verschillende manier bekeken en besproken. Het is nu tijd om onze conclusies samen te vatten en om aanbevelingen te doen aan de politiek, maar ook aan de media in Nederland.

De oversterfte zelf staat niet ter discussie. We hebben in Hoofdstuk 2 gezien dat het sterftepatroon in Nederland na de uitrol van de Covid-19 vaccins zowel kwantitatief als kwalitatief is veranderd. Gezien de unieke omstandigheden is een onderzoek naar de relatie tussen vaccins en sterfte niet alleen redelijk, maar in onze ogen zelfs noodzakelijk. De Nederlandse overheid maakt zich er tot nu toe te makkelijk van af. Dit is bijvoorbeeld wat minister Ernst Kuipers erover schreef op 2 februari 2023:

“Er is wereldwijde wetenschappelijke consensus over de veiligheid en effectiviteit van de COVID-19-vaccins. Instellingen als het CBS, het RIVM en Lareb houden nieuw onderzoek nauwlettend in de gaten. Ik zie geen enkele aanleiding om hieraan te twijfelen. Uit meerdere onderzoeken in binnen- en buitenland is gebleken dat het risico op overlijden na vaccinaties klein is. Binnen het vorig jaar uitgevoerde oversterfteonderzoek door het CBS en het RIVM, is gekeken naar het risico op overlijden binnen acht weken na COVID-19-vaccinatie. Uit dit onderzoek blijkt voor geen enkele leeftijdsgroep of vaccindosis een verhoogd risico op overlijden. Ook monitort bijwerkingencentrum Lareb de mogelijke bijwerkingen van de COVID-19-vaccins. Ook meldingen van overlijden na vaccinatie worden door Lareb onderzocht. Hierbij wordt benadrukt dat een melding van overlijden na vaccinatie niet betekent dat het vaccin de oorzaak is van het overlijden. Lareb geeft aan dat bij een groot deel van de meldingen een reeds bestaand gezondheidsprobleem de meest voor de hand liggende verklaring voor het overlijden is. Bij een aantal meldingen hebben bijwerkingen mogelijk bijgedragen aan het verslechteren van een al kwetsbare gezondheidssituatie of sluimerende onderliggende conditie, al dan niet door hoge leeftijd. Het gaat om bekende bijwerkingen van de COVID-19-vaccins, zoals koorts, misselijkheid en algemene malaise. In een aantal gevallen was COVID-19 de oorzaak van het overlijden. Het betrof vaak mensen van boven de 80 jaar die al voor de vaccinatie besmet waren geraakt met het coronavirus.”²⁴⁷

De eerste conclusie die uit ons onderzoek getrokken kan worden is dat de referentie van Kuipers naar de “wereldwijde wetenschappelijke concensus” en de “meerdere

²⁴⁷ [pdf \(overheid.nl\)](#)

onderzoeken in binnen- en buitenland” volstrekt niet meer overtuigend is. Onze meta-analyse in Hoofdstuk 4 liet zien dat de kwaliteit van de wetenschappelijke artikelen op dit terrein over het algemeen zeer matig was. We hebben verder in Hoofdstuk 6 geconcludeerd dat het onderzoek van het CBS en het RIVM waar de minister naar verwijst inadequaaf was. Dit vanwege enerzijds het niet of nauwelijks onderkennen van een belangrijk healthy vaccinee effect, en anderzijds vanwege het feit dat we goede redenen hebben aangevoerd om te concluderen dat de data in de CBS vaccinatie-microdata bestanden vervuild zijn en/of ernstige lacunes vertonen. Immers, we zagen dat vaccinatierondes consequent leidden tot een plotselinge en extreem verhoogde sterfte onder de ongevaccineerden in dezelfde leeftijdsgroep als de gevaccineerden. Dat gegeven laat zich bijna niet anders verklaren dan door datavervuiling. Gecombineerd met het healthy vaccinee effect hebben we laten zien dat het niet anders kan dan dat de hoge geclaimde vaccin-effectiviteit het resultaat is van artefacten. En tegelijk laten deze resultaten, zowel op basis van sterftedata als op basis van ziekenhuisdiagnoses, een ernstig veiligheidssignaal zien in de vorm van de genoemde sterftepieken. De conclusies van het CBS en het RIVM in hun studies trekken zijn dan ook simpelweg onhoudbaar.

Eerder, in Hoofdstuk 3, zagen we al dat er wel degelijk aanwijzingen zijn die duiden op serieuze bijwerkingen van de vaccins. Ook onze macro-analyse in Hoofdstuk 5 wijst hierop. We constateerden daar een vreemd fenomeen: op basis van de gegevens van het CBS zelf konden we zien dat de bescherming van de vaccins de eerste vier weken na vaccinatie zelfs negatief is. Daarna volgt een periode van matige bescherming die echter weer snel wegebt. We hebben noch in onze micro-, noch in onze macro-analyses signalen gezien dat de vaccins uiteindelijk echt bescherming hebben geboden tegen algemene sterfte.

De door ons gevonden onbetrouwbaarheid van de data bleef niet beperkt tot het CBS. Ook datasets van het RIVM en de EMA blijken vervuild: er verdwijnen bij de EMA dossiers in de loop van de tijd – iets dat we konden vaststellen omdat we door de tijd heen regelmatig downloads hebben verricht van de EMA-data.

Het algemene beeld is dus niet zo positief. Natuurlijk moet vervolgens de vraag gesteld worden of er medisch gezien argumenten kunnen zijn die een eventuele relatie tussen Covid-19 vaccins en sterfte zouden kunnen verklaren. In Hoofdstuk 8 van dit rapport zijn we op die vraag ingegaan. De meeste rapportages van ernstige bijwerkingen zijn methodologisch niet geschikt om in te schatten hoe vaak ze voorkomen na vaccinatie. Het is onbegrijpelijk dat hier nog altijd onvoldoende zicht op is.

Tot nu toe heeft de Nederlandse overheid weinig interesse getoond om de veiligheid en werking van de vaccins echt te onderzoeken. Minister Pia Dijkstra weigerde zo’n onderzoek zelfs in 2024 nog.²⁴⁸ We zagen al dat verwijzingen naar internationale studies en studies van het CBS/RIVM zeker niet maatgevend meer kunnen zijn.

Een van de dingen die absoluut gedaan moeten worden is het tot de bodem uitzoeken of de door ons geïdentificeerde vermoede data-vervuiling correct is, en zo ja, hoe

²⁴⁸ [Groot deel Kamer wil breed onderzoek naar oversterfte \(nieuws.nl\)](https://nieuws.nl)

dat heeft kunnen plaatsvinden. Wij kunnen en willen op voorhand niemand beschuldigen van moedwillige misleiding of fraude; we hebben echt geen idee hoe e.e.a. heeft kunnen gebeuren en speculeren niet over de redenen ervan. Ook als er een betere, alternatieve verklaring voor de bevindingen is, horen we dat graag. Dit geldt evenzeer voor de cijfers en data van de EMA. Dit onderzoek moet in handen komen van een commissie die een volledig vrije toegang tot alle mogelijke dossiers moet krijgen, zonder enige beperking.

Statistiek zoals beschreven en uitgevoerd in dit rapport maakt een zeker causaal verband tussen Covid-19 vaccinaties en sterfte aannemelijk. Maar om er zeker van te zijn is meer nodig. Wij stellen voor een groot biomedisch onderzoeksprogramma te initiëren, waar bijvoorbeeld autopsies een belangrijk onderdeel van zijn, zoals dat in Duitsland al enigszins van de grond is gekomen.

Transparantie in de wetenschap is cruciaal. Overheden kunnen nu te makkelijk naar het CBS en het RIVM verwijzen, zonder dat collega-wetenschappers de bevindingen makkelijk kunnen controleren. Wij waren in de uitzonderlijke situatie dat een van de onderzoekers in ons team uitgebreid onderzoek heeft kunnen doen in de micro-data omgeving van het CBS, met behoorlijk verstrekkende conclusies. Ook ons werk zou gecontroleerd en overgedaan moeten worden, door iedereen die dat belangrijk genoeg vindt. Wij zijn in ieder geval van mening dat dit van zeer groot belang is. Hiervoor is een andere omgang met data vereist. Dat is binnen de huidige WBP zeker mogelijk.

We merken op dat het vakgebied epidemiologie, waar het hier vaak over gaat, ook haar grenzen kent. Al in 1995 verscheen in Science een “special news report” met als titel “Epidemiology faces its limits”.²⁴⁹ In dat artikel wordt gewaarschuwd voor de enorme bias die veel onderzoek teistert, en vooral ook voor de manier waarop de pers ermee om gaat:

“And, however cautiously the investigator may report his conclusions and stress the need for further evaluation, [...] much of the press will pay little heed to such cautions. [...] By the time the information reaches the public mind, via print or screen, the tentative suggestion is likely to be interpreted as a fact. This is what one epidemiologist calls the “unholy alliance” between epidemiology, the journals, and the lay press. The first one or two papers about a suspected association ‘spring into the general public consciousness in way that does not happen in any other field of scientific endeavor,’ says Harvard’s Walker. And once a possible link is in the public eye, it can be virtually impossible to discredit.”

Maar het allerbelangrijkste wat moet gebeuren is dat we in Nederland anders tegen dit dossier moeten gaan aankijken. We hebben met dit rapport genoegzaam duidelijk gemaakt dat de Covid-19 vaccins waarschijnlijk helemaal niet “veilig” en “95% effectief” zijn, zoals de achtereenvolgende ministers van Volksgezondheid als een mantra lange tijd hebben beweerd. De Nederlandse media, met verschillende wetenschapsjournalisten voorop,

²⁴⁹ [TaubesScience269-164-Letters.pdf \(mcgill.ca\)](#).

hebben tot nu toe alles aangegrepen om een mogelijke verdenking van de vaccins al bij voorbaat belachelijk te maken. Wetenschappelijk werk dat anders concludeerde werd bij voorbaat niet serieus genomen, en elke studie die in het straatje van politici of journalisten kwam werd juichend ontvangen. Dat is natuurlijk geen situatie waarin de waarheid, wat deze ook mag zijn, makkelijk boven tafel komt.

In dit verband is het tekenend dat we dit onderzoek zelf moesten financieren. De recente ophef over het artikel waar we op bladzijde 2 uit citeren is ook een teken aan de wand.²⁵⁰ Onze samenleving verkeert nu in een gezamenlijke mindset waarin welke kritiek op de vaccins tegen Covid-19 dan ook nog steeds niet wordt geaccepteerd. De media nodigen keer op keer dezelfde opiniemakers uit om deze situatie in stand te houden.

Daarom is dit het belangrijkste: ervoor zorgen dat verder onderzoek naar de data en de veiligheid van de vaccins genormaliseerd wordt. Het is in onze ogen namelijk precies dat: een normaal wetenschappelijk onderzoek. We snappen dat het als arts, wetenschapper of beleidsmaker moeilijk is om door de enorme hoeveelheid publicaties op het gebied van Covid-19 en vaccins te navigeren. Vanuit de gevoelde noodzaak om snel data te verzamelen in tijden van onzekerheid, werd tijdens de pandemie zo veel mogelijk en zo snel mogelijk gepubliceerd. Maar het is belangrijk om nu kritisch te kijken en de beperkingen van de data en uitgevoerde analyses eerlijk te benoemen. Zo kunnen we besluiten hoe we verder gaan om de gaten in onze kennis te vullen, en kunnen we lessen opdoen voor een volgende keer.

We hopen dan ook dat de publicatie van dit rapport iets in die richting teweeg zal kunnen brengen. Je hoeft allermindst een antivaxer te zijn om toch kritisch te kijken naar de effectiviteit en veiligheid van de vaccins. Net als veel artsen en beleidsmakers zijn ook wij bezorgd over het verminderde vertrouwen in het Rijksvaccinatieprogramma. Het komt ons voor dat een eventueel afwijkend risicoprofiel van een nieuw vaccin en nieuwe vaccintechnologie in die omstandigheid juist in alle transparantie en openheid bestudeerd moet worden. Dat is, zo denken wij, de enige manier om het vertrouwen te herstellen.

In een genormaliseerd wetenschappelijk debat is elke kennis tijdelijk, ook die van ons. Er is ook geen wetenschappelijk 'opperhoofd' die in zijn of haar eentje de hele wetenschap kan vertegenwoordigen. Dit rapport is een zo transparant mogelijke weergave van de huidige stand van zaken, met de kennis die wij op dit moment binnen onze mogelijkheden konden vergaren.

Wij hopen dat er collega's zullen zijn die zich geroepen voelen om verantwoordelijkheid te nemen voor een vervolg zoals we dat hierboven schetsten, met hulp, instemming en financiële ondersteuning van de overheid. Met de gezondheid van de bevolking kun je niet spotten.

²⁵⁰ Saskia Mostert, Marcel Hoogland, Minke Huibers en Gertjan Kaspers in *Excess mortality across countries in the Western World since the COVID-19 pandemic: 'Our World in Data' estimates of January 2020 to December 2022*, BMJ Public Health 2024;2:e000282. doi:10.1136/bmjph-2023-000282.