

Verhoogde cardiovasculaire noodgevallen onder de bevolking onder de 40 jaar in Israël tijdens de uitrol van het vaccin en de derde COVID-19-golf

[Download PDF](#)

- Artikel
- [Vrije toegang](#)
- [Gepubliceerd: 28 april 2022](#)

# Verhoogde cardiovasculaire noodgevallen onder de bevolking onder de 40 jaar in Israël tijdens de uitrol van het vaccin en de derde COVID-19-golf

- [Christopher LF Zon](#),
- [Eli Jaffe](#) &
- [Retsef Levi](#)

[Wetenschappelijke rapporten](#) jaargang 12 , Artikelnummer: 6978 (2022)

[Citeer dit artikel](#)

- **6666** Toegangen
- **8132** Altmetrisch
- [Statistieken details](#)

## Abstract

Cardiovasculaire ongunstige aandoeningen worden veroorzaakt door infecties met coronavirusziekte 2019 (COVID-19) en gerapporteerd als bijwerkingen van de COVID-19-vaccins. Het verrijken van de huidige surveillancesystemen voor vaccinveiligheid met aanvullende gegevensbronnen kan het begrip van de veiligheid van COVID-19-vaccins verbeteren. Met behulp van een unieke dataset van Israel National Emergency Medical Services (EMS) van 2019 tot 2021, heeft het onderzoek tot doel het verband te evalueren tussen het volume van hartstilstand en acuut coronair syndroom EMS-oproepen bij de 16-39-jarige bevolking met mogelijke factoren inclusief COVID-19-infectie en vaccinatiepercentages. In beide oproeptypes werd in de periode januari-mei 2021 een stijging van

meer dan 25% vastgesteld ten opzichte van de jaren 2019-2020. Met behulp van negatieve binominale regressiemodellen waren de wekelijkse noodoproepen significant geassocieerd met de percentages van de 1e en 2e vaccindoses die aan deze leeftijdsgroep werden toegediend, maar waren niet met de COVID-19-infectiepercentages. Hoewel er geen causale verbanden worden vastgesteld, roepen de bevindingen bezorgdheid op over door vaccins veroorzaakte, niet-gedetecteerde ernstige cardiovasculaire bijwerkingen en onderstrepen ze het reeds vastgestelde causale verband tussen vaccins en myocarditis, een frequente oorzaak van onverwachte hartstilstand bij jonge individuen. Surveillance van mogelijke bijwerkingen van vaccins en COVID-19-uitkomsten moet EMS en andere gezondheidsgegevens omvatten om trends op het gebied van de volksgezondheid te identificeren (bijv. Toename in EMS-oproepen) en mogelijke onderliggende oorzaken onmiddellijk te onderzoeken.

## Invoering

---

Cardiovasculaire bijwerkingen zoals bloedstolling (bijv. trombose van de kransslagader), acuut coronair syndroom, hartstilstand en myocarditis zijn geïdentificeerd als gevolgen van infectie met coronavirusziekte 2019 (COVID-19) [1](#)·[2](#)·[3](#)·[4](#)·[5](#). Evenzo associëren gegevens van regelgevend toezicht en zelfrapportagesystemen, waaronder het Vaccine Adverse Events Reporting System (VAERS) in de Verenigde Staten (VS) [6](#), het Yellow Card System in het Verenigd Koninkrijk [7](#) en het EudraVigilance-systeem in Europa [8](#), soortgelijke cardiovasculaire bijwerkingen [9](#)·[10](#)·[11](#)·[12](#)·[13](#) met een aantal COVID-19-vaccins die momenteel in gebruik zijn.

Meer recentelijk hebben verschillende onderzoeken een waarschijnlijk oorzakelijk verband vastgesteld tussen de boodschapper-RNA (mRNA)-vaccins van BNT162b2 en mRNA-1273 [11](#)·[14](#)·[15](#)·[16](#) evenals adenovirus (ChAdOx1)-vaccins [17](#) met myocarditis, voornamelijk bij kinderen, jonge en middelbare leeftijd volwassenen. De studie van het ministerie van Volksgezondheid in Israël, een land met een van de hoogste vaccinatiepercentages ter wereld, schat het risico op myocarditis na toediening van de tweede vaccindosis tussen 1 op 3000 en 1 op 6000 bij mannen van 16 jaar. 24 en 1 op 120.000 bij mannen onder de 30 [11](#)·[12](#)·[13](#). Een vervolgonderzoek door het Amerikaanse Center of Disease Control (CDC) op basis van de zelfrapportagesystemen VAERS en V-Safe [18](#) bevestigt deze bevindingen verder [19](#). De CDC heeft onlangs een waarschuwing gepost met betrekking tot een vaccingerelateerd risico op myocarditis,

maar handhaafde nog steeds hun aanbeveling om jonge individuen en kinderen ouder dan 12 jaar te [vaccineren](#). Soortgelijke zorgen worden weerspiegeld in de recente goedkeuring door de Food and Drug Administration van het Pfizer-vaccin, waarvoor verschillende vervolgonderzoeken nodig zijn naar de korte- en langetermijneffecten van myocarditis bij jonge individuen [20](#).

Hoewel de voordelen van COVID-19-vaccinatie duidelijk zijn, vooral voor populaties met een groot risico op het ontwikkelen van een ernstige en mogelijk levensbedreigende ziekte [15](#)·[21](#), is het belangrijk om de potentiële risico's beter te begrijpen om mogelijke schade te minimaliseren. Het beoordelen van het verband tussen myocarditis en andere mogelijke cardiovasculaire aandoeningen en de COVID-19-vaccins is echter een uitdaging. Ten eerste is bekend dat zelfrapportagesystemen [22](#) van bijwerkingen een voorkeur hebben voor zelfrapportage en zowel problemen met onder- als overrapportage [23](#)·[24](#)·[25](#). Zelfs de studie uit Israël die is gebaseerd op meer proactieve gegevensverzameling vermeldt dat sommige van de mogelijk relevante gevallen niet volledig zijn onderzocht.

Ten tweede is myocarditis een bijzonder verraderlijke ziekte met meerdere gerapporteerde manifestaties. Er is uitgebreide literatuur waarin asymptomatische gevallen van myocarditis worden belicht, die vaak ondergediagnosticeerd worden [26](#)·[27](#), evenals gevallen waarin myocarditis mogelijk verkeerd kan worden gediagnosticeerd als acuut coronair syndroom (ACS) [28](#)·[29](#)·[30](#). Bovendien tonen verschillende uitgebreide onderzoeken aan dat myocarditis een belangrijke oorzaak is van plotselinge, onverwachte sterfgevallen bij volwassenen jonger dan 40 jaar, en wordt geschat dat het verantwoordelijk is voor 12-20% van deze sterfgevallen [26](#)·[31](#)·[32](#)·[33](#). Het is dus aannemelijk dat een verhoogd aantal myocarditis bij jonge mensen zou kunnen leiden tot een toename van andere ernstige cardiovasculaire bijwerkingen, zoals hartstilstand (CA) en ACS. Anekdotisch bewijs suggereert dat dit misschien niet alleen een theoretische zorg is [16](#).

Ten derde komt myocardletsel en myocarditis veel voor bij patiënten met een COVID-19- [infectie](#)[26](#)·[34](#). Aangezien de introductie van het COVID-19-vaccin vaak plaatsvindt met COVID-19-infecties op de achtergrond, kan het een uitdaging zijn om vast te stellen of een verhoogde incidentie van myocarditis en gerelateerde cardiovasculaire aandoeningen, zoals CA en

ACS, wordt veroorzaakt door COVID-19-infecties of wordt veroorzaakt door COVID-19 vaccins. Bovendien kunnen dergelijke stijgingen zelfs worden veroorzaakt door andere onderliggende causale mechanismen die indirect verband houden met COVID-19, bijvoorbeeld het uitstellen van patiënten die spoedeisende zorg zoeken vanwege angst voor de pandemie en lockdowns [35](#).

Deze studie is bedoeld om te onderzoeken hoe aanvullende gegevensbronnen, zoals die van medische nooddiensten (EMS), een aanvulling kunnen vormen op zelfrapportage-vaccinbewakingssystemen bij het identificeren van COVID-19-gerelateerde volksgezondheidstrends. Meer in het bijzonder onderzoekt de studie het verband tussen CA- en ACS - incidenten bij de 16-39-jarige bevolking en twee mogelijke oorzakelijke factoren: het aantal COVID-19-infecties en de uitrol van het COVID-19-vaccin. De studie maakt gebruik van het Israel National EMS (IEMS)-gegevenssysteem en analyseert alle oproepen met betrekking tot CA- en ACS-gebeurtenissen gedurende twee en een half jaar, van 1 januari 2019 tot en met 20 juni 2021.

## **Methoden:**

---

### Studie ontwerp

Deze retrospectieve populatiegebaseerde studie maakt gebruik van het IEMS-gegevenssysteem en analyseert alle oproepen met betrekking tot CA- en ACS-gebeurtenissen gedurende twee en een half jaar, van 1 januari 2019 tot 20 juni 2021. De IEMS-oproepgegevens zijn gekoppeld aan gegevens over COVID-19 infectiepercentages, evenals de respectieve vaccinatiepercentages over dezelfde periode.

De tijdsperiode van het onderzoek beslaat 14 maanden van een 'normale periode' voorafgaand aan de COVID-19-pandemie en de uitrol van het vaccin (1/2019-2/2020), ongeveer 10 maanden van een 'pandemische periode' met twee golven van de pandemie (3 /2020-12/2020), en ongeveer 6 maanden van een 'pandemie en vaccinatieperiode' (1/2021-6/2021), waarin Israël de uitrol van vaccinatie lanceerde parallel aan een derde golf van de COVID-19-pandemie. Het maakt het dus mogelijk om te bestuderen hoe het aantal CA- en ACS-oproepen in de loop van de tijd verandert met verschillende achtergrondomstandigheden en mogelijk factoren benadrukt die verband houden met de waargenomen tijdelijke veranderingen.

Deze studie werd door de Massachusetts Institute of Technology Institutional Review Board (E-3300) als vrijgesteld beschouwd van beoordeling. De studie werd ook goedgekeurd door de onderzoekscommissie van het IEMS.

## Gegevensbronnen en studiepopulatie

### **CA- en ACS-oproepgegevens**

Het IEMS-gegevenssysteem bevat records van alle oproepen die zijn ontvangen via het nationale alarmnummer van Israël (1-0-1). Merk op dat de IEMS een nationale organisatie is die alle EMS-oproepen in Israël beheert. Elke record bevat meerdere informatievelen, waaronder het achteraf geverifieerde oproeptype zoals bepaald door het EMS-team (in tegenstelling tot de initiële oproepclassificatie), datum, relevante responskenmerken (bijv. overlijden ter plaatse en of reanimatie nodig was tijdens de respons ), en de leeftijd en het geslacht van de patiënt.

De dataset van het onderzoek omvat alle niet-geannuleerde oproepen met gerapporteerde leeftijd van de patiënt en een geverifieerd oproeptype van CA of ACS. CA-oproepen werden gedefinieerd als een plotselinge elektrische storing van het hart van vermoedelijke cardiale of medische etiologie, resulterend in collaps van een patiënt, met uitzondering van CA's gerelateerd aan trauma, overdosis drugs of zelfmoord. ACS-oproepen werden gedefinieerd als aandoeningen waarbij de patiënten een vermindering van de bloedtoevoer naar het hart ervaren die gepaard gaat met een hartinfarct.

De oproepcodes die worden gebruikt om CA- en ACS-oproepen te identificeren, worden bepaald door de EMS-teams op basis van gedefinieerde protocollen van de IEMS. CA-diagnose werd gesteld op basis van de omstandigheden van collaps zoals beschreven door de beller van het dispatchteam, het elektrocardiogram (ECG) van het CA-slachtoffer zoals verkregen via een automatische externe defibrillator, en algemene indicatoren van CA zoals waargenomen door de reagerende paramedici (bijv. niet reageren, agonale ademhaling). CA's die te wijten waren aan of duidelijk verband hielden met trauma, overdosis drugs of zelfmoord, werden uitgesloten in deze oproepcode en van het onderzoek. ACS-diagnose werd gesteld op basis van het 12-leads ECG van de patiënt (een

12-leads ECG werd uitgevoerd op alle patiënten die verdacht werden van ACS om de diagnose te bevestigen), symptomen (bijv. pijn op de borst, kortademigheid), medische geschiedenis en lichamelijk onderzoek, zoals verkregen door de reagerende paramedici. Belangrijk is dat dit protocol en deze diagnoses gedurende de hele onderzoeksperiode (2019-2021) hetzelfde waren, waardoor een consistente vergelijking mogelijk was tussen de oproeptellingen tijdens de baseline-, pandemie- en vaccinatieperiodes.

De aanvullende methoden beschrijven de IEMS-oproepgegevensvelden en oproeptypecodes in meer detail.

### **Vaccinatie- en COVID-19-infectiegevallen**

Gegevens over de vaccinaties en COVID-19-gevallen zijn verkregen van het online Israel Government Database Portal (<https://info.data.gov.il/datagov/home/>). Deze gegevens omvatten het aantal dagelijks toegediende 1e en 2e vaccinatiedoses per leeftijdsgroep [36](#), evenals het wekelijkse aantal nieuwe bevestigde COVID-19-gevallen per leeftijdsgroep, in heel Israël [37](#). De leeftijdsgroepen bestaan uit bakken van 20 jaar beginnend met 0-19. Bevolkingsaantallen van vergelijkbare leeftijdsgroepen werden ook verzameld op basis van openbaar toegankelijke gegevens die werden gebruikt om deze datasets aan te vullen [38](#). Merk op dat Israël alleen BNT162b2-vaccins heeft toegediend waarvoor de vertraging tussen de 1e en de 2e dosis drie weken is, en dat in de periode januari-mei 2021 de vaccins werden toegediend aan personen van 16 jaar en ouder.

Gegevens en statistische analyses

### **Trends in CA- en ACS-oproepen**

Voor elk paar van een diagnose (CA of ACS), leeftijdsgroep (16–39, 40+ of alle leeftijden) en geslacht (mannelijk, vrouwelijk of beide geslachten) de jaarlijkse absolute en relatieve veranderingen in oproepen werden berekend. De respectieve statistische significantie van deze veranderingen was gebaseerd op de tweezijdige Poisson E-test [39](#). Deze wijzigingen zijn afzonderlijk berekend over het volledige kalenderjaar (2019–2020) en van 1 januari tot en met 31 mei (2019–2021). Ter vergelijking werd de periode januari-mei gebruikt, aangezien deze overeenkomt met de toediening van vaccinaties onder de leeftijdsgroep van 16-39 jaar in 2021 [36](#). De volledige

kalenderjaarvergelijkingen werden berekend om de veranderingen in oproepen te onderzoeken wanneer COVID-19-infecties veel voorkwamen, maar er werden geen vaccinaties toegediend onder de leeftijdsgroep van 16-39 jaar. Aanvullende analyses die het percentage CA-oproepen beschrijven waarbij de patiënt ter plaatse stierf (dwz overlijden verklaard vóór aankomst in het ziekenhuis) en reanimatie kreeg (dwz patiënt kreeg defibrillatie of cardiopulmonale reanimatie) worden beschreven in de bijlage.

Om de temporele trends van CA- en ACS-oproepvolume en mogelijke relatie met COVID-19-infectiepercentages en vaccinatiepercentages voor de leeftijdsgroep van 16-39 jaar te visualiseren, werden grafieken gemaakt voor respectievelijk CA- en ACS-oproepen. Elke grafiek overlapt verschillende voortschrijdend gemiddelde tijdreeksen gedurende de onderzoeksperiode. Deze omvatten het vijf weken durende voortschrijdend gemiddelde van de respectieve wekelijkse EMS-oproepen, evenals het drie weken durende voortschrijdende gemiddelde tellingen van nieuwe gevallen van COVID-19-infectie, toegediende eerste vaccindoses en toegediende 2e vaccindoses. De grafieken geven ook de perioden aan van de drie nationale COVID-19-gerelateerde adviezen voor het afsluiten van de volksgezondheid in Israël [40](#).

Om meer inzicht te krijgen in deze trends tijdens de derde pandemiegolf en de uitrol van vaccinaties, werden op dezelfde manier 'inzoom'-grafieken gemaakt voor de periode van 18 oktober 2020 tot en met 20 juni 2021. De inzoomgrafieken tonen ook schattingen van de aantal personen dat gedurende deze periode slechts één vaccinatiedosis heeft gekregen. Dit werd gedaan door een extra tijdreeks uit te zetten van het driewekelijkse voortschrijdend gemiddelde van de toegediende 2e vaccindoses die drie weken achteruit in de tijd verschoven waren. Om precies te zijn, het verschil tussen het aantal eerste vaccindoses en het aantal 2de vaccindoses dat drie weken terug in de tijd is verschoven, toont het geschatte aantal patiënten dat pas hun eerste dosis kreeg volgens de aanbevelingen voor vaccinatie van Pzifer (dwz het geschatte aantal patiënten die geen 2e vaccindosis hebben gekregen na een periode van 3 weken na toediening van de 1e vaccindosis). Dit verschil wordt ook gebruikt om het aantal enkelvoudige doses te schatten dat is toegediend aan personen die hersteld waren van COVID-19-infecties, dat werd uitgezet vanaf 1 april 2021 (1 april 2021 was

kort nadat het Israëlische ministerie van Volksgezondheid de vaccinatie voor deze populatie goedkeurde [41](#)).

Grafieken voor de groepen boven de 40 en alle leeftijden worden getoond in aanvullende figuren. [1-4](#).

### **Tijdreeksgegevensverwerking voor CA- en ACS-oproepen, vaccinatieadministratie en tellingen van COVID-19-infecties**

Om te controleren of de waargenomen jaarlijkse trends in wekelijkse tellingen van CA- en ACS-oproepen onder de leeftijdsgroep van 16-39 jaar verband houden met ofwel COVID-19-infecties of vaccintoediening, werden de volgende wekelijkse tijdreeksen berekend en overwogen over de gehele onderzoeksperiode: respectievelijk CA wekelijkse oproeptellingen voor patiënten in de leeftijdsgroepen 16–39 en boven de 40; ACS wekelijkse oproeptellingen van patiënten in de leeftijdsgroep 16-39; tweewekelijkse (huidige en vorige week) cumulatieve tellingen van respectievelijk de 1e en 2e vaccindoses toegediend in leeftijdsgroepen van 16-39 en ouder dan 40 jaar; en cumulatieve drie weken (huidige en voorgaande twee weken) nieuwe tellingen van COVID-19-infecties in respectievelijk de leeftijdsgroepen 16-39 (bij benadering in leeftijdsgroep 0-39) en 40-plussers. Merk op dat de COVID-19-infectiedataset [37](#) alleen geaggregeerde gegevens bevat voor de leeftijdsgroep 0-39 en dus het aantal COVID-19-infecties voor de leeftijdsgroep 16-39 overschat.

De keuze voor tweewekelijkse tellingen van de 1e en 2e vaccindosering is gemotiveerd door onderzoeken die suggereren dat myocarditis doorgaans binnen twee weken na vaccinatie optreedt [19](#). De keuze voor een cumulatieve telling van drie weken van nieuwe COVID-19-infecties is ingegeven door het feit dat acute symptomen van COVID-19 doorgaans worden waargenomen binnen drie weken na het begin van de infectie [19](#). Aangezien de impact van COVID-19 variabel kan zijn, werd een deel van de hieronder beschreven analyses ook uitgevoerd met verschillende aantallen nieuwe COVID-19-infecties die de telperiode varieerden van één tot zes weken (dwz cumulatieve aantallen tussen één, twee, drie, vier, vijf en zes weken).

### **Koppeling van jaarlijkse oproeptellingstrends met COVID-19-infecties en vaccintoediening**



De Spearman-rangcorrelatie werd berekend tussen de tijdreeksen van wekelijkse CA-oproepen voor de leeftijdsgroep 16-39 en de tijdreeksen van de tweewekelijkse (huidige en vorige week) cumulatieve tellingen van de 1e en 2e vaccindoses toegediend voor de dezelfde leeftijdsgroep. Evenzo werd de rangcorrelatie berekend tussen de tijdreeksen van de wekelijkse CA-oproepen en de tijdreeksen van de cumulatieve drie weken (huidige en voorgaande twee weken) nieuwe tellingen van COVID-19-infecties. Hetzelfde werd berekend voor de som van de tijdreeksen van CA- en ACS-wekelijkse oproeptellingen voor de leeftijdsgroep van 16-39 jaar (dwz correlatie met de respectieve tijdreeksen van vaccindosis en nieuwe tellingen van COVID-19-infecties). Zoals eerder vermeld, werden de tweewekelijkse en driewekelijkse cumulatieve tellingen voor respectievelijk de vaccinaties en COVID-19-infecties bepaald op basis van eerdere literatuur die suggereert dat bijwerkingen optreden binnen die respectieve tijdsduur [19](#). Er is ook een post-hoc poweranalyse uitgevoerd met G\*Power (versie 3.1.9.7) [42](#) om de statistische power te bepalen (dwz de kans dat de nulhypothese wordt verworpen, dat er een effect wordt gevonden en dat een type II-fout wordt vermeden wanneer een effect echt bestaat) van de correlatieanalyses. Ten slotte, aangezien de impact van COVID-19 zich over een variabele tijdsperiode zou kunnen voordoen, werd dezelfde analyse herhaald met betrekking tot de tijdreeksen van het aantal nieuwe COVID-19-infecties, maar de cumulatieve telperiode varieerde van de oorspronkelijke drie weken tot een bereik van één tot zes weken.

Om de mogelijke associatie tussen wekelijkse CA- en ACS-tellingen, vaccintoediening en COVID-19-infecties, en controle op kruisinteracties en andere factoren verder te bestuderen, werden twee Negative Binominale regressiemodellen [43](#) ontwikkeld. Negatieve binominale regressiemodellen worden vaak gebruikt om telgegevens te modelleren en maken de analyse mogelijk van gevallen waarin de tellingen van de uitkomstvariabelen te sterk verspreid zijn (de variantie van de telgegevens is groter dan het gemiddelde) [43](#) · [44](#). Dergelijke modellen kunnen ook worden ontworpen om cumulatieve historische tellingsgegevens te gebruiken als kenmerken voor het schatten van uitkomsttellingen gedurende een bepaalde huidige tijdsperiode [35](#) · [45](#) · [46](#).

Het eerste model, hierna *Model 1 genoemd*, regresseert de respectieve tijdreeksen van de wekelijkse oproeptellingen van CA en de wekelijkse

oproeptellingen van ACS in de leeftijdsgroep 16-39 (de afhankelijke variabele), tegen de tijdreeksen van de bi - wekelijkse cumulatieve tellingen van vaccindosis en cumulatieve tellingen van nieuwe COVID-19-infecties gedurende drie weken, beide in de leeftijdsgroep 16-39 genormaliseerd door de respectieve populatiegrootte (onafhankelijke variabelen). Het model controleert ook voor de verschillende diagnoses (CA versus ACS), voor weken die zijn opgenomen in perioden van nationale blokkering van de volksgezondheid, evenals voor jaar-op-jaar (2019-2020) variaties (bijvoorbeeld als gevolg van bevolkingsgroei) in oproepen via respectievelijke dummyvariabelen.

Evenzo regresseert het tweede model, hierna *Model 2 genoemd*, de respectieve tijdreeksen van CA wekelijkse tellingen van leeftijdsgroepen 16-39 en boven de 40 (de afhankelijke variabele) ten opzichte van de tijdreeksen van het tweewekelijkse cumulatieve vaccin dosistellingen en cumulatieve nieuwe COVID-19-infectietellingen van drie weken in de respectieve leeftijdsgroepen, opnieuw genormaliseerd door de respectieve populatieomvang (onafhankelijke variabelen). Bovendien introduceert Model 2 in plaats van de dummyvariabele die in Model 1 hierboven wordt gebruikt om de verschillende diagnosegroepen vast te leggen, een dummyvariabele om de verschillende leeftijdsgroepen (16-39 en boven de 40 jaar) vast te leggen.

Om de meest statistisch significante voorspellers te identificeren, gebruiken de modellen bidirectionele stapsgewijze kenmerkselectie op basis van het Bayesiaanse informatiecriterium (BIC) van het model. De BIC-metrik vat de goede fit van het model samen, terwijl het aantal geselecteerde variabelen wordt bestraft om overfitting te voorkomen [47](#). Tijdens elke stap van het selectiealgoritme worden functies getest om te worden toegevoegd of verwijderd om de BIC van het model te minimaliseren. De aangepaste incidentieverhoudingen (IRR) en 95%-betrouwbaarheidsintervallen (BI), die de geschatte verandering in wekelijkse oproepen per eenheidsverandering van elke voorspellende variabele vertegenwoordigen, werden gerapporteerd voor zowel het uiteindelijke model na stapsgewijze BIC-selectie als het volledige model zonder variabeleselectie. Modelontwikkeling werd uitgevoerd met R-versie 4.0.2.

#### **Gevoeligheids analyse**

Als robuustheidscontrole van de associaties bepaald door Model 1 en 2, werd de analyse herhaald, rekening houdend met de tijdreeksen van één tot zes weken van nieuwe COVID-19-infecties in de respectieve leeftijdsgroepen.

### Patiënt en publieke betrokkenheid

De formele betrokkenheid van het publiek en patiënten was niet haalbaar binnen de beperkte tijd en middelen van dit onderzoeksproject. Dit werk is echter tot stand gekomen door een dialoog met degenen die werkzaam zijn in de gezondheidszorg en het overheidsbeleid.

### Ethische goedkeuring

Deze studie werd door de Massachusetts Institute of Technology Institutional Review Board (E-3300) als vrijgesteld van beoordeling beschouwd. De studie werd ook goedgekeurd door de onderzoekscommissie van het IEMS.

## Resultaten

---

### Algemene beschrijvende resultaten

Van de 30.262 hartstilstand en 60.398 ACS-oproepen in de onderzoekspopulatie (zie aanvullende resultaten voor details), waren respectievelijk 945 (3,1%) en 3945 (6,5%) oproepen voor patiënten van 16-39 jaar uit een populatie tot 3,5 miljoen mensen in deze leeftijdsgroep [38](#). Van de 834.573 bevestigde COVID-19-gevallen tijdens de onderzoeksperiode waren 572.435 (68,6%) gevallen afkomstig van personen in de leeftijd van 16-39. Van de 5.506.398 patiënten die hun eerste vaccinatiedosis kregen en 5.152.417 patiënten die hun tweede vaccinatiedosis kregen, waren respectievelijk 2.382.864 (43,3%) en 2.176.172 (32,2%) patiënten in de leeftijd van 16-39 jaar.

### Jaarlijkse veranderingen in CA- en ACS-oproepen

Tabel [1](#) geeft een overzicht van de jaarlijkse veranderingen in het CA- en ACS-oproepvolume. De resultaten wijzen op een statistisch significante toename van meer dan 25% in zowel CA (25,7%,  $P < 0,05$ ) als ACS (26,0%,  $P < 0,001$ ) voor patiënten van 16-39 jaar in de periode januari-mei 2021, vergeleken met dezelfde periode in 2020. Interessant is dat er voor CA geen statistisch significant verschil is in het respectieve belvolume over het

volledige jaar (januari-december) van 2019 tot 2020 (relatieve daling van – 2,4% [P = 0,740]), voorafgaand aan de vaccinatie uitrol en derde COVID-19 golf in deze leeftijdsgroep. Evenzo werd voor ACS de stijging over het hele jaar vanaf 2019 en 2020 (aanzienlijke relatieve stijging van 15,8% [P < 0,001]) gevolgd door een nog grotere stijging in de periode van januari tot mei van 2020 tot 2021 (aanzienlijke relatieve stijging van 26,0% [P < 0,001]), wat tijdens de derde COVID-19-golf en vaccinatie-uitrol was. Beide geslachten in de leeftijdsgroep van 16-39 jaar ondervonden een toename van CA- en ACS-oproepen van 2020 tot 2021 voor januari-mei. Onder mannen namen CA-oproepen toe met 25,0% (P = 0,073) en ACS-oproepen namen significant toe met 21,3% (P < 0,01). Onder vrouwen namen CA-oproepen toe met 31,4% (P = 0,224) en ACS-oproepen in plaats daarvan significant met 40,8% (P < 0,01).

**Tabel 1 Jaarlijkse absolute en relatieve veranderingen in het aantal meldingen van hartstilstand en acuut coronair syndroom per leeftijdsgroep en geslacht.**

**[Tafel op ware grootte](#)**

Aanvullende tabel [1](#) toont het jaarlijkse percentage CA-patiënten dat ter plaatse stierf (dwz vóór aankomst in het ziekenhuis) gedurende dezelfde tijdsperioden. Onder de leeftijdsgroep van 16-39 jaar nam het percentage CA-patiënten dat stierf vóór aankomst in het ziekenhuis significant toe van 2019 tot 2020 gedurende het volledige jaar (52,8-60,5%; P < 0,001). Dit percentage bleef hoog in januari-mei 2021 en er werden geen significante verschillen gevonden tussen dezelfde periode in 2020 (65,1-61,3% P = 0,460). Evenzo laat aanvullende tabel [2](#) zien dat in de leeftijdsgroep van 16-39 jaar de reanimatiepercentages (dwz de patiënt ontving defibrillatie of cardiopulmonale reanimatie) voor CA-oproepen steeg van 2019 tot 2020 gedurende het volledige jaar (41,5-54,4%; P < 0,001) . Deze hogere reanimatiepercentages hielden aan in januari-mei 2021, zonder significant verschil in vergelijking met dezelfde periode in 2020 (54,6-53,9%; P = 0,900).

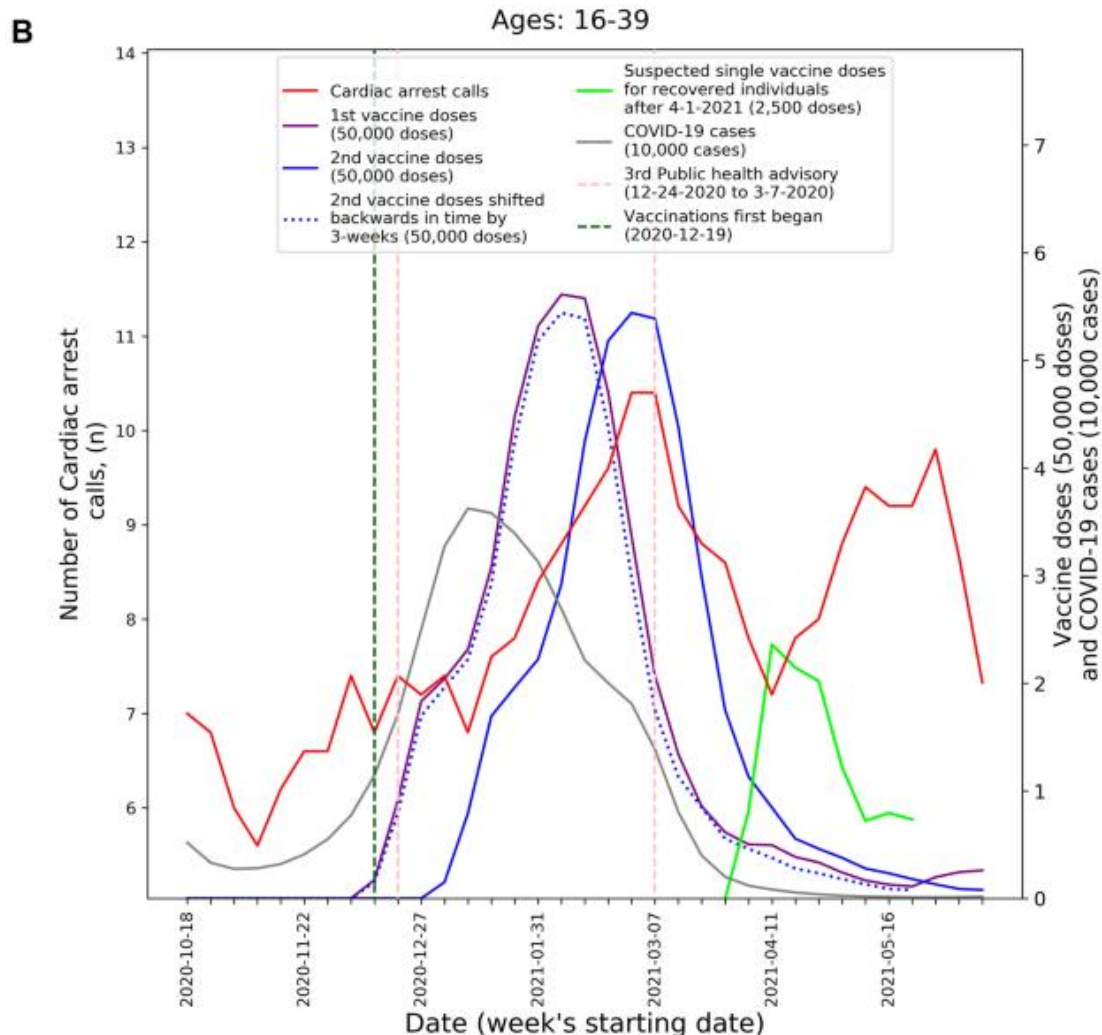
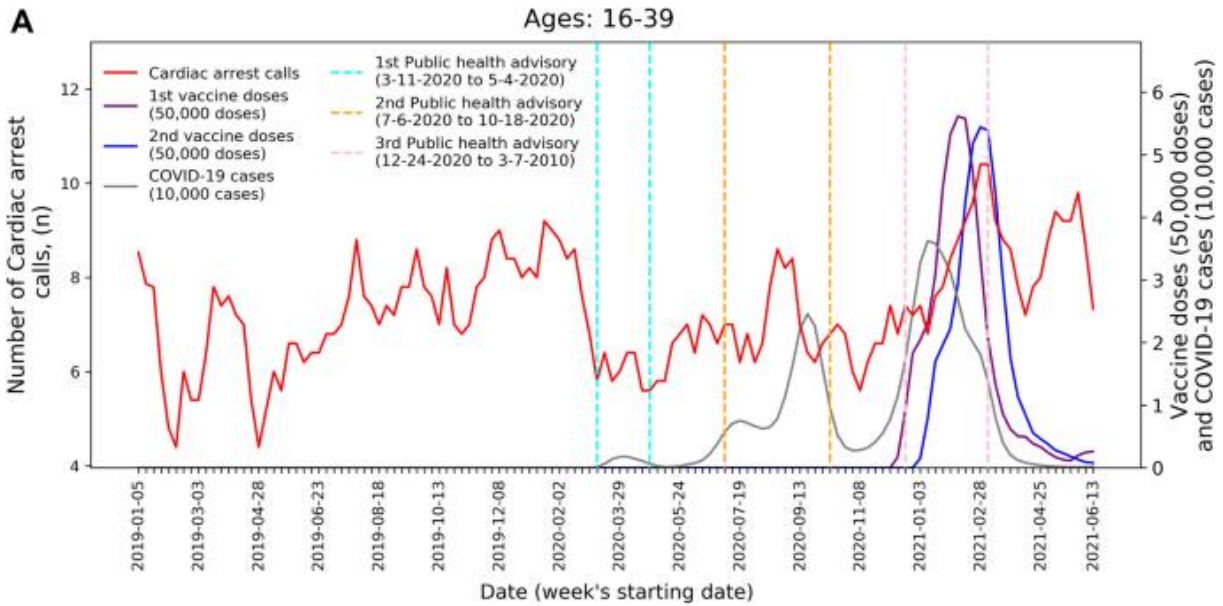
Verband tussen CA- en ACS-oproepen voor COVID-19-infecties en vaccintoediening

Rekening houdend met de leeftijdsgroep 16-39, is de Spearman-rangcorrelatie tussen de CA wekelijkse oproeptellingen en de cumulatieve tweewekelijkse (huidige en vorige week) 1e en 2e dosistelling 0,209 (P

<0,05). De correlatiefactor van de som van de wekelijkse CA- en ACS-oproeptellingen met dezelfde vaccintelling-tijdreeks is 0,164 ( $P < 0,01$ ). Uit de post hoc power-analyse bleek dat de statistische power voor een significantieniveau van 0,05 zowel 1,00 was voor de correlatie tussen vaccinatiedoses en CA wekelijkse oproeptellingen, als de som van respectievelijk CA en ACS wekelijkse oproeptellingen. Daarentegen was de tijdreeks van de cumulatieve telling van drie weken (huidige en twee voorgaande weken) nieuwe COVID-19- infecties niet significant gecorreleerd aan de tijdreeksen van de CA wekelijkse oproeptelling (0,047,  $P = 0,600$ ) of de tijd -reeksom van respectievelijk CA- en ACS-aanroepen per week (0,117,  $P = 0,061$ ). Uit de post-hoc poweranalyse bleek dat de statistische power voor een significantieniveau van 0,05 0,94 en 1,00 was voor de correlatie tussen respectievelijk de COVID-19-infectie en het aantal wekelijkse CA-oproepen, en de som van respectievelijk het aantal wekelijkse CA- en ACS-oproepen. Dezelfde patronen gelden wanneer de periode van het aantal COVID-19-infecties wordt gevarieerd tussen één en zes weken (aanvullende tabel [3](#)).

Deze bevindingen worden benadrukt door Fig. [1](#) en [2](#) die de grafieken weergeven die worden beschreven in de sectie " [Methoden](#) " voor respectievelijk CA en ACS, CA only en ACS only. Zowel het aantal CA- als ACS-oproepen (rode curve) beginnen begin januari 2021 te stijgen en lijken de 2e dosiscurve (ononderbroken blauwe curve) nauw te volgen. Ze pieken rond begin maart en nemen dan af in maart en het eerste deel van april (Fig. [1](#)B en [2](#)B). De grafieken benadrukken ook het gebrek aan verband tussen het aantal COVID-19-infecties (grijze curve) en het aantal CA- en ACS-oproepen, wat het duidelijkst te zien is tijdens de eerste twee grote infectiegolven in 2020.

## **Figuur 1**

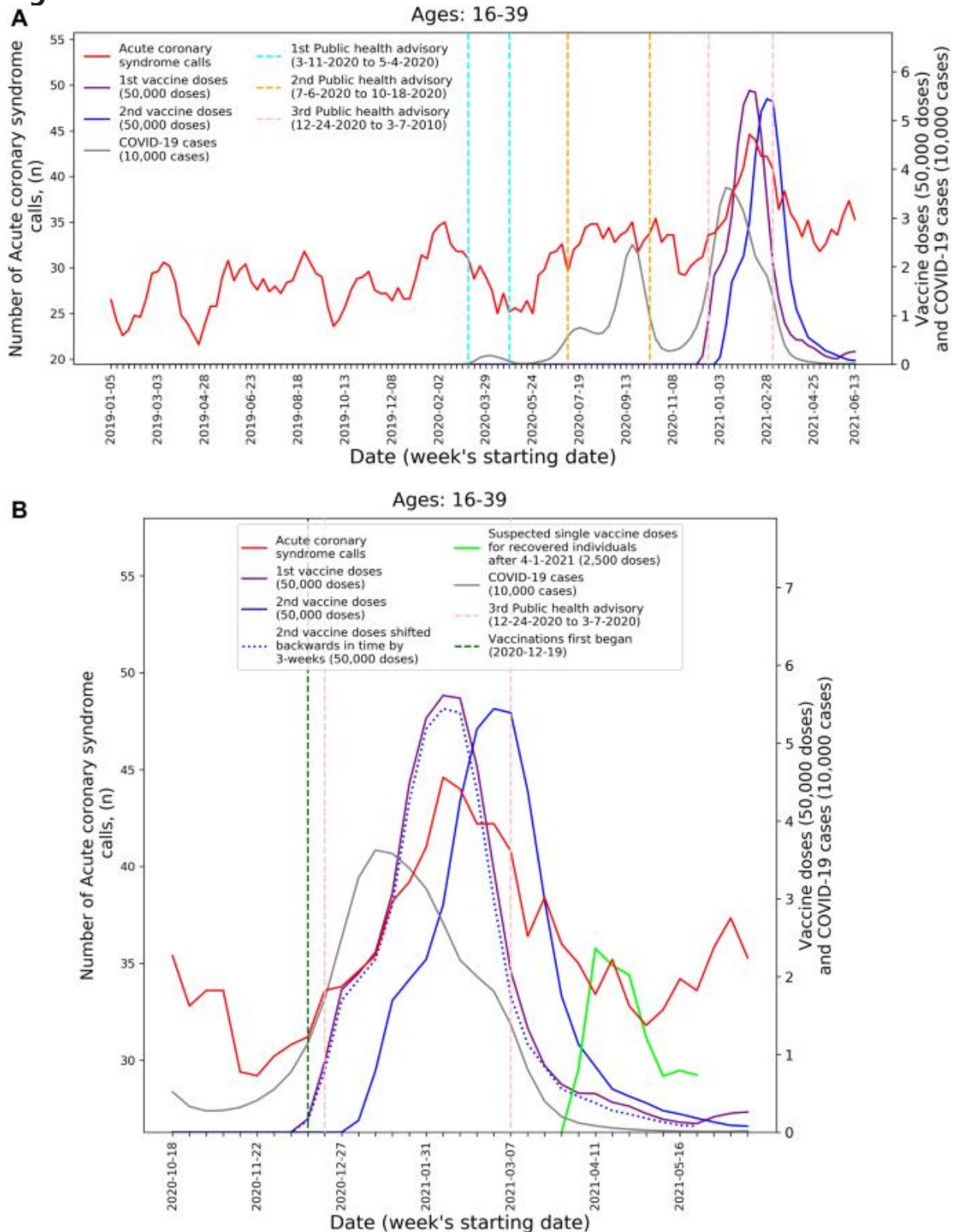


Wekelijkse tellingen van hartstilstandoproepen (vijf weken gecentreerd voortschrijdend gemiddelde), COVID-19-gevallen (drie weken gecentreerd voortschrijdend gemiddelde) en vaccinatiedoses (drie weken gecentreerd voortschrijdend gemiddelde) voor mensen tussen 16 en 39 tijdens: A) de

onderzoekperiode (1 januari 2019 tot 20 juni 2021) en B) de derde COVID-19 golf en vaccinatiedistributieperiode (18 oktober 2020 tot 20 juni 2021). COVID-19 Coronavirusziekte 2019.

[Afbeelding op volledige grootte](#)

**Figuur 2**



Wekelijkse tellingen van acuut coronair syndroom-oproepen (vijf weken gecentreerd voortschrijdend gemiddelde), COVID-19-gevallen (drie weken gecentreerd voortschrijdend gemiddelde) en vaccinatiedoses (drie weken gecentreerd voortschrijdend gemiddelde) voor mensen tussen 16 en 39 tijdens : A) de onderzoeksperiode (1 januari 2019 tot 20 juni 2021) en B) de derde COVID-19 golf en vaccinatiedistributieperiode (18 oktober 2020 tot 20 juni 2021). COVID-19 Coronavirusziekte 2019.

### [Afbeelding op volledige grootte](#)

Een tweede stijging wordt waargenomen vanaf 18 april. Interessant is dat deze tweede toename het geschatte aantal toegediende enkelvoudige doses nauwkeurig lijkt te volgen voor personen die herstelden van COVID-19 (groene lijn), beginnend op 11 april. Begin maart keurde het Israëlische ministerie van Volksgezondheid de vaccinatie goed van personen van 16 jaar en ouder, die herstelden van een COVID-19-infectie, met slechts één vaccindosis, zolang er drie maanden verstreken waren vanaf hun herstel [41](#). Zoals te zien is aan de COVID-19-besmettingscijfers, vond de piek van de derde golf onder mensen onder de 40 plaats rond 11 januari. Dit zou de mogelijke toename van vaccinatie met één dosis die vanaf 11 april is waargenomen, kunnen verklaren.

### Resultaten van negatieve binominale regressiemodellen

Tabel [2](#) hieronder toont de resultaten voor Model 1 beschreven in de sectie "[Methoden](#)" (de afhankelijke variabele: tijdreeksen van CA wekelijkse oproeptellingen de ACS wekelijkse oproeptellingen, beide in leeftijdsgroep 16-39). Met BIC-functieselectie werden de tweewekelijkse cumulatieve tellingen van de 1e en 2e vaccindoses in de leeftijdsgroep 16-39 (genormaliseerd door de respectieve populatiegrootte) geselecteerd als statistisch significante voorspeller met een positieve relatie met de afhankelijke variabelen (IRR: 3,33, [95% BI 2,14-5,14]). Dat wil zeggen, verhoogde vaccinatiepercentages in de respectieve leeftijdsgroep zijn geassocieerd met een groter aantal CA- en ACS-wekelijkse oproeptellingen. Daarentegen werden de drie weken durende cumulatieve nieuwe COVID-19-infectietellingen onder de leeftijdsgroep 16-39 (genormaliseerd door de respectieve populatieomvang) niet geselecteerd als een voorspeller van de tijdreeksen van het aantal oproepen. Dat wil zeggen, het model detecteerde geen statistisch significant verband tussen de COVID-19-infectiepercentages en de wekelijkse CA- en ACS-oproepen.



**Tabel 2 Associaties met hartstilstand en acuut coronair syndroom onder 16-39-jarigen met behulp van een negatief binomiaal regressiemodel, met en zonder stapsgewijze BIC-functieselectie.**

[Tafel op ware grootte](#)

Soortgelijke resultaten worden verkregen zonder functieselectie. De tijdreeksen van vaccindosistellingen hadden nog steeds een statistisch significant positief verband met de CA en ACS wekelijkse oproeptellingen (IRR: 2,12, [95% BI 1,05-4.22]), terwijl de tijdreeksen van nieuwe COVID-19-infectietellingen geen statistische significantie hadden. Bovendien hadden de nationale lockdownperiodes voor de volksgezondheid geen statistische significantie. De aangepaste R<sup>2</sup> was respectievelijk 0,874 en 0,876 met en zonder kenmerkselectie.

Tabel [3](#) toont de resultaten voor Model 2 beschreven in de sectie "[Methoden](#)" (de afhankelijke variabele: de tijdreeks van het aantal wekelijkse CA-oproepen van de respectieve leeftijdsgroepen van 16–39 en ouder dan 40 jaar). Net als bij de analyse van Model 1 hierboven, werd met de BIC-functieselectie de tijdreeks van vaccindoses geselecteerd als een statistisch significante met positief geassocieerd met de afhankelijke variabele van CA wekelijkse oproeptellingen (IRR: 1,79, 95% BI [1,43] –2.25]), terwijl de tijdreeks van de nieuwe COVID-19-infectietellingen niet is geselecteerd. Zonder kenmerkselectie bleef de tijdreeks van het aantal vaccindosistellingen statistisch significant en positief (IRR: 1,92, 95% BI [1,34-2,76]) en had de tijdreeks van nieuwe tellingen van COVID-19-infecties geen statistische significantie. De nationale lockdownperiodes voor de volksgezondheid waren ook niet statistisch significant. De aangepaste R<sup>2</sup> was respectievelijk 0,930 en 0,932 voor de modellen met en zonder kenmerkselectie.

**Tabel 3 Associaties met hartstilstandsoproepen onder alle leeftijden met behulp van een negatief binomiaal regressiemodel, met en zonder stapsgewijze BIC-functieselectie.**

[Tafel op ware grootte](#)

**Gevoeligheids analyse**

Voor elk model wordt de nieuwe tijdreeks voor genormaliseerde COVID-19-infecties nooit als een significante variabele geselecteerd, zelfs niet wanneer

de telperiode wordt gevarieerd tussen één en zes weken. Tegelijkertijd wordt de genormaliseerde telling van de vaccindoses altijd geselecteerd als een statistisch significante variabele met positieve associatie (zie aanvullende tabellen [4-7](#)).

## Discussie

---

Deze studie maakt gebruik van een unieke dataset van alle EMS CA- en ACS-oproepen in Israël gedurende twee en een half jaar die 14 maanden voor het begin van de COVID-19-pandemie beslaan, 10 maanden die twee golven van de COVID-19-pandemie omvatten, en 6 maanden met een derde golf van de pandemie parallel aan de uitrol van vaccinaties onder de 16-jarige en ouder. Het biedt dus een uniek perspectief om het verband te onderzoeken tussen trends in CA- en ACS-oproepvolume gedurende de onderzoeksperiode en verschillende factoren, zoals COVID-19-infectiepercentages en vaccinatiepercentages.

Bovendien bieden de gegevens, omdat het IEMS een nationale organisatie is, een meer uitgebreide toegang tot de respectievelijke incidentie van de aandoeningen die worden bestudeerd. Dit staat in contrast met de bekende zeer gedeeltelijke en bevooroordeelde toegang die wordt geboden door zelfrapporterende bewakingssystemen voor ongewenste voorvallen [23](#), [24](#), [25](#), en benadrukt het belang van het opnemen van aanvullende gegevensbronnen in deze systemen [48](#). Het is echter belangrijk om verschillende significante verschillen tussen de CA- en ACS EMS-oproepen te benadrukken. Voor CA-gebeurtenissen is het redelijk om aan te nemen dat de IEMS-gegevens bijna alle relevante gebeurtenissen bevatten, aangezien CA-gebeurtenissen bijna altijd het aanroepen van EMS-diensten inhouden. Bovendien is de diagnose van CA relatief eenvoudiger. Daarentegen, voor ACS-gebeurtenissen, terwijl EMS-oproepen een aanzienlijk deel van de respectieve incidenten vastleggen, wordt directe ziekenhuisinloop niet meegenomen in de EMS-gegevens. In Israël is dit naar schatting 50% van alle evenementen. Bovendien is de diagnose van ACS-gebeurtenissen meer betrokken, en hoewel de EMS-protocollen tijdens de onderzoeksperiode niet zijn veranderd, is het redelijk om een hoger percentage diagnosefouten aan te nemen.

De belangrijkste bevinding van deze studie betreft een toename van meer dan 25% in zowel het aantal CA-oproepen als ACS-oproepen van mensen in

de leeftijdsgroep van 16-39 jaar tijdens de introductie van COVID-19-vaccinatie in Israël (januari-mei 2021), vergeleken met met dezelfde periode in voorgaande jaren (2019 en 2020), zoals weergegeven in Tabel [1](#). Bovendien is er een robuust en statistisch significant verband tussen de wekelijkse CA- en ACS-oproepen en de percentages van de eerste en tweede vaccindoses die aan deze leeftijdsgroep worden toegediend. Tegelijkertijd is er geen statistisch significant verband waargenomen tussen het aantal COVID-19-infecties en het aantal CA- en ACS-oproepen. Dit resultaat is in lijn met eerdere bevindingen die aantonen dat een toename van de algehele CA-incidentie niet altijd gepaard ging met hogere COVID-19-infecties op populatieniveau [35](#), [49](#), [50](#), evenals de stabiliteit van ziekenhuisopnames gerelateerd aan een hartinfarct gedurende de eerste COVID-19-golf vergeleken met pre-pandemische baselines in Israël [51](#). Deze resultaten worden ook weerspiegeld door een rapport van toegenomen bezoeken aan spoedeisende hulp met cardiovasculaire klachten tijdens de vaccinatie-uitrol in Duitsland [52](#) evenals toegenomen EMS-oproepen voor hartincidenten in Schotland [53](#).

De beelden in afb. [1](#) en [2](#) ondersteunen en versterken deze bevindingen. De toename van CA- en ACS-oproepen vanaf begin januari 2021 lijkt de toediening van vaccins met een tweede dosis nauwlettend te volgen. Deze observatie komt overeen met eerdere bevindingen die meer significante bijwerkingen, waaronder myocarditis, in verband brachten met de 2e dosis van het vaccin [19](#). Een tweede toename van het aantal CA- en ACS-oproepen wordt waargenomen vanaf 18 april 2021, wat een toename lijkt te volgen van vaccinatie met een enkele dosis voor personen die herstelden van COVID-19-infecties. Dit komt overeen met eerdere bevindingen die suggereren dat de immunrespons die wordt gegenereerd door een enkele dosis bij herstelde personen over het algemeen sterker is dan de respons op de 2e vaccindosis bij personen die niet zijn blootgesteld aan COVID-19-infectie [54](#). Bovendien benadrukken de grafieken de afwezigheid van correlatie tussen het aantal oproepen en het aantal COVID-19-infecties, wat het duidelijkst te zien is tijdens de twee grote pandemische golven in 2020.

Hoewel er in 2020 geen verhoogde CA-incidentie werd waargenomen onder de leeftijdsgroep van 16-39 jaar, was er een significante toename van het aandeel CA-patiënten dat in 2020 ter plaatse stierf ten opzichte van 2019 (aanvullende tabel [1](#)), wat de potentiële directe en indirecte

schadelijke effecten van de pandemie [35](#)·[49](#)·[55](#) op de uitkomsten van CA-patiënten buiten het ziekenhuis. Het percentage patiënten dat ter plaatse stierf, bleef in 2021 verhoogd.

De grote toename van de incidentie van CA- en ACS-voorvallen in de populatie van 16-39 jaar, parallel aan de introductie van vaccinaties en het verband met de vaccinatiegraad, zou consistent kunnen zijn met het bekende causale verband tussen de mRNA-vaccins en incidenten van myocarditis bij jonge mensen [14](#)·[17](#)·[19](#)·[56](#), evenals het feit dat myocarditis vaak verkeerd wordt gediagnosticeerd als ACS [28](#)·[29](#)·[30](#), en dat asymptomatische myocarditis een frequente oorzaak is van onverklaarbare plotselinge dood bij jongvolwassenen met CA [26](#)·[31](#)·[32](#)·[33](#). Dit wordt verder ondersteund door meer anekdotische rapporten die plotselinge hartdood beschrijven na COVID-19-vaccinatie [16](#)·[57](#). Hoewel door vaccins geïnduceerde myocarditis voornamelijk werd gemeld bij mannen [14](#)·[19](#) is het interessant op te merken dat de relatieve toename van CA- en ACS-gebeurtenissen (Tabel [1](#)) groter was bij vrouwen. Dit kan wijzen op een mogelijke onderdiagnose of onvoldoende zelfrapportage van myocarditis bij vrouwen, of andere unieke patronen, wat consistent is met de voortdurende uitdaging van gendergerelateerde verschillen in verband met de diagnose en zorg voor hart- en vaatziekten [15](#)·[58](#).

Het document suggereert een aantal belangrijke beleidsimplicaties. Ten eerste is het belangrijk dat surveillanceprogramma's van mogelijke bijwerkingen van vaccins en COVID-19-infectieresultaten EMS en andere gezondheidsgegevens bevatten om trends op het gebied van de volksgezondheid te identificeren en mogelijke onderliggende oorzaken onmiddellijk te onderzoeken. Er is met name snel onderzoek nodig om een beter inzicht te krijgen in de mogelijke onderliggende oorzaken van de waargenomen toename van hartgerelateerde EMS-oproepen, inclusief vaccin- en COVID-19-infectiegerelateerde factoren, evenals aanvullende factoren, zoals verminderde bereidheid om ziekenhuis- of EMS-zorg te zoeken, verminderde toegang tot zorg en een groter publiek bewustzijn van bijwerkingen na vaccinatie. Ten tweede is het essentieel om patiënten en clinici bewust te maken van gerelateerde symptomen (bijv. ongemak op de borst en kortademigheid) na vaccinatie of COVID-19-infectie om ervoor te zorgen dat mogelijke schade tot een minimum wordt beperkt. Dit is vooral belangrijk bij de jongere populatie en vooral bij jonge vrouwen, die

vaak minder diagnostisch worden beoordeeld op hartaandoeningen dan mannen [15](#). Deze implicaties worden verder onderstreept door de voortdurende toediening van aanvullende vaccinboosterdoses aan het publiek vanwege de afnemende vaccinimmunitet tegen COVID-19-varianten (bijv. Delta-variant) na de 2e vaccindosis [59](#). Bovendien hebben recente onderzoeken ook de associatie aangetoond van een verhoogd risico op myocarditis met de toediening van op adenovirus gebaseerde vaccins (dwz ChAdOx1) [17](#), naast mRNA-vaccinaties, waardoor het aantal personen dat vatbaar zou kunnen zijn voor mogelijke bijwerkingen van het vaccin toeneemt die kunnen profiteren van verbeterde vaccinbewakingsprogramma's.

Het is belangrijk om de belangrijkste beperking van deze studie op te merken, namelijk dat deze is gebaseerd op geaggregeerde gegevens die geen specifieke informatie bevatten over de getroffen patiënten, inclusief ziekenhuisresultaten, onderliggende comorbiditeiten, evenals vaccinatie en COVID-19-positieve status. Dergelijke gerelateerde gegevens zijn van cruciaal belang om de exacte aard van de waargenomen toename van CA- en ACS-oproepen bij jongeren te bepalen en wat de onderliggende oorzakelijke factoren zijn. Recente onderzoeken hebben met name aangetoond dat door vaccinatie geïnduceerd myocardletsel onderscheidende kenmerken heeft, zoals histopathologie [60](#) in vergelijking met typische myocarditis, wat de identificatie van mogelijke oorzaken van deze cardiale gebeurtenissen verder kan ondersteunen. Het Israëlische ministerie van Volksgezondheid en de grote HMO's hebben toegang tot dergelijke gegevens, die in detail moeten worden onderzocht. Bovendien omvatte de CA die in de studie werd onderzocht die van zowel cardiale als medische etiologie, aangezien er geen gegevens beschikbaar waren die deze verschillen onderscheidde, waardoor het belang van verder onderzoek van deze patiënten toenam. Eerdere literatuur schatte echter dat de overgrote meerderheid, ongeveer 84-92%, van de gevallen van niet-traumatische hartstilstand voortkomt uit een hartaandoening [61](#). Zo zijn onder andere mogelijke oorzaken van CA ongeveer 2-9% en 2% van hartstilstanden het gevolg van respectievelijk longembolie [62](#) [63](#) en acute cerebrovasculaire voorvallen (bijv. subarachnoïdale bloeding) [64](#). Daarom is het waarschijnlijk dat de waargenomen veranderingen in incidentie voornamelijk kunnen worden toegeschreven aan CA's van cardiale etiologie.

De aanzienlijke toename van CA-oproepen en ACS-oproepen onder de bevolking van 16-39 jaar tijdens de uitrol van COVID-19-vaccinatie benadrukt de waarde van aanvullende gegevensbronnen, zoals die van EMS-systemen, die zelfrapportagebewakingssystemen kunnen aanvullen bij het identificeren van gezondheidstrends. Bovendien onderstreept het de noodzaak van grondig onderzoek naar het schijnbare verband tussen de toediening van het COVID-19-vaccin en nadelige cardiovasculaire uitkomsten bij jonge volwassenen. Israël en andere landen moeten onmiddellijk de gegevens verzamelen die nodig zijn om te bepalen of een dergelijke associatie inderdaad bestaat, inclusief grondig onderzoek van individuele CA- en ACS-gevallen bij jonge volwassenen en hun mogelijke verband met het vaccin of andere factoren. Dit zou van cruciaal belang zijn om de risico's en voordelen van het vaccin beter te begrijpen en om het gerelateerde overheidsbeleid te informeren en mogelijk vermijdbare schade aan de patiënt te voorkomen. In de tussentijd is het van vitaal belang dat patiënten na vaccinatie worden geïnstrueerd om passende spoedeisende hulp te zoeken als ze symptomen ervaren die mogelijk verband houden met myocarditis, zoals een onaangenaam gevoel op de borst en kortademigheid, en overwegen om zware lichamelijke activiteit na de vaccinatie te vermijden die ernstige ongunstige cardiale gebeurtenissen kunnen veroorzaken.

## Beschikbaarheid van data

---

De datasets over COVID-19 en vaccinatiegraad die tijdens het huidige onderzoek zijn gegenereerd en geanalyseerd, zijn beschikbaar op <https://data.gov.il/dataset/covid-19>. Gegevens over het aantal EMS - oproepen zijn niet openbaar beschikbaar omdat ze zijn afgeleid van nationale klinische dossiers. Vanwege nationale en organisatorische gegevensprivacyregelgeving kunnen deze gegevens niet openlijk worden gedeeld.

## Referenties

---

1. Basu-Ray, I., Adeboye, A. & Soos, MP Cardiale manifestaties van coronavirus (COVID-19). *StatPearls [Internet]* (2021).
  2. Thakkar, S. *et al.* Een systematische review van de cardiovasculaire manifestaties en uitkomsten in de setting van de ziekte van coronavirus-19. *clin. Med. Inzichten Cardiol.* **14**, 1179546820977196 (2020).
-

### [Artikel Google geleerde](#)

---

3. Tschöpe, C. *et al.* Myocarditis en inflammatoire cardiomyopathie: huidig bewijs en toekomstige richtingen. *nat. ds. Cardiol.* **18** , 169-193. <https://doi.org/10.1038/s41569-020-00435-x> (2021).
- 

### [CAS Artikel PubMed Google geleerde](#)

---

4. Dominguez-Erquicia, P., Dobarro, D., Raposeiras-Roubín, S., Bastos-Fernandez, G. & Iñiguez-Romo, A. Multivessel coronaire trombose bij een patiënt met COVID-19-pneumonie. *EUR. Hart J.* **41** , 2132-2132 (2020).
- 

### [CAS Artikel Google geleerde](#)

---

5. Ranard, LS, Engel, DJ, Kirtane, AJ & Masoumi, A. Coronaire en cerebrale trombose bij een jonge patiënt na milde COVID-19-ziekte: een casusrapport. *EUR. Hart J. Case Rep.* **4** , 1 (2020).
- 

### [Artikel Google geleerde](#)

---

6. *Rapportagesysteem voor ongewenste voorvallen van vaccins (VAERS)* . <https://vaers.hhs.gov/>
  7. *COVID-19-vaccins voor kinderen en tieners* . <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/recommendations/adolescents.html>
  8. *EudraVigilance - Europese database van meldingen van vermoedelijke bijwerkingen: hoe meld je een bijwerking ?* [https://www.adrreports.eu/en/report\\_side\\_effect.html](https://www.adrreports.eu/en/report_side_effect.html)
  9. Dias, L. *et al.* Cerebrale veneuze trombose na BNT162b2 mRNA SARS-CoV-2-vaccin. *J. Beroerte Cerebrovasc. Dis.* **66** , 105906 (2021).
- 

### [Artikel Google geleerde](#)

---

10. Kantarcioglu, B. *et al.* Een update over de pathogenese van COVID-19 en de naar verluidt zeldzame trombotische voorvallen na vaccinatie. *clin. toepassing trom. Hemost.* **27** , 10760296211021498 (2021).
-

---

### [CAS](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google geleerde](#)

---

11. *Surveillance van gevallen van myocarditis (ontsteking van de hartspier) tussen december 2020 en mei 2021 (inclusief)* . <https://www.gov.il/en/departments/news/01062021-03>
  12. Vogel, G. & Couzin-Frankel, J. *Israel rapporteren verband tussen zeldzame gevallen van hartontsteking en COVID-19-vaccinatie bij jonge mannen* . <https://www.sciencemag.org/news/2021/06/israel-reports-link-between-rare-cases-heart-inflammation-and-covid-19-vaccination> (2021).
  13. Wise, J. *Covid-19: Moeten we ons zorgen maken over meldingen van myocarditis en pericarditis na mRNA-vaccins?*. *BMJ* **373** , n1635. <https://doi.org/10.1136/bmj.n1635> (2021).
- 

### [Artikel PubMed](#) [Google geleerde](#)

---

14. Larson, KF *et al.* *Myocarditis na BNT162b2 en mRNA-1273 vaccinatie. oplage* <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.055913> (2021).
- 

### [Artikel PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google geleerde](#)

---

15. Bozkurt, B., Kamat, I. & Hotez, PJ *Myocarditis met COVID-19 mRNA-vaccins. oplage* **144** , 471-484 (2021).
- 

### [CAS Artikel](#) [Google geleerde](#)

---

16. Verma, AK, Lavine, KJ & Lin, C.-Y. *Myocarditis na Covid-19 mRNA-vaccinatie. N. Engl. J. Med.* <https://doi.org/10.1056/NEJMc2109975> (2021).
- 

### [Artikel PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google geleerde](#)

---

17. Patone, M. *et al.* *Risico's van myocarditis, pericarditis en hartritme stoornissen geassocieerd met COVID-19-vaccinatie of SARS-CoV-2-infectie. nat. Med.* **66** , 1-13 (2021).
- 

### [Google geleerde](#)

---



18. V-veilig . <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/safety/vsafe.html>
19. COVID-19 Vaccinveiligheidsupdates Adviescommissie voor immunisatiepraktijken (ACIP) 23 juni 2021 .  
<https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-06/03-COVID-Shimabukuro-508.pdf>
20. Comirnaty en Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccin Goedkeuringsbrief .  
<https://www.fda.gov/media/151710/download>
21. Dagan, N. et al. BNT162b2 mRNA Covid-19-vaccin in een landelijke massale vaccinatieomgeving. *N. Engl. J. Med.* **384** , 1412-1423.  
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa2101765> (2021).
- 

### **[CAS](#) [Artikel](#) [PubMed](#) [Google geleerde](#)**

---

22. Een bijwerking melden tijdens of na de COVID-19-vaccinatie .  
<https://www.gov.il/en/service/covid-vaccination-side-effects-report>
23. Bolland, MJ et al. Verschillen tussen zelfgerapporteerde en geverifieerde ongunstige cardiovasculaire gebeurtenissen in een gerandomiseerde klinische studie. *BMJ Open* <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2012-002334> (2013).
- 

### **[Artikel](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google geleerde](#)**

---

24. Althubaiti, A. Informatiebias in gezondheidsonderzoek: definitie, valkuilen en aanpassingsmethoden. *J. Multidisciplinair. Gezondheidc.* **9** , 211 (2016).
- 

### **[Artikel](#) [Google geleerde](#)**

---

25. Wu, SC, Li, CY & Ke, DS De overeenkomst tussen zelfrapportage en klinische diagnose voor geselecteerde medische aandoeningen bij ouderen in Taiwan. *Volksgesondheid* **114** , 137-142.  
[https://doi.org/10.1016/s0033-3506\(00\)00323-1](https://doi.org/10.1016/s0033-3506(00)00323-1) (2000).
- 

### **[CAS](#) [Artikel](#) [PubMed](#) [Google geleerde](#)**

---

26. Feldman, AM & McNamara, D. Myocarditis. *N. Engl. J. Med.* **343** , 1388-1398 (2000).

---

[CAS Artikel](#) [Google geleerde](#)

---

27. Daniels, CJ *et al.* Prevalentie van klinische en subklinische myocarditis bij competitieve atleten met recente SARS-CoV-2-infectie: resultaten van het Big Ten COVID-19-cardiale register. *JAMA Cardiol.* <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2021.2065> (2021).

---

[Artikel PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google geleerde](#)

---

28. Kern, J., Modi, R., Atalay, MK & Kochilas, LK Klinische myocarditis vermomd als acuut coronair syndroom. *J. Kinderarts.* **154** , 612-615 (2009).

---

[Artikel](#) [Google geleerde](#)

---

29. Monney, PA *et al.* Acute myocarditis die zich presenteert als acuut coronair syndroom: de rol van vroege magnetische resonantie van het hart bij de diagnose. *Hart* **97** , 1312-1318 (2011).

---

[Artikel](#) [Google geleerde](#)

---

30. Muneuchi, J. *et al.* Myocarditis die acuut coronair syndroom nabootst na infectie met het influenza B-virus: een casusrapport. *Gevalen J.* **2** , 1-4 (2009).

---

[Artikel](#) [Google geleerde](#)

---

31. Ali-Ahmed, F., Dalgaard, F. & Al-Khatib, SM Plotselinge hartdood bij patiënten met myocarditis: evaluatie, risicofratificatie en management. *Ben. Hart J.* **220** , 29-40. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2019.08.007> (2020).

---

[CAS Artikel](#) [PubMed](#) [Google geleerde](#)

---

32. Drory, Y. *et al.* Plotseling onverwacht overlijden bij personen jonger dan 40 jaar. *Ben. J. Cardiol.* **68** , 1388-1392.  
[https://doi.org/10.1016/0002-9149\(91\)90251-f](https://doi.org/10.1016/0002-9149(91)90251-f) (1991).
- 

**[CAS Artikel PubMed Google geleerde](#)**

---

33. Chu, P.-L., Chang, W.-T., Chen, W.-J. & Chen, Y.-S. Acute virale myocarditis die zich presenteert als plotselinge hartstilstand en refractaire ventriculaire tachycardie. *Ben. J. Ontstaan. Med.* **22** , 628-629. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2004.09.017> (2004).
- 

**[Artikel PubMed Google geleerde](#)**

---

34. Lala, A. *et al.* Prevalentie en impact van myocardletsel bij patiënten die in het ziekenhuis zijn opgenomen met een COVID-19-infectie. *J. Ben. Coll. Cardiolen.* **76** , 533-546 (2020).
- 

**[CAS Artikel Google geleerde](#)**

---

35. Sun, C., Dyer, S., Salvia, J., Segal, L. & Levi, R. Slechtere hartstilstandresultaten tijdens de COVID-19-pandemie in Boston kunnen worden toegeschreven aan de terughoudendheid van patiënten om zorg te zoeken: studie onderzoekt hartstilstand uitkomsten onder Boston-patiënten tijdens de COVID-19-pandemie. *Gezondheid Af* <https://doi.org/10.1377/hlthaff.2021.00250> (2021).
- 

**[Artikel Google geleerde](#)**

---

36. *Vaccinatiegegevens naar leeftijd in Israël* .  
<https://data.gov.il/dataset/covid-19/resource/57410611-936c-49a6-ac3c-838171055b1f>
37. *COVID-19-gegevens per geslacht en leeftijdsgroepen in Israël* .  
<https://data.gov.il/dataset/covid-19/resource/89f61e3a-4866-4bbf-bcc1-9734e5fee58e>
38. *Internationale databank: Israël* . [https://www.census.gov/data-tools/demo/idb/#/country?YR\\_ANIM=2020&FIPS\\_SINGLE=IS](https://www.census.gov/data-tools/demo/idb/#/country?YR_ANIM=2020&FIPS_SINGLE=IS)

39. Krishnamoorthy, K. & Thomson, J. Een krachtigere test voor het vergelijken van twee Poisson-gemiddelden. *J. Stat. Plan. Gevolgtrekking* **119** , 23-35 (2004).
- 

### [WiskundeSciNet Artikel Google geleerde](#)

---

40. Covid-19-tracker: Israël . <https://graphics.reuters.com/world-coronavirus-tracker-and-maps/countries-and-territories/israel/>
41. Ministerie van Volksgezondheid staat HMO's toe om herstelde COVID-patiënten te vaccineren . <https://www.israelhayom.com/2021/03/02/health-ministry-allows-hmos-to-vaccinate-recovered-covid-patients/>
42. Faul, F., Erdfelder, E., Lang, A.-G. & Buchner, A. G \* Power 3: een flexibel programma voor statistische poweranalyse voor de sociale, gedrags- en biomedische wetenschappen. *Gedraag je. Onderzoek Methoden: 39* , 175-191 (2007).
- 

### [Artikel Google geleerde](#)

---

43. Hilbe, JM *Negatieve binominale regressie* (Cambridge University Press, 2011).
44. Gardner, W., Mulvey, EP & Shaw, EC Regressieanalyses van tellingen en snelheden: Poisson-, oververspreide Poisson- en negatieve binomiale modellen. *Psychol. Stier.* **118** , 392 (1995).
- 

### [CAS Artikel Google geleerde](#)

---

45. Pinheiro, LC, Candore, G., Zaccaria, C., Slattery, J. & Arlett, P. Een algoritme om onverwachte verhogingen van de frequentie van meldingen van bijwerkingen in EudraVigilance te detecteren. *Farmaco-epidemiol. Drugsvrij.* **27** , 38-45 (2018).
- 

### [Artikel Google geleerde](#)

---

46. Chan, T.-C., Teng, Y.-C. & Hwang, J.-S. Detectie van influenza-achtige ziekteafwijkingen door Pearson-residuen van aangepaste negatieve binominale regressiemodellen direct te monitoren. *BMC Volksgezondheid* **15** , 1-16 (2015).
-

---

### [CAS Artikel Google geleerde](#)

---

47. Schwarz, G. De afmeting van een model schatten. *Ann. stat.* **6** , 461-464 (1978).

---

### [WiskundeSciNet Artikel Google geleerde](#)

---

48. Lee, GM, Romero, JR & Bell, BP Postapproval vaccinveiligheidstoezicht voor COVID-19-vaccins in de VS. *JAMA* **324** , 1937-1938 (2020).

---

### [CAS Artikel Google geleerde](#)

---

49. Chan, PS *et al.* Resultaten voor hartstilstand buiten het ziekenhuis in de Verenigde Staten tijdens de pandemie van de coronavirusziekte 2019. *JAMA Cardio.* **6** , 296-303 (2021).

---

### [Artikel Google geleerde](#)

---

50. Uy-Evanado, A. *et al.* Reacties op hartstilstand buiten het ziekenhuis en resultaten tijdens de COVID-19-pandemie. *clin. Elektrofysiol.* **7** , 6-11 (2021).

---

### [Artikel Google geleerde](#)

---

51. Fardman, A. *et al.* Acuut myocardiinfarct in het Covid-19-tijdperk: incidentie, klinische kenmerken en uitkomsten in het ziekenhuis - een register in meerdere centra. *PLoS ONE* **16** , e0253524 (2021).

---

### [CAS Artikel Google geleerde](#)

---

52. Team, S (Robert Koch-Institut, 2021).

53. *Volksgezondheid Schotland - COVID-19 heeft een bredere impact op het gezondheidszorgsysteem* . <https://scotland.shinyapps.io/phs-covid-wider-impact/>

54. Krammer, F. *et al.* Antilichaamreacties bij seropositieve personen na een enkele dosis SARS-CoV-2 mRNA-vaccin. *N. Engl. J. Med.* **384** , 1372-1374. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2101667> (2021).

---

### [CAS Artikel PubMed Google geleerde](#)

---

55.Sultanian, P. *et al.* Hartstilstand bij COVID-19: kenmerken en uitkomsten van hartstilstand binnen en buiten het ziekenhuis. Een rapport van het Zweedse register voor cardiopulmonale reanimatie. *EUR. Hart J.* **42** , 1094-1106.  
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa1067> (2021).

---

[CAS](#) [Artikel](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google geleerde](#)

---

56.Lowe, J. *et al.* Toegang tot spoedeisende hulp tijdens COVID-19: verschillen in gebruik per ras/ethniciteit, verzekering en inkomen. *West J. Emerg. Med.* **22** , 552-560.  
<https://doi.org/10.5811/westjem.2021.1.49279> (2021).

---

[Artikel](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google geleerde](#)

---

57.Choi, S. *et al.* Door myocarditis veroorzaakte plotselinge dood na BNT162b2-mRNA COVID-19-vaccinatie in Korea: casusrapport gericht op histopathologische bevindingen. *J. Koreaans Med. wetenschap* **36** , 66 (2021).

---

[Artikel](#) [Google geleerde](#)

---

58.Wenger, NK Vrouwen en coronaire hartziekten: een eeuw na Herrick: onderbelicht, ondergediagnosticeerd en onderbehandeld. *oplage* **126** , 604-611 (2012).

---

[Artikel](#) [Google geleerde](#)

---

59.Goldberg, Y. *et al.* Afnemende immuniteit na het BNT162b2-vaccin in Israël. *Nieuw Engels. J. Med.* **385** , 85 (2021).

---

[Artikel](#) [Google geleerde](#)

---

60.Gill, JR, Tashjian, R. & Duncanson, E. Autopsie histopathologische cardiale bevindingen bij twee adolescenten na de tweede COVID-19-vaccindosis. *Boog. pad. Laboratorium. Med.* **6** , 66 (2022).

---

[Google geleerde](#)

---

61. Kitamura, T. *et al.* Epidemiologie en uitkomst van hartstilstand buiten het ziekenhuis van niet-cardiale oorsprong in Osaka: een populatie-gebaseerd onderzoek. *BMJ Open* **4**, e006462 (2014).

---

[Artikel Google geleerde](#)

---

62. Böttiger, BW & Wetsch, WA Longembolie hartstilstand: trombolysie tijdens cardiopulmonale reanimatie en verbeterde overleving. *Borst* **156**, 1035-1036 (2019).

---

[Artikel Google geleerde](#)

---

63. Laher, AE & Richards, G. Hartstilstand als gevolg van longembolie. *Indiaas Hart J.* **70**, 731-735 (2018).

---

[Artikel Google geleerde](#)

---

64. Arnaout, M. *et al.* Hartstilstand buiten het ziekenhuis door hersenoorzaak: epidemiologie, klinische kenmerken en uitkomst in een multicenter cohort. *Kritiek. Zorg Med.* **43**, 453-460 (2015).

---

[Artikel Google geleerde](#)

---

[Referenties downloaden](#)

## Dankbetuigingen

---

De auteurs willen graag erkennen dat deze studie de individuele opvattingen van de auteurs vertegenwoordigt en niet de opvattingen van de respectievelijke instellingen waarbij ze zijn aangesloten. De auteurs willen ook professor Amos Adler, professor Shoshana Altuvia en Dr. Yoav Yecheszkeli bedanken voor de vele constructieve opmerkingen die hebben bijgedragen aan het verbeteren van de uiteenzetting van dit artikel.

## Financiering

---

Auteur CS wordt gedeeltelijk gefinancierd door een postdoctorale beurs van het Massachusetts General Hospital, Boston, MA en een Canadian Institutes of Health Research Fellowship.

## Auteurs informatie

---

voorkeuren

- 1. Sloan School of Management, Massachusetts Institute of Technology, 100 Main Street, Cambridge, MA, 02142-1347, VS**  
Christopher LF Sun & Retsef Levi
- 2. Healthcare Systems Engineering, Massachusetts General Hospital, Boston, MA, VS**  
Christopher LF Sun
- 3. Israel National Emergency Medical Services (Magen David Adom), Tel Aviv-Jaffo, Israël**  
Eli Jaffe
- 4. Ben Gurion Universiteit van de Negev, Beer Sheva, Israël**  
Eli Jaffe

## Bijdragen

EJ, RL en CS waren verantwoordelijk voor het concept en ontwerp van het onderzoek. RL en CS waren verantwoordelijk voor het literatuuronderzoek. EJ, RL, CS waren verantwoordelijk voor de verwerving van gegevens. EJ, RL en CS waren verantwoordelijk voor de analyse en interpretatie van gegevens. RL en CS waren verantwoordelijk voor het opstellen van het manuscript. EJ, RL en CS waren verantwoordelijk voor de kritische herziening van het manuscript voor belangrijke intellectuele inhoud. RL en CS waren verantwoordelijk voor de statistische analyse. RL en CS waren verantwoordelijk voor de cijfers. De corresponderende auteur verklaart dat alle genoemde auteurs voldoen aan de auteurschapscriteria en dat er geen anderen zijn weggelaten die aan de criteria voldoen.

Corresponderende auteur

Correspondentie met [Retsef Levi](#).

## Ethische verklaringen

---

### Concurrerende belangen

Auteur CS is de afgelopen drie jaar gedeeltelijk gefinancierd door een postdoctorale beurs van het Massachusetts General Hospital, Boston, MA en een Canadian Institutes of Health Research Fellowship voor niet-gerelateerd werk. Auteur RL heeft subsidies en contracten ontvangen (allemaal gedaan aan zijn primaire instelling: MIT) van Walmart Foundation, World Wildlife Foundation, Massachusetts General Hospital, Food and Drug



Administration, Target Inc., evenals advieskosten van Israel Defense Forces en de VS Securities and Exchange Commission, en honoraria voor een lezing bij Pepsico voor niet-gerelateerd werk in de afgelopen drie jaar.

## Extra informatie

---

Opmerking van de uitgever

Springer Nature blijft neutraal met betrekking tot jurisdictieclaims in gepubliceerde kaarten en institutionele voorkeuren.

## Aanvullende informatie

---

[Aanvullende informatie.](#)

## Rechten en machtigingen

---

**Open toegang** Dit artikel is gelicentieerd onder een Creative Commons Attribution 4.0 International License, die gebruik, delen, aanpassing, distributie en reproductie in elk medium of formaat toestaat, zolang je de oorspronkelijke auteur(s) en de bron op de juiste manier vermeldt, geef een link naar de Creative Commons-licentie en geef aan of er wijzigingen zijn aangebracht. De afbeeldingen of ander materiaal van derden in dit artikel zijn opgenomen in de Creative Commons-licentie van het artikel, tenzij anders aangegeven in een kredietlijn bij het materiaal. Als materiaal niet is opgenomen in de Creative Commons-licentie van het artikel en uw beoogde gebruik niet is toegestaan door wettelijke voorschriften of het toegestane gebruik overschrijdt, dient u rechtstreeks toestemming te verkrijgen van de auteursrechthebbende. Ga naar <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/> om een kopie van deze licentie te bekijken .

[Herdrukken en machtigingen](#)

## Over dit artikel

---

Citeer dit artikel

Sun, CLF, Jaffe, E. & Levi, R. Verhoogde cardiovasculaire noodgevallen onder de bevolking onder de 40 jaar in Israël tijdens de uitrol van vaccins en de

derde COVID-19-golf. *wetenschappelijke vertegenwoordiger* **12**, 6978 (2022).  
<https://doi.org/10.1038/s41598-022-10928-z>

[Citaat downloaden](#)

- Ontvangen 30 november 2021
- Geaccepteerd 14 april 2022
- Gepubliceerd 28 april 2022
- DOI <https://doi.org/10.1038/s41598-022-10928-z>

deel dit artikel

Iedereen met wie u de volgende link deelt, kan deze inhoud lezen:

Deelbare link ophalen

Geleverd door het Springer Nature SharedIt-initiatief voor het delen van inhoud

Onderwerpen

- [Gezondheidsbeleid](#)
- [Infectieziekten](#)
- [Volksgezondheid](#)

## Opmerkingen

Door een opmerking in te dienen, gaat u akkoord met onze [voorwaarden](#) en [communityrichtlijnen](#). Als u iets beledigends vindt of dat niet voldoet aan onze voorwaarden of richtlijnen, markeer het dan als ongepast.

[Download PDF](#)

- Secties
- Figuren
- Referenties
- [Abstract](#)
- [Invoering](#)
- [Methoden:](#)
- [Resultaten](#)
- [Discussie](#)
- [Beschikbaarheid van data](#)

- [Referenties](#)
- [Dankbetuigingen](#)
- [Financiering](#)
- [Auteurs informatie](#)
- [Ethische verklaringen](#)
- [Extra informatie](#)
- [Aanvullende informatie](#)
- [Rechten en machtigingen](#)
- [Over dit artikel](#)
- [Opmerkingen](#)

Advertentie

Wetenschappelijke rapporten ( *Sci Rep* ) ISSN 2045-2322 (online)

- [Over ons](#)
- [persberichten](#)
- [perskantoor](#)
- [Neem contact op](#)

- 
- 
- 

## Inhoud ontdekken

- [Tiidschriften AZ](#)
- [Artikelen op onderwerp](#)
- [nano](#)
- [Protocoluitwisseling](#)
- [Natuurindex](#)

## Publicatiebeleid

- [Natuurportfoliobeleid](#)
- [Vrije toegang](#)

## Auteurs- en onderzoeksdiensten

- [Herdrukken & machtigingen](#)

- [Onderzoeksgegevens](#)
- [Taalbewerking](#)
- [wetenschappelijke bewerking](#)
- [Natuur Masterclasses](#)
- [Natuuronderzoek Academies](#)
- [Onderzoekoplossingen](#)

## Bibliotheken & instellingen

- [Bibliothecarisservice & tools](#)
- [bibliothecaris portaal](#)
- [Onderzoek openen](#)
- [Aanbevelen aan bibliotheek](#)

## Adverteren en partnerschappen

- [Adverteren](#)
- [Partnerschappen en diensten](#)
- [Mediakits](#)
- [Merkinhoud](#)

## Carrièreontwikkeling

- [Carrières in de natuur](#)
- [Natuurconferenties](#)
- [Natuur evenementen](#)

## regionale websites

- [Natuur Afrika](#)
- [Natuur China](#)
- [Natuur India](#)
- [Natuur Italië](#)
- [Natuur Japan](#)
- [Natuur Korea](#)
- [Natuur Midden-Oosten](#)

## Juridisch en privacy

- [Privacybeleid](#)
- [Gebruik van cookies](#)
- [Cookies beheren/mijn gegevens niet verkopen](#)
- [Juridische mededeling](#)
- [Toegankelijkheidsverklaring](#)

- [algemene voorwaarden](#)
- [Privacyverklaring Californië](#)

© 2022 Springer Nature Limited

Dichtbij

Meld u aan voor de *Nature Briefing* -nieuwsbrief - wat belangrijk is in de wetenschap, dagelijks gratis in uw inbox.

E-mailadres

Inschrijven

Ik ga ermee akkoord dat mijn gegevens worden verwerkt in overeenstemming met het [Privacybeleid van Nature](#) en Springer Nature Limited .