

Aan de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Datum: 2 november 2021
Telefoon:

Uw kenmerk: 2373203-1009949
E-mail:

Ons kenmerk: 3278835/3278859/PVLym/078
Bijlagen: -

Onderwerp: advies *Boostervaccinatie tegen COVID-19; vervolgadvis*
Publicatienr: 2021/42

Geachte minister,

Op 14 september jl. concludeerde de Gezondheidsraad dat de in Nederland gebruikte COVID-19-vaccins een onverminderd hoge bescherming bieden tegen ernstige ziekte.¹ Daarom adviseerde de Gezondheidsraad nog geen boostervaccinatie aan te bieden aan de algemene bevolking. Een boostervaccinatie is een additionele vaccindosis bij mensen bij wie de immuniteit tegen SARS-CoV-2 na een primaire COVID-19-vaccinatieserie niet optimaal meer is. Dit staat los van een derde vaccindosis als onderdeel van de primaire vaccinatieserie bij mensen met een ernstig gecompromitteerd immuunsysteem, waarbij de primaire respons na twee doses onvoldoende was. Het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) heeft samen met de Federatie Medisch Specialisten (FMS) de groepen geïdentificeerd die voor een additionele vaccindosis als onderdeel van de primaire vaccinatie in aanmerking komen, en zij worden op dit moment opgeroepen.

De Gezondheidsraad adviseerde wel te anticiperen op de afnemende bescherming van de primaire COVID-19-vaccinatieserie, waardoor een boostervaccin nodig zou kunnen worden voor bepaalde groepen. Factoren die relevant zijn voor de boostercampagne zijn gegevens over mindere bescherming van vaccinatie bij kwetsbare ouderen van hoge leeftijd, aanwijzingen voor een eventuele afname van de bescherming over de tijd, maar ook stijging van het aantal ziekenhuisopnames, en ontwikkelingen van COVID-19 in de verpleeghuizen.

In uw brief van 15 oktober verzocht u de Gezondheidsraad aanvullend te adviseren over de laatste stand van de wetenschap ten aanzien van een aantal aspecten van boostervaccinatie. Daarom heeft de Commissie Medische Aspecten van COVID-19 zich opnieuw gebogen over de vraag of een boostervaccinatie tegen COVID-19 gewenst is, en bij welke groepen. Zoals gebruikelijk voor de werkwijze van de Gezondheidsraad zijn in de commissie experts uit relevante gebieden van de klinische gezondheidszorg, volksgezondheid en ethiek vertegenwoordigd. Een overzicht van de commissiesamenstelling vindt u onderaan deze brief. Het advies is getoetst door de beraadsgroep van de Gezondheidsraad.

De commissie constateert dat de huidige COVID-19-vaccins in de algemene bevolking nog goed beschermen tegen ernstige ziekte. Om een toename van ernstige ziekte voor te zijn, adviseert de commissie om nu wel te starten met een boosteraanbod aan ouderen, en bewoners van zorginstellingen.

Doelen van boostervaccinatie

In de verwachting dat na vaccinatie de bescherming tegen ernstige ziekte met de tijd zou kunnen afnemen, adviseerde de commissie eerder om groepen te monitoren met een hoger risico op ernstige ziekte en sterfte als gevolg van COVID-19.¹ Daarbij zijn immunologische en klinische aanwijzingen voor lagere of mogelijk afnemende bescherming bij bepaalde gevaccineerde groepen, nieuwe kennis over de werkzaamheid en veiligheid van boostervaccins en de actuele epidemiologische situatie relevant om te bepalen of en wanneer boostervaccinatie gewenst kan zijn voor bepaalde groepen. Op deze wijze kan gestreefd worden naar een gelijkblijvende bescherming tegen ernstige ziekte van alle gevaccineerden, ook bij een toename van de viruscirculatie.

Andere doelen van COVID-19 vaccinatie kunnen zijn: indirecte bescherming van kwetsbare groepen, terugdringen van de viruscirculatie of het in stand houden van de zorg. Voor een effect van boostervaccinatie op deze aspecten biedt wetenschappelijk onderzoek op dit moment nog geen onderbouwing.

In haar vorige advies wees de commissie op het belang van een optimale timing van een eventueel boosteraanbod: tijdig genoeg om ernstige ziekte en sterfte te voorkomen, maar ook niet te vroeg. Het in een later stadium aanbieden van boostervaccinatie heeft namelijk een aantal potentiële voordelen, zoals het mogelijk beschikbaar komen van vaccins die zijn aangepast aan nieuwe virusvarianten. Ook de oproep van de Wereldgezondheidsorganisatie houdt stand – een boostercampagne haalt onherroepelijk vaccins weg bij primaire COVID-19-vaccinatiecampagnes in de rest van de wereld.^{2,3} De inzet van schaarse vaccins voor primaire vaccinatie is nog altijd de meest effectieve strategie om de wereldwijde sterfte en ziekte door COVID-19 terug te dringen. Daarom acht de commissie het van belang om boostervaccins alleen te adviseren voor groepen voor wie de noodzaak medisch onderbouwd kan worden.

De commissie ziet de huidige toename van het aantal coronabesmettingen in Nederland met de medische en maatschappelijke gevolgen van dien. Zij benadrukt dat een boostercampagne op dit moment een relatief beperkt effect zal hebben op het aantal besmettingen. Deze aantallen zijn in belangrijke mate afhankelijk van het instellen en naleven van aanvullende maatregelen, terwijl de patiënten die in het ziekenhuis of op de IC worden opgenomen tot nu toe in de meerderheid niet gevaccineerd zijn. Het advies van de commissie voor een boostercampagne moet daarom niet gezien worden als een advies voor de bestrijding van de huidige besmettingsgolf. Omdat de vaccins wel een zeer goede, maar geen volledige bescherming bieden, zal bij de toegenomen viruscirculatie het absolute aantal infecties en gevallen van ernstige ziekte onder gevaccineerden toenemen, ook bij gelijkblijvende werking van de vaccins. Dit zal vooral plaatsvinden onder ouderen bij wie de bescherming van de primaire vaccinatieserie al wat lager is. Dit advies is daarom gericht op het verhogen van de bescherming van deze groep, en is gebaseerd op de recente wetenschappelijke gegevens over het verloop van de immunrespons, klinische gegevens, en de effecten van boostervaccins.

Aanwijzingen voor afnemende bescherming

Immunologische gegevens

Hoge neutraliserende antistofconcentraties zijn belangrijk voor bescherming tegen infectie en bescherming tegen nieuwe virusvarianten. Sinds het advies van 14 september jl. zijn er nieuwe gegevens beschikbaar gekomen over het verloop van de immuunrespons na een primaire COVID-19-vaccinatieserie. Na primaire vaccinatie is de basisbescherming die met de huidige COVID-19-vaccins wordt bereikt lager bij toenemende leeftijd en bij nieuwe virusvarianten zoals de huidige deltavariant.⁴⁻⁷ Ook zijn er immunologische studies die laten zien dat na 6 maanden de concentraties neutraliserende antistoffen afnemen ('waning immunity').⁷⁻¹⁰ Doordat de niveaus van antistoffen na primaire vaccinatie bij hogere leeftijd wat lager zijn, zullen effecten van afname eerder te merken zijn bij oudere leeftijdsgroepen. Ook recente gegevens uit Nederland tonen een geleidelijke afname van concentraties van antistoffen onder ouderen, 6 maanden na vaccinatie. Vergeleken met thuiswonende ouderen hadden bewoners van verpleeghuizen gemiddeld lagere concentraties van neutraliserende antistoffen 6 maanden na de primaire vaccinatieserie.¹¹ Bij de bescherming tegen ernstige infectie en ziekenhuisopname speelt naast de bescherming door antistoffen vooral de cellulaire immuniteit (T-cellen en geheugencellen) een rol. Er zijn op dit moment slechts zeer beperkte gegevens die wijzen op een mogelijke afname van de cellulaire immuniteit bij ouderen.¹⁰

Klinische gegevens

Hoewel vaccinatie ook ouderen sterk beschermt tegen een ernstig beloop van COVID-19, blijkt uit recent onderzoek dat, ook na vaccinatie, leeftijd de belangrijkste onafhankelijke risicofactor is voor COVID-gerelateerde sterfte.¹² Enkele klinische studies laten zien dat de vaccineffectiviteit tegen asymptomatische en milde tot matige COVID-19 na 6 maanden afneemt, vooral bij ouderen >65 jaar.¹³⁻¹⁵ De meeste klinische onderzoeken uit binnen- en buitenland laten nog altijd een onverminderd hoge bescherming van de huidige COVID-19-vaccins zien tegen ernstige ziekte en ziekenhuisopname in de algemene bevolking.¹⁶⁻²¹ Dit geldt in dezelfde mate voor alle in Nederland gebruikte COVID-19-vaccins. Wel laten enkele studies een lagere bescherming tegen ziekenhuisopname zien 20-24 weken na vaccinatie onder personen ouder dan circa 65 jaar.^{13,18,20} Het RIVM monitort de bescherming tegen ziekenhuis- en IC-opname in Nederland. De meest recente gegevens (tot 17 oktober 2021) laten een nog steeds hoge bescherming (89 tot 98%) zien tegen opname, maar een iets lagere bescherming (89 tot 91%) in de groep >70 jaar.

Nieuwe gegevens over boostervaccins

Inmiddels heeft het Europees Medicijn Agentschap (EMA) een advies afgegeven voor markttoelating van de vaccins van BioNTech/Pfizer en Moderna voor homologe boostervaccinatie bij personen van 18 jaar en ouder. Voor het Pfizervaccin betreft dit de standaarddosis; bij het Modernavaccin geldt een halve dosis bij gebruik als booster.^{22,23} Uit immunologische studies blijkt dat boostervaccinatie leidt tot een sterke verhoging van de concentratie neutraliserende antistoffen, ook tegen diverse virusvarianten zoals de huidige deltavariant.^{9,24,25} Eerste onderzoek naar cellulaire immuniteit (T-cellen) toont eveneens een toename daarvan na een booster.²⁶ Ook na het Janssenvaccin leidt boostervaccinatie tot toename van antistoffen en T-cellen.²⁷ Op grond van de beschikbare gegevens heeft de FDA

een positief advies afgegeven over een booster na eenmalige toediening van het Janssensvaccin. Het EMA beraadt zich nog op deze vraag.

Ook de eerste praktijkstudies onder gevaccineerden in Israël laten zien dat boostervaccinatie een toename van bescherming biedt tegen ernstige ziekte en sterfte.²⁸

Heterologe vaccinatie

In enkele studies is heterologe boostervaccinatie onderzocht, dat wil zeggen, een booster met een vaccin van een andere producent of een ander type vaccin dan de primaire vaccinatieserie. De immuunrespons na booster toont een sterke toename van bindende en neutraliserende antistoffen voor verschillende combinaties van de Pfizer-, Moderna- en Janssensvaccins, waarbij alleen de homologe combinatie van een primair Janssensvaccin gevolgd door een Janssensvaccin als booster tot lagere niveaus van antistoffen leidde dan de andere combinaties.^{27,29} Een studie uit het VK rapporteert eveneens de meeste toename van antistoffen na een Pfizer- of Moderna-booster, ongeacht primaire vaccinatie met het Pfizer-, Moderna- of AstraZenecavaccin.³⁰ Hoewel heterologe toepassing van de vaccins van Moderna en Pfizer niet is geregistreerd, lijkt een booster met deze mRNA-vaccins het meest effectief, ongeacht welk vaccin er in de primaire vaccinatierreeks is gegeven.

Bijwerkingen

In de tot nu toe gepubliceerde studies verschillen de reactogeniciteit en veiligheid van een homologe booster dosis van het Pfizervaccin niet wezenlijk van die na de tweede dosis.^{23,31} Hetzelfde geldt voor de studies naar een homologe booster met het Modernavaccin.^{22,31} In vergelijking met homologe boostervaccinatie werden ook na heterologe boostervaccinatie in twee trials^{27,29} en een praktijkstudie³¹ voor de verschillende combinaties van Pfizer-, Moderna- en Janssensvaccins geen belangrijke verschillen in bijwerkingen gerapporteerd. Ook na primaire AstraZenecavaccinatie werden met een heterologe booster geen belangrijke verschillen in bijwerkingen gerapporteerd.³⁰

Huidige epidemiologische situatie

Het aantal SARS-CoV-2-infecties en COVID-19-gerelateerde ziekenhuisopnames in Nederland neemt toe sinds het meer loslaten van de maatregelen, eind september, en mogelijk ook door het seizoenseffect. Ook in verpleeghuizen wordt een sterke stijging gezien van het aantal infecties. De verwachting is dat de infectiedruk nog verder zal toenemen in de komende maanden. Een boosteraanbod zal geen direct effect hebben op de COVID-19-gerelateerde ziekenhuisopnames onder niet-gevaccineerden. Volledige vaccinatie beschermt momenteel voor meer dan 90% tegen ziekenhuisopnames in de meeste groepen, maar niet 100%.¹¹ Bij toenemende viruscirculatie zal daarom onvermijdelijk het absolute aantal ziekenhuisopnames onder gevaccineerden stijgen, ook bij gelijkblijvende bescherming. Voor oudere gevaccineerden, bij wie de bescherming wat minder is dan bij mensen onder 60 jaar, is de verwachting dat boostervaccinatie de bescherming tegen ernstige ziekte verder verhoogt.

Advies: boostervaccin voor ouderen vanaf 60 jaar en bewoners zorginstellingen

De commissie constateert dat de huidige COVID-19-vaccins in de algemene bevolking nog goed beschermen tegen ernstige ziekte. Om een toename van ernstige ziekte voor te zijn, adviseert de commissie om nu wel te starten met een boosteraanbod aan ouderen, en bewoners van zorginstellingen.

Ouderen

Ouderen bereiken na de primaire vaccinatieserie een minder hoge bescherming en er zijn inmiddels immunologische en klinische aanwijzingen dat bescherming tegen symptomatische infectie bij ouderen sneller afneemt dan bij jongeren. Recente studies uit de USA en het VK suggereren dat ook de bescherming tegen ziekenhuisopname onder ouderen lager is. Het is niet onaannemelijk dat dit ook in Nederland kan optreden. Daarnaast is leeftijd de belangrijkste voorspeller voor een ernstig beloop van COVID-19.

De commissie hanteert hierbij een leeftijdsgrens van 60 jaar. Het leeftijdsgerelateerde risico voor een ernstig beloop van COVID-19 neemt sterk toe vanaf de leeftijd van circa 60 jaar. Ook tonen immunologische gegevens minder bescherming in leeftijdsgroepen vanaf circa 60 jaar, en niet voor jongere leeftijdsgroepen, ongeacht welk vaccin ze hebben gehad in de primaire vaccinatierreeks. Tenslotte sluit de keuze van deze leeftijdsgrens aan bij de eerdere adviezen over COVID-19-vaccinatie.

Op basis van de bovenstaande overwegingen, in combinatie met de toegenomen infectiedruk in de samenleving, adviseert de commissie om mensen van 60 jaar en ouder een boostervaccin aan te bieden, in principe te beginnen bij de oudste ouderen.

Zorginstellingen

Ook bewoners van zorginstellingen vanaf 18 jaar (verpleeghuizen, woonzorgcentra, en instellingen voor personen met een verstandelijke beperking), komen in aanmerking voor een boostervaccinatie. In deze instellingen neemt het aantal infecties toe, wonen overwegend ouderen en bestaat er een hogere kans op transmissie en op ernstige ziekte. Ernstige ziekte in verpleeghuizen is minder zichtbaar in de Nederlandse cijfers over ziekenhuisbezetting omdat bewoners meestal niet meer in het ziekenhuis worden opgenomen. Waar bij de uitvoering van de primaire vaccinatiecampagne in instellingen sprake was van logistieke belemmeringen, verwacht de commissie dat die bij de boostercampagne geen rol meer spelen.

Overige overwegingen

Voor overige groepen, zoals gezonde personen jonger dan 60 jaar en personen met onderliggende ziekten, zijn in studies momenteel geen aanwijzingen dat de bescherming tegen ernstige ziekte of ziekenhuisopname tekortschiet, ongeacht het gebruikte vaccin. Voor een boosteraanbod aan deze groepen ziet de commissie daarom op dit moment geen medische aanleiding. Een uitzondering hierop zijn personen met een ernstig gecompromitteerd immuunsysteem; die krijgen nu al een derde dosis in het kader van de primaire vaccinatieserie.

Het advies is gebaseerd op de meest recente wetenschappelijke gegevens, en gaat uit van de primaire gezondheidskundige doelstelling van het vaccinatieprogramma om ernstige ziekte en sterfte door COVID-19 te voorkomen. Er kunnen uit maatschappelijk oogpunt andere redenen bestaan om een boostervaccin aan te bieden aan bepaalde groepen, zoals zorgmedewerkers. Dergelijke overwegingen vallen buiten dit advies en moeten afgewogen worden tegen het belang van inzet van vaccins voor primaire vaccinatie ter bestrijding van de pandemie wereldwijd.

Type vaccin en interval

Voor de boostercampagne adviseert de commissie een mRNA-vaccin te gebruiken, ongeacht de primaire vaccinatie. Op dit moment zijn de vaccins van Pfizer/BioNTech en Moderna hiervoor goedgekeurd door het EMA.

- Conform de productinformatie adviseert de commissie een interval van tenminste 6 maanden na de laatste dosis van de primaire vaccinatieserie.^{22,23}
- Voor personen die voor hun primaire vaccinatie een corona-infectie hebben doorgemaakt geldt ook deze algemeen geldende voorwaarde van minimaal zes maanden na primaire vaccinatie.
- Voor personen die na de primaire vaccinatieserie een corona-infectie doormaken, geldt dat ze pas zes maanden na deze infectie in aanmerking komen voor de boostervaccinatie.

Janssensvaccin

Zoals hiervoor aangegeven wordt ook aan personen ouder dan 60 jaar en wonend in zorginstellingen die het Janssensvaccin hebben ontvangen het boostervaccin aangeboden. In tegenstelling tot de andere vaccins bestond de primaire vaccinatie met het Janssensvaccin uit één dosis. Op dit moment wordt onderzoek uitgevoerd naar de noodzaak en effectiviteit van een tweede dosis van het Janssensvaccin voor de primaire vaccinatie. De commissie adviseert het oordeel van het EMA over een extra dosis Janssensvaccin als onderdeel van de primaire vaccinatierreeks af te wachten.

Samenvattend adviseert de commissie om een boostervaccinatie met een BioNTech/Pfizer of Moderna mRNA vaccins tegen COVID-19 aan te bieden aan mensen van 60 jaar en ouder en aan bewoners van verpleeghuizen en woonzorgcentra en aan mensen met een verstandelijke beperking wonend in instellingen. Verdere aanpassingen van dit programma kunnen wenselijk zijn als daartoe in de toekomst nieuwe gegevens aanleiding geven.

Met vriendelijke groet,

prof. dr. B.J. Kullberg,
voorzitter

prof. dr. J.M. Geleijnse,
vicevoorzitter

**Samenstelling Commissie Medische aspecten van COVID-19 bij het advies
Boostervaccinatie tegen COVID-19: vervolgadvis**

- prof. dr. B.J. Kullberg, hoogleraar interne geneeskunde en infectieziekten, internist-infectioloog, Radboudumc, Nijmegen, *voorzitter*
- prof. dr. M.P.G. Koopmans, hoogleraar virologie, hoofd afdeling viroscience, Erasmus MC, Rotterdam
- drs. M.W.H. van Beek, klinisch geriater, Catharina Ziekenhuis, Eindhoven
- prof. dr. C.J.P.A. Hoebe, hoogleraar sociale geneeskunde en infectieziektebestrijding, Maastricht UMC, GGD Zuid-Limburg
- prof. dr. M.E.T.C. van den Muijsenbergh, hoogleraar gezondheidsverschillen en persoonsgerichte eerstelijnszorg, huisarts, Radboudumc, Nijmegen
- dr. R.H.M. Pierik, universitair hoofddocent rechtsfilosofie, Universiteit van Amsterdam
- 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, Rotterdam
- prof. dr. C. Schultsz, hoogleraar global health, arts-microbioloog, Amsterdam UMC-AMC
- dr. H.E. de Melker, afdelingshoofd epidemiologie en surveillance RVP, Centrum Infectieziektebestrijding, RIVM, Bilthoven, *structureel geraadpleegd deskundige**
- prof. dr. E.A.M. Sanders, chief science officer, Centrum Infectieziektebestrijding, RIVM, Bilthoven, *incidenteel geraadpleegd deskundige**

Waarnemers

- drs. J.A. van Vliet, Centrum Infectieziektebestrijding, RIVM, Bilthoven
- dr. S. Gevers, College ter Beoordeling van Geneesmiddelen, Utrecht
- dr. E. Wijnans, College ter Beoordeling van Geneesmiddelen, Utrecht
- drs. D. van Bentem, VWS, Den Haag
- dr. H.N. Hoffenkamp, VWS, Den Haag
- dr. N. Kenters, VWS, Den Haag

Secretarissen

- dr. S. Kalkman, Gezondheidsraad, Den Haag
- prof. dr. P. van Lier, Gezondheidsraad, Den Haag

* Geraadpleegd deskundigen worden door de commissie geraadpleegd vanwege hun deskundigheid. Geraadpleegd deskundigen en waarnemers hebben spreekrecht tijdens de vergadering. Ze hebben geen stemrecht en dragen geen verantwoordelijkheid voor de inhoud van het advies van de commissie.

Literatuur

1. Gezondheidsraad. *Boostervaccinatie tegen COVID-19*. Den Haag: Gezondheidsraad; 14 september 2021.
2. World Health Organization. *WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 8 September 2021*. <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---8-september-2021>. Geraadpleegd: 31 oktober 2021
3. World Health Organization. *Interim statement on COVID-19 vaccine booster doses*. <https://www.who.int/news/item/10-08-2021-interim-statement-on-covid-19-vaccine-booster-doses>. Geraadpleegd 1 september 2021.
4. Doria-Rose N, Suthar MS, Makowski M, et al. *Antibody Persistence through 6 Months after the Second Dose of mRNA-1273 Vaccine for Covid-19*. *N Engl J Med*. 2021;384(23):2259-2261.
5. Müller L, Andrée M, Moskorz W, et al. *Age-dependent immune response to the Biontech/Pfizer BNT162b2 COVID-19 vaccination (preprint)*. *Clin Infect Dis*. 2021.
6. Bates TA, Leier HC, Lyski ZL, et al. *Age-Dependent Neutralization of SARS-CoV-2 and P.1 Variant by Vaccine Immune Serum Samples*. *Jama*. 2021;326(9):868-869.
7. Pegu A, O'Connell S, Schmidt SD, et al. *Durability of mRNA-1273-induced antibodies against SARS-CoV-2 variants*. *bioRxiv*. 2021.
8. Collier A-rY, Yu J, McMahan K, et al. *Differential Kinetics of Immune Responses Elicited by Covid-19 Vaccines (preprint)*. *N Engl J Med*. 2021.
9. Falsey AR, Frenck RW, Walsh EE, et al. *SARS-CoV-2 Neutralization with BNT162b2 Vaccine Dose 3*. *N Engl J Med*. 2021;385(17):1627-1629.
10. Naaber P, Tserel L, Kangro K, et al. *Dynamics of antibody response to BNT162b2 vaccine after six months: a longitudinal prospective study*. *The Lancet Regional Health - Europe*. 2021:100208.
11. Preliminaire data onderzoek Clb/RIVM. Publicatie in voorbereiding
12. Hippisley-Cox J, Coupland CAC, Mehta N, et al. *Risk prediction of covid-19 related death and hospital admission in adults after covid-19 vaccination: national prospective cohort study*. *BMJ*. 2021;374:n2244.
13. 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*. 2021:2021.2009.2015.21263583.
14. Goldberg Y, Mandel M, Bar-On YM, et al. *Waning immunity of the BNT162b2 vaccine: A nationwide study from Israel (preprint)*. *medRxiv*. 30 augustus 2021.
15. Tartof SY, Slezak JM, Fischer H, et al. *Effectiveness of mRNA BNT162b2 COVID-19 vaccine up to 6 months in a large integrated health system in the USA: a retrospective cohort study*. *Lancet*. 2021;398(10309):1407-1416.
16. Self WH, Tenforde MW, Rhoads JP, et al. *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(38):1337-1343.
17. Bruxvoort KaS, S. L, Qian L, et al. *Real-World Effectiveness of the mRNA-1273 Vaccine Against COVID-19: Interim Results from a Prospective Observational Cohort Study (preprint)*. *Lancet*. 2021:<http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3916094>.
18. Grannis SJ, Rowley EA, Ong TC, et al. *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*. *Morb Mortal Wkly Rep*. 2021;70(37):1291-1293.

19. Olson SM, Newhams MM, Halasa NB ea. *Effectiveness of Pfizer-BioNTech mRNA Vaccination Against COVID-19 Hospitalization Among Persons Aged 12–18 Years — United States, June–September 2021*. *Morb Mortal Wkly Rep*. 2021;70:1483-1488.
20. Tenforde MW, Self WH, Naioti EA ea. *Sustained Effectiveness of Pfizer-BioNTech and Moderna Vaccines Against COVID-19 Associated Hospitalizations Among Adults — United States, March–July 2021*. *Morb Mortal Wkly Rep*. 2021;70:1156-1162.
21. Thomas SJ, Moreira ED, Kitchin N, et al. *Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine through 6 Months (preprint)*. *N Engl J Med*. 2021.
22. European Medicines Agency. *Spikevax (previously COVID-19 Vaccine Moderna)*. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/spikevax>. Geraadpleegd: 31 oktober 2021.
23. European Medicines Agency. *Comirnaty*. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/comirnaty>. Geraadpleegd: 31 oktober 2021.
24. European Medicines Agency. *EMA evaluating data on booster dose of COVID-19 vaccine Comirnaty (nieuwsbericht, 6 september 2021)*. <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-evaluating-data-booster-dose-covid-19-vaccine-comirnaty>. Geraadpleegd: 31 oktober 2021.
25. European Medicines Agency. *Spikevax: EMA recommendation on booster (nieuwsbericht, 25 oktober 2021)*. <https://www.ema.europa.eu/en/news/spikevax-ema-recommendation-booster>. Geraadpleegd: 31 oktober 2021.
26. Hillus D, Schwarz T, Tober-Lau P, et al. *Safety, reactogenicity, and immunogenicity of homologous and heterologous prime-boost immunisation with ChAdOx1 nCoV-19 and BNT162b2: a prospective cohort study (preprint)*. *Lancet Respir Med*. 13 augustus 2021.
27. Sablerolles RSG, Rietdijk WJR, Goorhuis A, Postma DF, Visser LG, Geers D. *Immunogenicity and reactogenicity of vaccinations after Ad26.COV2.S priming (preprint)*. medRxiv. 22 oktober 2021.
28. Bar-On YM, Goldberg Y, Mandel M, et al. *Protection Across Age Groups of BNT162b2 Vaccine Booster against Covid-19*. medRxiv. 2021:2021.2010.2007.21264626.
29. Atmar RL, Lyke KE, Deming ME, et al. *Heterologous SARS-CoV-2 Booster Vaccinations – Preliminary Report*. medRxiv. 2021:2021.2010.2010.21264827.
30. Joint Committee on Vaccination and Immunisation - GOV.UK. *JCVI statement regarding a COVID-19 booster vaccine programme for winter 2021 to 2022 (nieuwsbericht, 14 september 2021)*. Geraadpleegd: 31 oktober 2021
31. Hause AM, Baggs J, Gee J, et al. *Safety Monitoring of an Additional Dose of COVID-19 Vaccine — United States, August 12–September 19, 2021*. *Morb Mortal Wkly Rep*. 1 oktober 2021;70(39):1379-1384.