

COVID19-vaccins

Wat weten we en wat moeten we onderzoeken?

Jona Walk, Bert Mulder

Samenvatting

Vanwege de enorme impact van de COVID-19-pandemie op onze gezondheid, de economie en de maatschappij zijn er het afgelopen jaar buitengewoon grote sprongen gemaakt in de ontwikkeling van vaccins tegen SARS-CoV-2. Inmiddels zijn drie vaccins toegestaan voor gebruik in Nederland [1-3]. Nog nooit in de geschiedenis heeft vaccinontwikkeling in dit tempo plaatsgevonden. De ontwerpers van de drie vaccins, Pfizer/BioNTech, Moderna en AstraZeneca/Oxford, rapporteren een werkzaamheid tegen symptomatische COVID-19 van respectievelijk 95 [2], 94,1 [1] en 70,4 procent [3]. Alle drie wekken een immuunrespons op tegen het receptor binding domain van het spike-eiwit; Pfizer/BioNTech en Moderna maken gebruik van mRNA in lipide nanopartikels, terwijl AstraZeneca/Oxford een adenovirus gebruiken als vector voor een DNA-sequentie. Bij grootschalige onderzoeken met tienduizenden personen werden geen significante veiligheidsproblemen vastgesteld. Toch is er nog veel onbekend over de immuunrespons tegen SARS-CoV-2 en de effectiviteit van deze vaccins, en er zijn redenen om onze verwachtingen in de praktijk te temperen. Dit overzicht probeert een opsomming te geven van de onzekerheden met adviezen hoe we dit kunnen oplossen.

Eindpunten van klinische onderzoeken

Vanwege de urgentie van de pandemie hebben de geneesmiddelenautoriteiten de vaccins versneld beoordeeld, wel onder de voorwaarden dat ze voldeden aan vooraf gestelde eisen voor veiligheid en werkzaamheid [4]. De consequentie hiervan is dat alle drie de vaccins werden goedgekeurd na interim-analyses van een fase III-onderzoek, waardoor het van cruciaal belang is om de opzet van deze studies te begrijpen om de mogelijke beperkingen van de beschikbare gegevens juist te

kunnen beoordelen.

In alle studies wordt de nadruk gelegd op hetzelfde eindpunt: PCR-bevestigde SARS-CoV-2-infectie in combinatie met specifieke, zelf-gerapporteerde symptomen van COVID-19 [1,2,5]. Door deze gekozen studieopzet blijven echter de twee belangrijkste vragen vooralsnog onbeantwoord: 1) of het vaccin (asymptotisch) dragerschap van het virus voorkomt, met andere woorden of het zogeheten 'steriele-immuniteit' opwekt, en 2) of het vaccin ernstige COVID-19 leidend tot ziekenhuisopname of sterfte voorkomt.

Er zijn wel aanwijzingen dat de vaccins gedeeltelijk beschermen tegen asymptomatisch dragerschap. AstraZeneca/Oxford liet deelnemers wekelijks zelf neus- en keeluitstrijkjes voor PCR afnemen, waardoor we een eerste beeld hebben gekregen van 'steriele immuniteit' na vaccinatie. Ze vonden 57 versus 73 asymptomatische infecties in respectievelijk de gevaccineerde en niet-gevaccineerde groepen, wat zich vertaalt naar een werkzaamheid van 22,2 procent (95 procent BI -9,9 tot 45,0 procent). Wanneer deze worden opgeteld bij de symptomatische gevallen heeft het vaccin een werkzaamheid van 54,1 procent (95 procent BI 44,7 tot 61,9 procent) tegen SARS-CoV-2-infectie [3,6]. Deze gegevens suggereren dat steriele bescherming waarschijnlijk veel lager is dan bescherming tegen symptomatische ziekte (wat in dezelfde studie 66,7 procent was), en deze zal mogelijk verder afnemen als de antilichaamtiter dalen.

Canisius Wilhelmina Ziekenhuis, afdeling Interne geneeskunde, J. Walk, internist, afdeling Medische Microbiologie, B. Mulder, arts-microbioloog.
Correspondentieadres: Jona.Walk@cwz.nl

Of vaccinatie ernstige ziekte kan voorkomen blijft grotendeels onduidelijk vanwege het lage aantal gevallen onder studiedeelnemers. Naar aanleiding van het onderzoek van Moderna wordt wel vermoedelijke effectiviteit tegen 'ernstige COVID-19' gerapporteerd omdat 30 deelnemers in de controlegroep en niemand in de vaccingroep dit ontwikkelde. Echter, van deze patiënten hoefden er maar negen te worden opgenomen, waarvan er maar één naar een intensive care ging en niemand invasief werd beademd [1].

De AstraZeneca/Oxford studie liet een vergelijkbaar resultaat zien, waarbij er ook negen ziekenhuisopnames in de controlegroep voorkwamen vergeleken met geen in de vaccingroep [6]. In de studie van Pfizer/BioNTech waren er maar drie gevallen van ernstige COVID-19 in de controlegroep vergeleken met één in de vaccingroep [2]. Van beide onderzoeken is niet gepubliceerd of er patiënten beademing nodig hadden. Grotere aantallen zullen dan ook nodig zijn om te evalueren of vaccinatie de belasting van ziekenhuizen en intensive cares kan verminderen.

Beperkingen van de studiedesigns

Voorzichtigheid is geboden bij het overnemen van effectiviteitscijfers en het vergelijken van vaccins tussen verschillende onderzoeken wegens verschillen en specifieke zwaktes in hun studieontwerp [7,8]. Een belangrijke beperking van de vaccinonderzoeken van de Pfizer/BioNTech en Moderna is het gebruik van een zoutoplossing (placebo) als controle. Aangezien de vaccins significante lokale reacties veroorzaakten, zoals pijn, zwelling en roodheid op de injectieplaats (ten minste 71 tot 83 procent in het geval van Pfizer/BioNTech en 88,6 procent in het geval van Moderna) vergeleken met placebo (9 tot 14 procent bij Pfizer/BioNTech en 19,8 procent bij Moderna) [1,2], is de behandelingstoewijzing mogelijk ontmaskerd voor de meeste deelnemers [8,9]. Deze beperking moet serieus worden genomen omdat het afnemen van PCR-testen afhankelijk was van beoordelingen door zowel de deelnemers als onderzoekers [2,10]. Bewuste en onbewuste bias

zou kunnen leiden tot een overschatting van de werkzaamheid van het vaccin, wat had kunnen worden vermeden door een ander vaccin (gericht tegen een andere ziekte) te gebruiken als controle. Een andere belangrijke vraag die overblijft, is de werkzaamheid en veiligheid bij bepaalde risicopopulaties, gezien het feit dat deze vaccins breed zullen worden toegepast. Hoewel de fabrikanten ernaar streefden deelnemers met comorbiditeit zoals hepatitis B en C en hiv in hun studies op te nemen, werden andere specifieke groepen zoals immuungecompromitteerden en zwangere vrouwen uitgesloten [11]. Er zijn ook nog weinig gegevens over immunogeniciteit en antilichaam-titers bij hoogbejaarden zoals personen van 85 jaar of ouder, die mogelijk een slechtere respons op vaccinatie hebben [12-14], hoewel dit nog nooit is beoordeeld in de context van mRNA- en adenovirusvaccins. Bovendien zal de werkzaamheid van de vaccins in de praktijk lager uitvallen dan in klinische onderzoeken, omdat factoren als het behoud van koudeketenprocessen, toedieningsrichtlijnen en -tijdstippen minder effectief kunnen worden gewaarborgd. Alles bij elkaar onderstreept dit de behoefte aan nieuwe gegevens en het vervolgen van de werkzaamheid na implementatie.

Veiligheid

De FDA heeft eerder een advies uitgebracht dat een 'Emergency Use Authorization' voor een vaccin gebaseerd moet zijn op veiligheidsgegevens van ten minste twee maanden [15]. De verwachting is dat de meeste significante risico's zich binnen deze tijd zullen voordoen [16], en de afwezigheid van ernstige bijwerkingen in deze grote onderzoeken is inderdaad een veelbelovend teken.

Toekomstige veiligheidsstudies zullen zich richten op het opsporen van zeldzame bijwerkingen die niet detecteerbaar waren in de fase III-populaties [17]. In het verleden hebben dergelijke onderzoeken twee vormen aangenomen. Er werden grote meta-analyses van meerdere gerandomiseerde onderzoeken uitgevoerd om een verband tussen rotavirusvaccinatie en

intussusceptie [18] en tussen het bof-mazelen-rodehond-vaccin en autisme [19] uit te sluiten. Bovendien kunnen in zogeheten fase IV-onderzoeken veiligheid en werkzaamheid na implementatie in een specifieke populatie opgevolgd worden, zoals momenteel wordt gedaan voor Mosquirix, een vaccin tegen malaria [20,21]. In de afgelopen maanden is tijdens de praktische toepassing al een van deze zeldzame gebeurtenissen aangetoond: het aantal anafylactische reacties is van 1:1.000.000 bij conventionele vaccins toegenomen naar 1:45.000 bij de mRNA-vaccins [22,23]. Zorgvuldige beoordeling van deze bevindingen door artsen en regelgevende instanties heeft geleid tot nieuwe richtlijnen [24,25], een praktisch voorbeeld van hoe belangrijk deze 'post-marketing'-bewaking kan zijn.

'Vaccine-associated enhanced disease'

In de begintijd van de ontwikkeling van het COVID-19-vaccin waren er veel zorgen over mogelijke 'vaccine-associated enhanced disease' (VAED), wat betekent dat vaccinatie symptomatische ziekte kan verergeren. Deze zorgen waren terecht omdat vaccins tegen SARS [26-30] en MERS [31] VAED hebben laten zien. De mechanismen van dit fenomeen zijn onlangs beschreven [32]. In grote lijnen zijn er twee relevante mechanismen. De eerste is 'antibody-dependent enhancement' (ADE). Een belangrijke beschermende functie van antilichamen is 'neutralisatie', waarbij het antilichaam een viraal eiwit zo bindt dat het infectie van een gastheercel blokkeert. Wanneer antilichamen echter wel een virus binden maar het niet effectief neutraliseren, kan het de opname van het virus in andere cellen juist bevorderen en ziekte verergeren. Het bekendste voorbeeld hiervan is het denguevirus, waarbij een persoon die antilichamen tegen een eerste infectie ontwikkelt, ernstige ziekte kan krijgen als hij of zij wordt blootgesteld aan een ander serotype [33]. Bij vaccins tegen dengue wordt hier nauwkeurig op gelet [34], en ook bij SARS is dit beschreven [35-37]. VAED kan ook optreden als er een toename is van longontsteking

door pathologische cellulaire immunoresponsen. Dit werd gezien bij vaccinatie van muizen tegen SARS [28] en bij humane vaccinstudies tegen RSV-bronchiolitis [38-40], ook al worden de mechanismen en relevantie van beide nog onvolledig begrepen.

Tot op heden is er geen bewijs van verergering van ziekte na SARS-CoV-2-infectie na een van de drie goedgekeurde vaccins [1-3], noch is het gerapporteerd bij personen met reeds bestaande immunoresponsen op andere coronavirusstammen of bij studies met 'convalescent plasma' [41].

Toch identificeerden zowel het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) [42] als de Amerikaanse Food and Drug Administration (FDA) [43,44] VAED als een mogelijk risico voor deze vaccins na toelating omdat het nog kan optreden op een later tijdstip. Kort na vaccinatie hebben mensen hoge neutraliserende antilichaamtiters, maar als de titers afnemen en niet langer volledig symptomatische ziekte kunnen voorkomen, kunnen beide mechanismen van VAED een rol gaan spelen. Iets soortgelijks zou kunnen gebeuren als er virusvarianten verschijnen die mutaties hebben waardoor ze kunnen ontsnappen aan de antilichamen die door het vaccin worden geïnduceerd.

Virusmutaties en vaccineffectiviteit

Misschien wel de belangrijkste onbekende factor is de vraag of vaccineïnduceerde afweer aanleiding zal geven tot selectiedruk waardoor bepaalde virusmutanten kunnen ontsnappen aan de specifieke vaccin geïnduceerde immuniteit. De huidige COVID-19-vaccins zijn gebaseerd op de genetische sequentie van het spike-eiwit van de oorspronkelijke stam uit Wuhan, China. Aanvankelijk toonde genetische studies een beperkte variabiliteit binnen het SARS-CoV-2-genoom waardoor vaccins bescherming zouden kunnen bieden tegen alle varianten [45,46]. Zeer recente rapporten melden echter dat nieuwe varianten kunnen ontsnappen aan de verworven [en vaccineïnduceerde immunerespons [47-49].

Gegevens uit neutralisatietests met sera van natuurlijk-geïnficeerde en gevaccineerde personen wijzen niet op een gebrek aan immuunrespons tegen de zogeheten Britse variant (B.1.1.7 met 10 aminozuur-veranderingen in het spike-eiwit) [50]. Voor de 'Zuid-Afrikaanse variant' (B.1.351 of 501Y.V2) daarentegen werd een substantiële of soms zelfs volledige ontsnapping aan neutraliserende antilichamen gezien [51]. Aangezien B.1.1.7 en B.1.351 dezelfde N501Y-mutatie bevatten is het verschil in antilichaamneutralisatie meer waarschijnlijk het gevolg van de E484K-mutatie in B.1.351 [51-53]. Dit werd recent bevestigd in de praktijk toen het vaccin van AstraZeneca/Oxford niet beschermd tegen SARS-CoV-2 met de E484K-mutatie [6], en het benadrukt ook een mogelijk risico van falen van vaccins die gebaseerd op het spike-eiwit alleen [54]. Aangezien één enkele puntmutatie de werkzaamheid van deze vaccins kan verminderen, bestaat het risico dat vaccinatie de prevalentie van mutaties verhoogt [55,56]. De gegevens van de AstraZeneca/Oxford-studie, die een effectiviteit tegen symptomatische COVID-19 laten zien van 66,7 procent en tegen asymptomatische infectie van 22,2 procent, suggereren dat het vaccin een gedeeltelijke bescherming induceert die wel de virale load vermindert, maar niet zijn geassocieerd met volledige virale klaring. Theoretisch gezien zou dit selectiedruk kunnen geven in het voordeel van virussen die de immuunrespons omzeilen, zoals is aangetoond voor andere vaccins [57-59]. Natuurlijke infectie zou een bredere antilichaamrespons kunnen opwekken tegen meerdere antigenen, waardoor het virus minder makkelijk de immuunrespons evadeert.

'Post-marketing'-onderzoeken

Het is duidelijk dat er meer informatie nodig is over de werkzaamheid in de praktijk en de veiligheid op lange termijn. Gelet op het enorm grote aantal mensen dat wereldwijd zal worden gevaccineerd kunnen ook laagfrequente bijwerkingen voor voorheen gezonde mensen ernstige gevolgen hebben. Er is grote behoefte aan meer gegevens maar deze zouden wel eens moeilijk te verkrijgen

kunnen zijn [60]. De fase III-onderzoeken waren oorspronkelijk bedoeld om vervolg-gegevens gedurende twee jaar te verzamelen. Zowel Pfizer/BioNTech als Moderna hebben echter besloten de blinding facultatief te maken en vaccinatie toe te staan van degenen die een placebo hebben gehad. De WHO en anderen benadrukken de noodzaak voor een verdere blinde vervolgperiode [61,62], maar het lijkt onwaarschijnlijk dat deze zal plaatsvinden.

De FDA heeft zowel Pfizer/BioNTech als Moderna verplicht om een aantal specifieke veiligheidsonderzoeken uit te voeren op basis van retrospectieve gegevens en gevaccineerde cohorten [43,44]. Hoewel deze onderzoeken licht kunnen werpen op de frequentie van bepaalde lange-termijn of laagfrequente bijwerkingen, is geen van beide ontworpen om het risico van VAED te beoordelen. Zonder een duidelijke controlegroep is het onmogelijk om dergelijke voorvallen te onderscheiden van veranderingen in de transmissiedynamiek en nieuwe virusvarianten.

Gevolgen voor implementatie en klinische praktijk

Tijdens implementatie van de verschillende vaccins is het belangrijk om rekening te houden met de hiaten in onze kennis. Het ontbreken van duidelijk bewijs voor steriele bescherming onderbouwt het prioriteren van vaccineren van degenen die risico lopen op ernstige ziekte, aangezien zij het meeste baat kunnen hebben bij vaccinatie. Deze groep zou, indien goed geïnformeerd, kunnen dienen als een grote onderzoekspopulatie voor zeldzame bijwerkingen en mogelijke late VAED. Vanwege het risico van mutaties die aan de immuunrespons ontsnappen, kunnen vaccinatieschema's worden geoptimaliseerd om de tijd tussen de eerste en tweede vaccinatie te minimaliseren, aangezien dit de periode is waarin lage antilichaam-titers een additionele evolutionaire selectiedruk op het virus kunnen uitoefenen. Ten slotte is het vertrouwen van het publiek in vaccins de afgelopen jaren afgenomen. In combinatie met de immense aandacht rondom COVID-19 onderstreept dit het cruciale belang van transparante communicatie en

eerlijke erkenning van de beperkingen van onze kennis ten opzichte van de algemene bevolking.

Vervolgonderzoek tijdens implementatie

Het opvullen van vijf belangrijke hiaten in onze huidige kennis zal bijdragen aan een wetenschappelijk onderbouwd vaccinatiebeleid en het anticiperen op nieuwe problemen.

Ten eerste is het noodzakelijk om zowel de daadwerkelijke werkzaamheid van de vaccins vast te stellen als hun effectiviteit bij het voorkomen van intensive-careopnames en sterfte. De meest eenvoudige manier om dit te doen is door middel van gerandomiseerde clusterstudies, bij voorkeur in populaties met een hoog risico, zoals verpleeghuizen. Door de onzekerheid rondom de effectiviteit tegen ernstige ziekte en mortaliteit en het tekort aan vaccins, is het ethisch te verantwoorden dergelijke onderzoeken uit te voeren. Deze populaties zouden het ook mogelijk maken de duur van de bescherming zorgvuldig in kaart te brengen. Ten tweede zal een dergelijke geclusterde implementatie het mogelijk maken om met een actieve vervolgperiode zeldzame ongewenste voorvallen op te sporen en de incidentie van ernstige ziekte te analyseren. Omdat mRNA-vaccins nog nooit op grote schaal in gezonde populaties zijn toegepast is het belangrijk alert te zijn op onverwachte bijwerkingen. Hiermee zou ook VAED bij infectie na vaccinatie of andere onwaarschijnlijke maar potentieel ernstige onbedoelde immunologische effecten tijdig gesignaleerd kunnen worden.

Ten derde moet de veiligheid tijdens de zwangerschap zorgvuldig worden beoordeeld door middel van een actieve vervolgperiode. Daarnaast zullen zowel de veiligheid als de werkzaamheid in groepen met specifieke comorbiditeiten, waaronder immuungecompromitteerde, oncologiepatiënten en patiënten met auto-immuunziekten, moeten worden aangetoond [63]. Ook het effect van vaccinatie in personen die reeds een infectie hebben doorgemaakt zou nog moeten worden onderzocht. Ten vierde is misschien wel de belangrijkste vraag of het vaccin tot steriele immuniteit kan leiden, omdat het doorbreken van transmissie vaak wordt

gezien als de enige uitweg bij deze pandemie. Dit is ook het moeilijkst te beoordelen. Gelet op de ernstige maatschappelijke consequenties van de 'lockdown' en andere maatregelen, kan wel worden gesteld dat deze vraag vanuit beleids oogpunt zo belangrijk is dat een aanzienlijke investering van middelen verantwoord is. De beste beschikbare manier om dit vast te stellen is door middel van routinematige, bij voorkeur wekelijkse PCR-tests, bij positieve uitslag gevolgd door bron- en contactonderzoek, in een gevaccineerde groep die mogelijk aan het virus wordt blootgesteld, zoals essentiële gezondheidswerkers. Dit zou moeten gebeuren in een gecontroleerde, maar niet geblindeerde studie.

Ten slotte kunnen huidige genetische surveillance studies worden uitgebreid om te bepalen of virusvarianten ontsnappen aan de door het vaccin geïnduceerde antilichaamrespons door het uitvoeren van een zogeheten 'sieve analysis' (zeefanalyse). Dit wordt gedaan door genetische sequentiebepaling van infecties bij gevaccineerden en niet-gevaccineerden te vergelijken. Als een specifieke variant vaker voorkomt bij gevaccineerde dan bij niet-gevaccineerde personen, is dit een signaal dat de mutatie het mogelijk maakt om aan de immuunrespons te ontsnappen.

Conclusies

De SARS-CoV-2-pandemie heeft grote gevolgen gehad voor onze gezondheid en onze maatschappij. Hoewel er grote vooruitgang is geboekt bij de ontwikkeling van vaccins tegen COVID-19, is er nog veel onbekend. Er zijn meer gegevens nodig om de veiligheid en de echte werkzaamheid van deze vaccins te beoordelen, vooral nu er sprake is van een muterende virus dat al ten minste één immuun-ontsnappende mutatie heeft opgelopen.

Er is momenteel onvoldoende duidelijkheid over de mate waarin de vaccins infectie en overdracht verminderen. In combinatie met een gebrek aan gegevens over de veiligheid op de lange termijn, pleit dit voor de focus van vaccinatie-inspanningen binnen die populaties die er het meest baat bij hebben, namelijk populaties met een hoog risico op

ernstige COVID-19. Aangezien farmaceutische bedrijven slechts in beperkte mate verdere studies gaan uitvoeren, zullen onze regeringen, die verantwoordelijk zijn voor vaccinatie-inkoop en -strategie, in samenwerking met wetenschappelijke verenigingen een actieve rol moeten spelen bij het ontwerpen, financieren en uitvoeren van de studies die nodig zijn om de hiaten in onze kennis te vullen.

Referenties

1. Baden LR, et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med*, 2020.
2. Polack FP, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med*, 2020.
3. Voysey M, et al. 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*, 2020.
4. EMA, EMA considerations on COVID-19 vaccine approval. 2020, European Medicines Agency.
5. Doshi, P, Will covid-19 vaccines save lives? Current trials aren't designed to tell us. *BMJ*, 2020. 371: p. m4037.
6. Voysey M. Single dose administration, and the influence and timing of the booster dose on immunogenicity and efficacy of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) Vaccine. 2021.
7. Johnson RM, Doshi P, Healy D. Covid-19: Should doctors recommend treatments and vaccines when full data are not publicly available? *BMJ*, 2020. 370: p. m3260.
8. Doshi P. Pfizer and Moderna's "95 percent effective" vaccines - we need more details and the raw data, in *The BMJ Opinion*. 2021, *BMJ*.
9. Lodge A. ChAdOx1 nCoV-19 vaccine for SARS-CoV-2. *Lancet*, 2020. 396(10261): p. 1486.
10. Anderson EJ, et al. Safety and Immunogenicity of SARS-CoV-2 mRNA-1273 Vaccine in Older Adults. *N Engl J Med*, 2020. 383(25): p. 2427-2438.
11. Klein SL, Creisher PS, Burd I. COVID-19 vaccine testing in pregnant females is necessary. *J Clin Invest*. 2021.
12. Aiello A, et al. Immunosenescence and Its Hallmarks: How to Oppose Aging Strategically? A Review of Potential Options for Therapeutic Intervention. *Front Immunol*, 2019. 10: p. 2247.
13. Nikolich-Zugich J. The twilight of immunity: emerging concepts in aging of the immune system. *Nat Immunol*, 2018. 19(1): p. 10-19.
14. Saletti G, et al. Older adults lack SARS CoV-2 cross-reactive T lymphocytes directed to human coronaviruses OC43 and NL63. *Sci Rep*, 2020. 10(1): p. 21447.
15. Krause PR, Gruber MF. Emergency Use Authorization of Covid Vaccines - Safety and Efficacy Follow-up Considerations. *N Engl J Med*, 2020. 383(19): p. e107.
16. Kim JH, Marks F, Clemens JD. Looking beyond COVID-19 vaccine phase 3 trials. *Nat Med*, 2021.
17. EMA. Pharmacovigilance Plan of the EU Regulatory Network for COVID-19 Vaccines. 2020.
18. Lu HL. et al. Association Between Rotavirus Vaccination and Risk of Intussusception Among Neonates and Infants: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open*, 2019. 2(10): p. e1912458.
19. Di Pietrantonj C, et al. Vaccines for measles, mumps, rubella, and varicella in children. *Cochrane Database Syst Rev*, 2020. 4: p. CD004407.
20. Baral R, et al. Costs of continuing RTS,S/AS01E malaria vaccination in the three malaria vaccine pilot implementation countries. *PLoS One*, 2021. 16(1): p. e0244995.
21. McCall MBB, Sauerwein RW. [Development of vaccines against malaria; progress with contributions from the Netherlands]. *Ned Tijdschr Geneeskd*, 2020. 164.
22. Castell MC, Phillips EJ. Maintaining Safety with SARS-CoV-2 Vaccines. *N Engl J Med*, 2020.
23. Kleine-Tebbe J, et al. Severe allergic reactions to the COVID-19 vaccine - statement and practical consequences. *Allergol Select*, 2021. 5: p. 26-28.
24. CDC. Interim Considerations: Preparing for the Potential Management of Anaphylaxis After COVID-19 Vaccination. 2020 22 January 2021]; Available from: <https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/clinical-considerations/managing-anaphylaxis.html>.
25. Glover RE, et al. Vaccinating against covid-19 in people who report allergies. *BMJ*, 2021. 372: p. n120.
26. Honda-Okubo Y, et al. Severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus vaccines formulated with delta inulin adjuvants provide enhanced protection while ameliorating lung eosinophilic immunopathology. *J Virol*, 2015. 89(6): p. 2995-3007.
27. Liu L, et al. Anti-spike IgG causes severe acute lung injury by skewing macrophage responses during acute SARS-CoV infection. *JCI Insight*, 2019. 4(4).
28. Tseng CT, et al. Immunization with SARS coronavirus vaccines leads to pulmonary immunopathology on challenge with the SARS virus. *PLoS One*, 2012. 7(4): p. e35421.

29. Weingartl H, et al. Immunization with modified vaccinia virus Ankara-based recombinant vaccine against severe acute respiratory syndrome is associated with enhanced hepatitis in ferrets. *J Virol*, 2004. 78(22): p. 12672-6.
30. Yasui F, et al. Prior immunization with severe acute respiratory syndrome (SARS)-associated coronavirus (SARS-CoV) nucleocapsid protein causes severe pneumonia in mice infected with SARS-CoV. *J Immunol*, 2008. 181(9): p. 6337-48.
31. Houser KV, et al. Enhanced inflammation in New Zealand white rabbits when MERS-CoV reinfection occurs in the absence of neutralizing antibody. *PLoS Pathog*, 2017. 13(8): p. e1006565.
32. Haynes BF, et al. Prospects for a safe COVID-19 vaccine. *Sci Transl Med*, 2020. 12(568).
33. Shukla R, et al. Antibody-Dependent Enhancement: A Challenge for Developing a Safe Dengue Vaccine. *Front Cell Infect Microbiol*, 2020. 10: p. 572681.
34. Hadinegoro SR, et al. Efficacy and Long-Term Safety of a Dengue Vaccine in Regions of Endemic Disease. *N Engl J Med*, 2015. 373(13):1195-206.
35. Jaume M, et al. Anti-severe acute respiratory syndrome coronavirus spike antibodies trigger infection of human immune cells via a pH- and cysteine protease-independent FcγR pathway. *J Virol*, 2011. 85(20):10582-97.
36. Wan Y, et al. Molecular Mechanism for Antibody-Dependent Enhancement of Coronavirus Entry. *J Virol*, 2020. 94(5).
37. Wang SF, et al. Antibody-dependent SARS coronavirus infection is mediated by antibodies against spike proteins. *Biochem Biophys Res Commun*, 2014. 451(2): p. 208-14.
38. Chin J, et al. Field evaluation of a respiratory syncytial virus vaccine and a trivalent parainfluenza virus vaccine in a pediatric population. *Am J Epidemiol*, 1969. 89(4): p. 449-63.
39. Fulginiti VA, et al. Respiratory virus immunization. I. A field trial of two inactivated respiratory virus vaccines; an aqueous trivalent parainfluenza virus vaccine and an alum-precipitated respiratory syncytial virus vaccine. *Am J Epidemiol*, 1969. 89(4): p. 435-48.
40. Kim HW, et al. Respiratory syncytial virus disease in infants despite prior administration of antigenic inactivated vaccine. *Am J Epidemiol*, 1969. 89(4): p. 422-34.
41. Libster R, et al. Early High-Titer Plasma Therapy to Prevent Severe Covid-19 in Older Adults. *N Engl J Med*, 2021.
42. EMA. Assessment report: Comirnaty. 2020.
43. FDA. Emergency Use Authorization (EUA) for an Unapproved Product Review Memorandum: Application number 27073. 2020.
44. FDA. Emergency Use Authorization (EUA) for an Unapproved Product Review Memorandum: Application number 27034. 2020.
45. Dearlove B, et al. A SARS-CoV-2 vaccine candidate would likely match all currently circulating variants. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2020. 117(38): p. 23652-23662.
46. Rausch JW, et al. Low genetic diversity may be an Achilles heel of SARS-CoV-2. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2020. 117(40): p. 24614-24616.
47. Callaway E. Fast-spreading COVID variant can elude immune responses, in *Nature*.
48. Wang Z, et al. mRNA vaccine-elicited antibodies to SARS-CoV-2 and circulating variants. *bioRxiv*, 2021.
49. Wu K, et al. mRNA-1273 vaccine induces neutralizing antibodies against spike mutants from global SARS-CoV-2 variants. *bioRxiv*, 2021.
50. Muik A, et al. Neutralization of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 pseudovirus by BNT162b2 vaccine-elicited human sera. *Science*, 2021.
51. Wibmer CK, et al. SARS-CoV-2 501Y.V2 escapes neutralization by South African COVID-19 donor plasma. *bioRxiv*, 2021.
52. Baum A, et al. Antibody cocktail to SARS-CoV-2 spike protein prevents rapid mutational escape seen with individual antibodies. *Science*, 2020. 369(6506): p. 1014-1018.
53. Greaney AJ, et al. Complete Mapping of Mutations to the SARS-CoV-2 Spike Receptor-Binding Domain that Escape Antibody Recognition. *Cell Host Microbe*, 2021. 29(1): p. 44-57 e9.
54. Chakraborty S. Evolutionary and structural analysis elucidates mutations on SARS-CoV2 spike protein with altered human ACE2 binding affinity. *Biochem Biophys Res Commun*, 2021. 534: p. 374-380.
55. Kemp SA, et al. Neutralising antibodies in Spike mediated SARS-CoV-2 adaptation. *medRxiv*, 2020.
56. Atlani-Duault L, et al. Immune evasion means we need a new COVID-19 social contract. *The Lancet Public Health*, 2021.
57. Juraska M, et al. Viral genetic diversity and protective efficacy of a tetravalent dengue vaccine in two phase 3 trials. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2018. 115(36): p. E8378-E8387.

58. Neafsey DE, et al. Genetic Diversity and Protective Efficacy of the RTS,S/AS01 Malaria Vaccine. *N Engl J Med*, 2015. 373(21): p. 2025-2037.
59. Neidich SD, et al. Antibody Fc effector functions and IgG3 associate with decreased HIV-1 risk. *J Clin Invest*, 2019. 129(11): p. 4838-4849.
60. Dolgin E. Search for better COVID vaccines confounded by existing rollouts. *Nature*, 2021. 589(7842): p. 340-341.
61. Evaluation, W.H.O.A.H.E.G.o.t.N.S.f.C.-V., et al. Placebo-Controlled Trials of Covid-19 Vaccines - Why we Still Need Them. *N Engl J Med*, 2020.
62. Follmann D, et al. Assessing Durability of Vaccine Effect Following Blinded Crossover in COVID-19 Vaccine Efficacy Trials. *medRxiv*, 2020.
63. ZonMW. Welk onderzoek naar vaccinatie wordt gedaan? 2020; Available from: <https://www.zonmw.nl/nl/over-zonmw/coronavirus/onderzoek-naar-corona-en-covid-19/vaccinatie/>