

DISCLAIMER



Onafhankelijke informatie is niet gratis. Het NTvG investeert veel geld om het hoge niveau van haar artikelen te waarborgen, door een proces van peer-review en redactievoering. Het NTvG kan alleen bestaan als er voldoende betaalde abonnementen zijn. Het is niet de bedoeling dat onze artikelen worden verspreid zonder betaling. Wij rekenen op uw medewerking.

Boostervaccinatie tegen covid-19

Beschermingsduur van primaire vaccinatie en het nut van een booster

Pol A.C. van Lier en Shona Kalkman

Samenvatting

Bij een boostervaccinatie wordt een extra vaccindosis gegeven, meestal 5-6 maanden na de primaire vaccinatieserie.

Onlangs is de Nederlandse overheid begonnen met de zogenoemde boostercampagne tegen covid-19.

Sinds oktober 2021 zijn er steeds meer wetenschappelijke gegevens bekend geworden over een afname van de bescherming tegen infectie van de covid-19-vaccins en over het nut van een boostervaccin.

Hoewel de bescherming tegen symptomatische infecties afneemt vanaf ongeveer 6 maanden na de primaire vaccinatieserie, blijft de bescherming tegen ziekenhuisopnames relatief stabiel.

Een procentueel zeer geringe afname van de bescherming tegen het opmerisico kan tijdens een epidemische golf leiden tot een aanzienlijke verhoging van het aantal ziekenhuisopnames.

Bijna een jaar na het begin van de vaccinatiecampagne tegen covid-19 is de meerderheid van de bevolking gevaccineerd. Wat is er inmiddels bekend over de beschermingsduur van de vaccins en de werkzaamheid van boostervaccinatie?

De eerste vaccins tegen covid-19 zijn in december 2020 op de markt gekomen en vanaf begin januari 2021 in Nederland toegepast. Onlangs is de Nederlandse overheid begonnen met de zogenoemde boostercampagne. Een booster dosis is een extra vaccindosis die meestal 5-6 maanden na de primaire vaccinatieserie wordt gegeven. Terwijl er in september van dit jaar nog nauwelijks wetenschappelijke gegevens waren over teruglopende bescherming van de vaccins of over het nut van een boostervaccinatie, zijn er sinds oktober snel meer gegevens over bekend geworden. We bespreken hier de huidige kennis over de beschermingsduur van de covid-19-vaccins die in Nederland worden gebruikt en de meerwaarde van boostervaccinatie.

Voor veel van de bestaande vaccins tegen andere infectieziekten is een booster dosis nodig voor een duurzame, vaak jarenlange bescherming. Boostervaccinatie met aangepaste vaccins kan ook nodig zijn wanneer er virusmutaties optreden, zoals bekend is van het influenzavirus en inmiddels ook van SARS-CoV-2. Door deze mutaties vermindert de bescherming van de primaire vaccinatieserie tegen covid-19, zoals elders in het NTvG is beschreven.¹ Hoelang de nieuwe vaccins bescherming bieden en welk vaccinatie regime optimaal is, moet de praktijk uitwijzen.

Aanvankelijke bescherming na covid-19-vaccinatie

Klinische registratiestudies lieten zien dat de vaccins BNT162b2 (BioNTech/Pfizer), mRNA-1273 (Moderna), ChAdOx1-nCoV-19 (AstraZeneca) en Ad26.COV2.S (Janssen) een goede bescherming bieden (62-95%) tegen symptomatische infecties.²⁻⁵ De werkzaamheid van een vaccin – in trials vaak ‘vaccine efficacy’ genoemd – wordt bepaald door de verhouding tussen het aantal infecties gedurende de studieperiode onder gevaccineerden en ongevaccineerden. Wanneer het aantal deelnemers hoog genoeg is, kan onderscheid worden gemaakt tussen de bescherming tegen lichte symptomen en ernstige ziekte. Vanwege hun opmerkelijk hoge werkzaamheid (> 90%), ook in de hoogste leeftijdsgroepen, zijn de mRNA-vaccins van BioNTech/Pfizer en Moderna bij voorkeur ingezet bij mensen met het hoogste risico op ernstige covid-19, onder wie 65-plussers. Opvallend in de studies was dat alle 4 de vaccins goede bescherming bieden tegen een ernstige infectie, ziekenhuisopname en sterfte (> 90%).

Ondanks een hoge werkzaamheid in klinische studies, kan de bescherming in de praktijk toch lager uitvallen. Ten eerste is de immunrespons a priori al lager bij ouderen, waardoor vaccins minder werkzaam zijn dan bij jongere mensen (immunosenescentie). Ook kan bescherming van vaccins in de loop van tijd afnemen (‘waning’). Daarnaast zijn er patiëntengroepen met een ernstig gestoorde immuniteit, bij wie een vaccin geen of onvoldoende immunrespons opwekt. Prospectieve studies hebben het afgelopen jaar laten zien dat desondanks de immunrespons na vaccinatie ook goed is bij de meeste immuungecompromitteerde patiënten en mensen die immunosuppressieve medicatie gebruiken. Enkele patiëntengroepen, zoals patiënten met een transplantatienier, lieten echter onvoldoende of geen immunrespons zien na 2 doses van een mRNA-vaccin.⁶ Een deel van hen vertoonde wel een betere

immuunrespons na een derde dosis.⁷ Deze patiëntengroepen hebben in Nederland inmiddels een aanvullende dosis gekregen. Deze derde dosis wordt bij hen gezien als onderdeel van de primaire vaccinatieserie, en niet als boostervaccinatie. Net als Nederland hebben veel andere landen deze derde dosis ingezet voor immuungecompromitteerde patiënten en dit soms aangekondigd als het begin van hun 'booster campagne'.

Afnemende bescherming na covid-19-vaccinatie

Het aantal SARS-CoV-2-infecties en covid-19-gerelateerde ziekenhuisopnames is na het versoepelen van de maatregelen op 25 september 2021 sterk toegenomen. Vooral vanaf medio oktober namen de aantallen sterk toe door de opkomst van de deltavariant – die tot 50% besmettelijker is dan de alfavariant – gevolgd door de introductie van de omikronvariant begin december. Ook in verpleeghuizen is een sterke stijging gezien van het aantal infecties. Voor de meeste patiëntengroepen geldt dat de primaire vaccinatieserie voor meer dan 90% beschermt tegen ziekenhuisopnames, maar niet 100%. Bij een hoge viruscirculatie is het daarom onvermijdelijk dat ook een substantieel aantal gevaccineerden in het ziekenhuis wordt opgenomen vanwege covid-19. De verhouding tussen gevaccineerden en ongevaccineerden met covid-19 in het ziekenhuis kan niet gebruikt worden als directe indicator voor afnemende bescherming van de vaccins. Daarvoor verschilt het aantal gevaccineerden in de bevolking te sterk van het aantal ongevaccineerden. Bij een vaccinatiegraad van circa 90% onder ouderen is het aantal gevaccineerden circa tienmaal groter dan het aantal ongevaccineerden. Een klein percentage doorbraakinfecties leidt in de grote groep gevaccineerden daarom toch tot een aanzienlijk aantal ziektegevallen. Andersom is het kleine aantal ongevaccineerden in de populatie nog steeds sterk oververtegenwoordigd in het ziekenhuis. Zo kan berekend worden dat als een vaccin voor 90% beschermt tegen ziekenhuisopname en de vaccinatiegraad 90% is, de verhouding tussen het aantal gevaccineerden en ongevaccineerden in het ziekenhuis ongeveer 1:1 is.

De vraag die speelde in de afgelopen maanden was of een bescherming van net onder de 100% de enige verklaring is voor de huidige ziekenhuisopnames van gevaccineerden of dat de bescherming ook afneemt met de tijd. Om die vraag te beantwoorden kan in eerste instantie gekeken worden naar het verloop van de immuunrespons als indirecte maat. Belangrijker is echter het verloop van de bescherming in de praktijk tegen infecties, ziekenhuis- en IC-opnames en sterfte.

Immunologisch onderzoek

Verschillende immunologische studies laten zien dat na een primaire covid-19-vaccinatieserie een robuuste humorale (antistof-gemedieerde) en cellulaire (T-cel-gemedieerde) immuunrespons optreedt die langdurig meetbaar is.⁸ Hoge concentraties van neutraliserende antistoffen spelen een belangrijke rol in de bescherming tegen besmetting.⁹ Een afname van deze antistofconcentraties zou een indirecte voorspeller kunnen zijn voor verminderde bescherming tegen ernstige ziekte in de toekomst. Terwijl de aanvankelijke neutraliserende-antistoftiters het hoogst zijn na vaccinatie met een mRNA-vaccin, lijken deze titers sterker af te nemen gedurende de eerste 6 maanden dan na vaccinatie met een vectorvaccin (AstraZeneca en Janssen). Daardoor worden verschillen in de antistoftiters tussen de vaccins in de loop van tijd kleiner.¹⁰ Na de meeste vaccinaties tegen infectieziekten bereikt de antistoftiter in het bloed een piek na 4 weken, waarna de concentratie geleidelijk afneemt.

De antistoftiter is in de praktijk van beperkte waarde, aangezien het directe verband tussen de neutraliserende-antistofconcentratie en de bescherming tegen infectie nog niet bekend is.¹¹ Andere immunologische mechanismen, zoals aangeboren ('innate') en getrainde ('trained') immuniteit, CD4+- en CD8+-T-celactiviteit, 'memory'-B-celrespons en antistof-afhankelijke cytotoxiciteit dragen ook bij aan de bescherming, met name tegen ernstige infecties. Vooralsnog laten studies zien dat de cellulaire immuniteit hoog genoeg blijft en minder gevoelig is voor nieuwe virusvarianten.^{9,10} Het is op dit moment nog niet precies bekend welke parameter het beste correleert met bescherming tegen SARS-CoV-2.

Bescherming tegen infecties

Uit internationale literatuur blijkt dat de bescherming tegen (licht) symptomatische infecties voor alle vaccins die in Nederland worden gebruikt terugloopt met de tijd ('waning immunity'). Een eerste prepublicatie uit Israël liet op 30 augustus zien dat mensen die langer geleden zijn gevaccineerd met het vaccin van BioNTech/Pfizer minder goed zijn beschermd tegen infectie.¹² Daarbij wezen de onderzoekers op mogelijke vertekening van hun resultaten door de gelijktijdige opkomst van de deltavariant en het feit dat er in Israël een korter – en minder effectief – interval tussen eerste en tweede vaccin is aangehouden. In de oorspronkelijke registratietrials viel de mate van bescherming tegen PCR-aangetoonde infecties door de mRNA-vaccins van BioNTech/Pfizer (95%) en Moderna (94%) hoger uit dan door de vectorvaccins van AstraZeneca (62%) en Janssen (66%). Een Oostenrijkse praktijkstudie liet medio oktober zien dat de bescherming tegen PCR-aangetoonde infectie met de deltavariant het laagst is na eenmalige vaccinatie met het Janssen-vaccin (40-41%, afhankelijk van de leeftijd), gevolgd door AstraZeneca (61-71%); de bescherming was het hoogst na

vaccinatie met een mRNA-vaccin (BioNTech/Pfizer of Moderna: 84-85%).¹³ Medio september bleek uit de oorspronkelijke registratiestudie van het BioNTech/Pfizer-vaccin dat gedurende een follow-upperiode van 6 maanden de bescherming tegen infectie afneemt van 96% naar 84%.¹⁴ Praktijkstudies uit de Verenigde Staten (VS) en het Verenigd Koninkrijk verschenen tussen half september en eind oktober; beide studies vonden dat de bescherming tegen symptomatische infecties afnam vanaf het moment dat de deltavariant verscheen.¹⁵⁻¹⁷

Bescherming tegen ziekenhuisopnames

Alle 4 de vaccins die in Nederland worden gebruikt beschermden kort na toediening voor > 95% tegen ziekenhuisopnames.¹⁸ Hoewel de bescherming tegen symptomatische infecties afneemt in de loop van tijd, blijft de bescherming tegen ziekenhuisopnames relatief stabiel. Enkele studies uit de VS rapporteerden in augustus en september een vrijwel onverminderd hoge bescherming tegen ziekenhuisopnames gedurende de eerste 6 maanden na vaccinatie met het BioNTech/Pfizer-, Moderna- of het Janssen-vaccin.^{19,20} Andere studies uit de VS suggereerden eind september dat bij 75-plussers de bescherming tegen ziekenhuisopname wel afnam gedurende de periode van 20-24 weken na vaccinatie; de afname verschilde tussen de vaccins (Moderna: 93%; BioNTech/Pfizer: 88%; Janssen: 71%).^{17,21} Hierbij speelt ook steeds de opkomst van de deltavariant een rol. In een Britse studie werd eind september enige afname van bescherming tegen ziekenhuisopname gezien als gevolg van de deltavariant.¹⁵ Zo daalde de bescherming van ongeveer 99% naar respectievelijk 91% en 93% voor 65-plussers en personen van > 16 jaar. Deze getallen staan in sterk contrast met een Amerikaanse studie, die op grond van een rekenmodel suggereerde dat het Janssen-vaccin een zeer slechte bescherming biedt tegen infecties, ziekenhuisopnames en sterfte. Die studie is ernstig bekritiseerd, omdat er discussie is over de gebruikte modellering en de publicatie geen inzicht geeft in de onderliggende gegevens waardoor berekening van de feitelijke vaccineffectiviteit niet mogelijk is.²²

In Israël werd na 6 maanden na vaccinatie een afname gezien van de bescherming tegen ziekenhuisopname door het BioNTech/Pfizer-vaccin, van 98% naar 93% voor 40-59-jarigen en van 92% naar 85% voor 60-plussers.¹² Ook uit gegevens van het RIVM bleek eind oktober dat de bescherming van de in Nederland gebruikte vaccins tegen ziekenhuisopname iets afneemt.¹⁸ De gegevens over de 'deltavariant'-periode (11 juli-14 november 2021) lieten een vrijwel onveranderde bescherming zien tegen ziekenhuisopname (94%) en IC-opname (97%), ten opzichte van de voorgaande periode. Ten opzichte van eerdere metingen is de bescherming 6 maanden na vaccinatie bij mensen ≥ 70 jaar wel iets gedaald, van 91% naar 89%, en lager dan bij 50-69- en 12-49-jarigen (respectievelijk 96 en 97%).¹⁸ De werkzaamheid van de 4 verschillende vaccins in Nederland verschilt nauwelijks; de bescherming tegen ziekenhuisopname in de periode juli-november 2021 was 91% voor het AstraZeneca-vaccin, 93% voor het Janssen-vaccin, 95% voor het BioNTech/Pfizer-vaccin en 96% voor het Moderna-vaccin. Of de bescherming tegen ernstige ziekte afneemt onder verpleeghuisbewoners is niet goed af te leiden uit het aantal ziekenhuisopnames; bij ernstige ziekte worden zij doorgaans niet in het ziekenhuis opgenomen.

Aan de hand van de gegevens van het RIVM over de periode 11 juli-14 november 2021 kan worden berekend dat het risico op een ziekenhuisopname vanwege covid-19 voor volledig gevaccineerden 17 keer lager is dan voor ongevaccineerden; het risico op een IC-opname is 33 keer lager. Anderzijds betekent een afname van de bescherming van enkele procentpunten in de loop van tijd, dat het risico op doorbraakinfecties die tot opname leiden hoger wordt. Dat risico blijft in absolute zin weliswaar nog steeds laag, maar wordt in relatieve zin aanzienlijk. Als rekenvoorbeeld nemen wij de bescherming van het BioNTech/Pfizer-vaccin tegen ernstige ziekte voor 60-plussers in Israël.¹² Voor hen nam de bescherming af van 92% naar 85%, wat globaal betekent dat het risico op doorbraakinfecties verdubbelt ($100 - 92 = 8\%$ versus $100 - 85 = 15\%$). Tijdens een epidemische golf met een hoog aantal besmettingen kunnen deze kleine verschillen in een grote populatie van gevaccineerden toch de ziektelast aanzienlijk laten stijgen. Hoewel er dus verschillen zijn tussen de internationale studies, is het op basis van de huidige literatuur aannemelijk dat de effectiviteit van covid-19-vaccinatie afneemt met de tijd, waardoor het aantal doorbraakinfecties op den duur stijgt.

Effect van boostervaccinatie

Bij de boostervaccinatie kan hetzelfde vaccin als in de primaire vaccinatieserie worden gebruikt (homologe vaccinatie) of een ander vaccin (heterologe vaccinatie). Vooralsnog zijn alleen de vaccins van BioNTech/Pfizer en Moderna goedgekeurd als boostervaccins. Op grond van immunologische studies hebben deze vaccins ook de voorkeur na eerdere vaccinatie met een vectorvaccin.²³ Voordat de omikronvariant bekend werd was het een complexe afweging om te bepalen wanneer een boostervaccinatie nuttig en nodig is. Zo kon het een aantal potentiële voordelen hebben om boostervaccinatie later aan te bieden, zoals een potentieel hogere boosterrespons door een langer interval tussen primaire vaccinatie en de booster. Ook kon het worden overwogen om te wachten op het beschikbaar komen van boostervaccins die zijn aangepast aan nieuwe virusvarianten en daardoor een betere bescherming bieden tegen de delta- of omikronvariant. Bovendien gaat een boostercampagne potentieel ten koste van primaire covid-19-

vaccinatiecampagnes in de rest van de wereld. Zoals ook de WHO bij herhaling benadrukt, is de inzet van schaarse vaccins voor primaire vaccinatie nog altijd de meest effectieve strategie om de wereldwijde sterfte en ziekte door covid-19 terug te dringen, en om het ontstaan van nieuwe virusvarianten te voorkomen. Dat moet afgewogen worden tegen de winst van het optimaliseren van de al hoge bescherming van gevaccineerden.

Ten slotte moet de vraag beantwoord worden of boostervaccinatie effectief is in het terugdringen van ernstige infecties.

Immunologisch onderzoek laat zien dat zowel homologe als heterologe boostervaccinatie leidt tot een sterke verhoging van de concentratie neutraliserende antistoffen, ook tegen virusvarianten als de huidige deltavariant.^{24,25} De eerste studies laten eveneens zien dat de cellulaire immuniteit (T-cellen) toeneemt na een boosterdosering.²⁶ Er zijn uiteraard nog weinig gegevens over het effect op het risico op infectie en ziekenhuisopname. Studies uit Israël suggereren dat mensen in de eerste weken na boostervaccinatie voor > 90% beschermd zijn tegen het risico op een ernstige doorbraakinfectie. Dat komt overeen met een circa tienvoudige daling van het risico op ziekenhuisopname en ernstige ziekte vergeleken met gevaccineerden die geen booster kregen.²⁷ Dit werd gezien in alle leeftijdscategorieën.²⁸ Daarbij moet opgemerkt worden dat de onderzoeksperiode nog kort is en dat de duur van de additionele bescherming nog in de praktijk moet blijken.

Conclusie

Bij vaccinaties is het een normaal verschijnsel dat de bescherming tegen infectie na verloop van de tijd afneemt. Vaak is na een primaire vaccinatieserie later een boosterdosering nodig om een duurzame bescherming te bieden, zoals bij het DKTP- of hepatitis-A-vaccin. Voor andere aandoeningen, zoals influenza, is regelmatige hervaccinatie noodzakelijk, vanwege een afname van de immuniteit en het optreden van virusmutaties. In hoeverre hervaccinatie tegen SARS-CoV-2 nodig is, moet de tijd uitwijzen. Vaststellen van eventueel afnemende effectiviteit wordt bemoeilijkt door een aantal factoren. Zo zijn ouderen langer geleden gevaccineerd, maar hebben zij a priori al een zwakkere immunerespons. Verder is de besmettelijkere deltavariant dominant geworden, zijn er seizoensinvloeden en zijn preventieve maatregelen mettertijd op- en afgeschaald vanwege een wisselende infectiedruk.

Zeer recente gegevens laten zien dat de bescherming tegen met PCR aangetoonde infecties afneemt vanaf ongeveer 6 maanden na primaire vaccinatie met 2 doses van het BioNTech/Pfizer-, Moderna- of het AstraZeneca-vaccin of 1 dosis van het Janssen-vaccin. In mindere mate geldt dit ook voor de bescherming tegen ziekenhuisopnames. Hoewel de 4 vaccins die in Nederland worden gebruikt verschillen in bescherming tegen besmetting, is het opvallend dat de bescherming tegen ernstige ziekte, ziekenhuisopname en overlijden niet sterk verschilt en ook niet substantieel uiteen is gaan lopen na verloop van tijd. Deze eerste wetenschappelijke gegevens over afnemende bescherming vielen samen met het moment dat een sterke epidemische golf ontstond, enkele weken nadat de maatregelen eind september waren losgelaten. Een procentueel zeer geringe afname van de bescherming tegen het opnamerisico kan in een rustige fase van de pandemie nauwelijks meetbare effecten hebben, maar tijdens een piek leiden tot een aanzienlijke verhoging van het aantal ziekenhuisopnames. Het besluit of, wanneer, en voor wie een boostervaccinatie wordt aanbevolen moet dan ook voortkomen uit een brede afweging van al deze immunologische, medische, epidemiologische en maatschappelijke factoren.

- Online artikel en reageren op ntvg.nl/D6623
- Gezondheidsraad, Den Haag: prof.dr. P.A.C. van Lier, hoofd wetenschappelijke staf, ontwikkelingspsycholoog; dr. S. Kalkman, wetenschappelijk secretaris, arts-ethicus.
- Contact: vertegenwoordiger Gezondheidsraad (pers@gr.nl)
- Belangenconflict en financiële ondersteuning: er zijn mogelijke belangen gemeld bij dit artikel. ICMJE-formulieren met de belangenverklaring van de auteurs zijn online beschikbaar bij dit artikel.
- Dit artikel is gebaseerd op de adviezen van de Gezondheidsraad over boostervaccinatie tegen covid-19 en is geschreven door wetenschappelijk medewerkers van het secretariaat van de Gezondheidsraad. Leden van de commissies betrokken bij deze adviezen zijn: prof.dr. B.J. Kullberg, hoogleraar interne geneeskunde en infectieziekten, internist-infectioloog, Radboudumc; prof.dr. C.J.P.A. Hoebe, hoogleraar sociale geneeskunde en infectieziektebestrijding, Universiteit Maastricht; prof.dr. M.P.G. Koopmans, hoogleraar virologie, hoofd afdeling viroscience, Erasmus MC; drs. M.W.H. van Beek, klinisch geriater, Catharina Ziekenhuis; prof.dr. M.E.T.C. van den Muijsenbergh, hoogleraar gezondheidsverschillen en persoonsgerichte eerstelijnszorg, huisarts, Radboudumc; prof.dr. J.M. Prins, hoogleraar interne geneeskunde en infectieziekten, internist-infectioloog, Amsterdam UMC; prof.dr. M.H.N. Schermer, hoogleraar filosofie van de geneeskunde, Erasmus MC; prof.dr. C. Schultsz, hoogleraar global health, arts-microbioloog, Amsterdam UMC.
- Dr. H.E. de Melker, afdelingshoofd epidemiologie en surveillance RVP en prof.dr. E.A.M. Sanders, kinderarts-immunoloog, chief science officer, beiden van het Centrum Infectieziektebestrijding RIVM werden geraadpleegd als deskundigen.

Aanvaard op 18 december 2021

Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2022;166:D6623

Literatuur

1. Worp N, Koopmans MPG, Fouchier RAM, Oude Munnink BB. [Mutaties in het SARS-CoV-2-genoom](#) Ned Tijdschr Geneeskd. Ned Tijdschr Geneeskd. 2021;165:D6496.
2. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al; C4591001 Clinical Trial Group. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine. N Engl J Med. 2020;383:2603-15. [doi:10.1056/NEJMoa2034577](#). [Medline](#)
3. Baden LR, El Sahly HM, Essink B, et al; COVE Study Group. Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. N Engl J Med. 2021;384:403-16. [doi:10.1056/NEJMoa2035389](#). [Medline](#)
4. Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, et al; Oxford COVID Vaccine Trial Group. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. Lancet. 2021;397:99-111. [doi:10.1016/S0140-6736\(20\)32661-1](#). [Medline](#)
5. Sadoff J, Gray G, Vandebosch A, et al; ENSEMBLE Study Group. Safety and efficacy of single-dose Ad26.COV2.S vaccine against Covid-19. N Engl J Med. 2021;384:2187-201. [doi:10.1056/NEJMoa2101544](#). [Medline](#)
6. Marion O, Del Bello A, Abravanel F, et al. Safety and immunogenicity of anti-SARS-CoV-2 messenger RNA vaccines in recipients of solid organ transplants. Ann Intern Med. 2021;174:1336-8. [doi:10.7326/M21-1341](#). [Medline](#).
7. Hall VG, Ferreira VH, Ku T, et al. Randomized trial of a third dose of mRNA-1273 vaccine in transplant recipients. N Engl J Med. 2021;385:1244-6. [doi:10.1056/NEJMc2111462](#). [Medline](#)
8. Gaebler C, Wang Z, Lorenzi JCC, et al. Evolution of antibody immunity to SARS-CoV-2. Nature. 2021;591:639-44. [doi:10.1038/s41586-021-03207-w](#). [Medline](#)
9. Khoury DS, Cromer D, Reynaldi A, et al. Neutralizing antibody levels are highly predictive of immune protection from symptomatic SARS-CoV-2 infection. Nat Med. 2021;27:1205-11. [doi:10.1038/s41591-021-01377-8](#). [Medline](#)
10. Collier AY, Yu J, McMahan K, et al. Differential kinetics of immune responses elicited by covid-19 vaccines. N Engl J Med. 2021;385:2010-2. [doi:10.1056/NEJMc2115596](#). [Medline](#)
11. Gilbert PB, Montefiori DC, McDermott AB, et al; Immune Assays Team§; Moderna, Inc. Team§; Coronavirus Vaccine Prevention Network (CoVPN)/Coronavirus Efficacy (COVE) Team§; United States Government (USG)/CoVPN Biostatistics Team§. Immune correlates analysis of the mRNA-1273 COVID-19 vaccine efficacy clinical trial. Science. 23 november 2021 (epub). [doi:10.1126/science.abm3425](#). [Medline](#).
12. Goldberg Y, Mandel M, Bar-On YM, et al. Waning immunity after the BNT162b2 vaccine in Israel. N Engl J Med. 2021;385:e85. [doi:10.1056/NEJMoa2114228](#). [Medline](#)
13. Chalupka A, Handra N, Richter LSD. [Estimates of COVID-19 vaccine effectiveness against SARS-CoV-2 infection following a nationwide vaccination campaign: a population-based cohort study](#). Inst Infect Dis Epidemiol Surveill AGES. 15 oktober 2021.
14. Thomas SJ, Moreira ED Jr, Kitchin N, et al; C4591001 Clinical Trial Group. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA covid-19 vaccine through 6 months. N Engl J Med. 2021;385:1761-73. [doi:10.1056/NEJMoa2110345](#). [Medline](#)
15. Andrews N, Tessier E, Stowe J, et al. Vaccine effectiveness and duration of protection of Comirnaty, Vaxzevria and Spikevax against mild and severe COVID-19 in the UK. medRxiv 2021. [doi:10.1101/2021.09.15.21263583](#).
16. Lin D-Y, Gu Y, Wheeler B, et al. Effectiveness of covid-19 vaccines in the United States over 9 months: surveillance data from the State of North Carolina. medRxiv 2021. [doi:10.1101/2021.10.25.21265304](#).
17. Grannis SJ, Rowley EA, Ong TC, et al; VISION Network. Interim estimates of COVID-19 vaccine effectiveness against COVID-19-associated emergency department or urgent care clinic encounters and hospitalizations among adults during SARS-CoV-2 B.1.617.2 (delta) variant predominance - nine states, June-August 2021. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2021;70:1291-3. [doi:10.15585/mmwr.mm7037e2](#). [Medline](#)
18. [Effectiviteit van COVID-19 vaccinatie tegen ziekenhuis en intensive-care-opname in Nederland \(opnames 11 juli – 14 november 2021\)](#). Bilthoven: RIVM; 2021.
19. Tenforde MW, Self WH, Naioti EA, et al. Sustained effectiveness of Pfizer-BioNTech and Moderna vaccines against COVID-19 associated hospitalizations among adults – United States, March-July 2021. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2021;70:1156-62. [doi:10.15585/mmwr.mm7034e2](#). [Medline](#)

20. Rosenberg ES, Dorabawila V, Easton D, et al. COVID-19 vaccine effectiveness by product and timing in New York State. medRxiv 2021. [doi:10.1101/2021.10.08.21264595](https://doi.org/10.1101/2021.10.08.21264595).
21. Self WH, Tenforde MW, Rhoads JP, et al; IVY Network. Comparative effectiveness of Moderna, Pfizer-BioNTech, and Janssen (Johnson & Johnson) vaccines in preventing COVID-19 hospitalizations among adults without immunocompromising conditions - United States, March-August 2021. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2021;70:1337-43. [doi:10.15585/mmwr.mm7038e1](https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7038e1). [Medline](#)
22. Cohn BA, Cirillo PM, Murphy CC, Krigbaum NY, Wallace AW. SARS-CoV-2 vaccine protection and deaths among US veterans during 2021. Science. 2021:eabm0620. [doi:10.1126/science.abm0620](https://doi.org/10.1126/science.abm0620). [Medline](#)
23. [EMA and ECDC recommendations on heterologous vaccination courses against COVID-19](#). Amsterdam: Europees Geneesmiddelenbureau (EMA); 2021.
24. Falsey AR, Frenck RW Jr, Walsh EE, et al. SARS-CoV-2 neutralization with BNT162b2 vaccine dose 3. N Engl J Med. 2021;385:1627-29. [doi:10.1056/NEJMc2113468](https://doi.org/10.1056/NEJMc2113468). [Medline](#)
25. Sablerolles RSG, Rietdijk WJR, Goorhuis A, et al. Immunogenicity and reactogenicity of booster vaccinations after Ad26.COV2.S priming. medRxiv. 2021. [doi:10.1101/2021.10.18.21264979](https://doi.org/10.1101/2021.10.18.21264979).
26. Hillus D, Schwarz T, Tober-Lau P, et al; EICOV/COVIM Study Group. Safety, reactogenicity, and immunogenicity of homologous and heterologous prime-boost immunisation with ChAdOx1 nCoV-19 and BNT162b2: a prospective cohort study. Lancet Respir Med. 2021;9:1255-65. [doi:10.1016/S2213-2600\(21\)00357-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00357-X). [Medline](#)
27. Bar-On YM, Goldberg Y, Mandel M, et al. Protection of BNT162b2 vaccine booster against covid-19 in Israel. N Engl J Med. 2021;385:1393-400. [doi:10.1056/NEJMoa2114255](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2114255). [Medline](#)
28. Bar-On YM, Goldberg Y, Mandel M, et al. Protection across age groups of BNT162b2 vaccine booster against covid-19. medRxiv 2021. [doi:10.1101/2021.10.07.21264626](https://doi.org/10.1101/2021.10.07.21264626).