



Effectiviteit van COVID-19 vaccinatie tegen ziekenhuis- en intensive-care-opname in Nederland

27 augustus 2021

RIVM COVID-19 epidemiologie en surveillance team

Samenvatting

In deze rapportage is de effectiviteit van de COVID-19-vaccins tegen ziekenhuis- en IC-opname onderzocht. Dit is gedaan door de ziekenhuis- en IC opnameregistratie van NICE te verrijken met vaccinatiegegevens uit het centrale COVID-19 vaccinatieregister (CIMS). Uit dit onderzoek blijkt dat ziekenhuisopnames vooral plaatsvinden onder ongevaccineerde personen. De vier in Nederland gebruikte COVID-19-vaccins zijn zeer effectief in de preventie van ziekenhuis- en IC-opname in alle leeftijdscategorieën, ook in de huidige periode waarin de deltavariant domineert. In deze deltaperiode was de vaccin-effectiviteit tegen ziekenhuisopname tot nu toe 95%: 92% in de leeftijdsgroep 15-49 jaar, 97% in de leeftijdsgroep 50-69 en 91% bij 70-plussers. De bescherming tegen IC-opname was 97%: respectievelijk 99%, 97% en 95% voor de drie leeftijdsgroepen. Acht maanden na de start van het COVID-19-vaccinatieprogramma in Nederland zijn er nog geen aanwijzingen voor afname van bescherming met de tijd sinds vaccinatie.

RIVM

A. van Leeuwenhoeklaan 9
3721 MA Bilthoven
Postbus 1
3720 BA Bilthoven
www.rivm.nl

T 030 274 91 11
info@rivm.nl

Inleiding

Tot en met 22 augustus 2021 zijn in Nederland naar schatting ruim 22,6 miljoen COVID-19 vaccins toegediend. Naar schatting heeft 84,9% van alle 18-plussers een eerste vaccinatie ontvangen en is 75,7% is volledig gevaccineerd.(1, 2) De internationale literatuur laat zien dat de deltavariant van het SARS-CoV-2 virus besmettelijker is dan voorgaande varianten en dat de vaccin-effectiviteit (VE) tegen infectie met de delta SARS-CoV-2 variant lager is.(3-5) Een belangrijke vraag is in hoeverre de vaccins beschermen tegen ernstige ziekte en ziekenhuisopname na infectie met de deltavariant. Bovendien is het van belang te monitoren of effectiviteit tegen ziekenhuisopname mogelijk afneemt na verloop van tijd sinds het voltooiën van het vaccinatieschema. Deze informatie kan de belasting van de zorg in Nederland de komende herfst en winter en de eventuele noodzaak voor additionele interventies helpen inschatten. In mei 2021 verscheen een eerste rapportage waarin we lieten zien dat de geschatte vaccineffectiviteit van het vaccin Comirnaty® (BioNTech/Pfizer) bij thuiswonende 75-plussers hoog was tegen ziekenhuisopname (94%) en sterfte (94%).(6) Deze eerste schattingen waren gebaseerd op een korte follow-up en een incomplete databron voor ziekenhuisopnames (Osiris-AIZ, het centrale registratiesysteem voor meldingsplichtige infectieziekten bij het RIVM). Het aantal ziekenhuisopnames in Osiris-AIZ is incompleet, omdat ziekenhuisopnames niet meldingsplichtig zijn. In deze rapportage presenteren wij schattingen van de effectiviteit van COVID-19-vaccinatie tegen ziekenhuisopnames en intensive care (IC)-opnames bij SARS-CoV-2 geïnfecteerde personen op basis van completere data. Hiervoor gebruiken we ziekenhuis- en IC-opnamegegevens uit de COVID-module van de Nationale Intensive Care Evaluatie (NICE) registratie, verrijkt met gegevens over de vaccinatiestatus van opgenomen personen uit het COVID-vaccinatie Informatie- en Monitoringssysteem (CIMS). We presenteren de vaccineffectiviteit in verschillende leeftijdsgroepen, uitgesplitst naar de verschillende in Nederland gebruikte vaccins en voor verschillende periodes na vaccinatie.

Methoden

Het aantal COVID-19-ziekenhuisopnames en IC-opnames in ongevaccineerden en gevaccineerden is verkregen door de registratie van NICE te verrijken met gegevens over de vaccinatiestatus uit CIMS. Vaccinatiestatus is gebaseerd op de tijd sinds vaccinatie en het aantal ontvangen doses op de eerste ziektedag. Opnames geregistreerd in de NICE data bevatten geen eerste ziektedag. De eerste ziektedag is daarom geschat op de opnamedatum min de mediane tijd tussen eerste ziektedag en opnamedatum per leeftijdsgroep tijdens de studieperiode, bij de ziekenhuisopnames gemeld in Osiris-AIZ (variërend tussen 3 en 7 dagen). Het aantal ziekenhuisopnames en IC-opnames is gesommeerd per leeftijdsgroep en datum van eerste ziektedag. We hebben gegevens over ziekenhuis- en IC-opnames geanalyseerd voor personen met een geschatte eerste ziektedag vanaf 4 april. Op dat moment had naar schatting 9,6% van de volwassen bevolking minimaal één vaccinatie ontvangen en was 4,1% volledig gevaccineerd. Een bestand met data over ziekenhuisopnames tot en met 19 augustus was beschikbaar op het moment van analyse. We hebben daarom de analyses gedaan op basis van opnames met een geschatte eerste ziektedag tot en met 12 augustus 2021.

Het aantal ongevaccineerden en gevaccineerden in de populatie per dag is verkregen uit twee registratiesystemen. De basis zijn de anonieme vaccinatiegegevens van alle door de GGD gevaccineerden, verkregen uit het registratiesysteem CoronIT. Deze gegevens zijn aangevuld met de vaccinatiegegevens van personen die bij de huisarts of overige uitvoerders gevaccineerd zijn uit het landelijke registratiesysteem CIMS, indien zij daar toestemming voor hebben gegeven. Het aantal ongevaccineerden per dag is berekend door het aantal gevaccineerden in mindering te brengen op het totaal aantal inwoners van Nederland, per leeftijdsgroep.

De vaccinatiestatus in de populatie is als volgt gedefinieerd: deels gevaccineerd is minimaal 14 dagen na een eerste dosis, tot het moment van volledige vaccinatie. Volledig gevaccineerd is minimaal 14 dagen na een tweede dosis van Comirnaty® (BioNTech/Pfizer), Spikevax® (Moderna) of Vaxzevria® (AstraZeneca), of 28 dagen na een dosis Janssen®. Personen die niet of minder dan 14 dagen geleden een eerste dosis hebben ontvangen zijn als ongevaccineerd gecategoriseerd. Vaccinatiestatus van opgenomen patiënten is volgens deze zelfde regels gedefinieerd, op het moment van de eerste ziektedag.

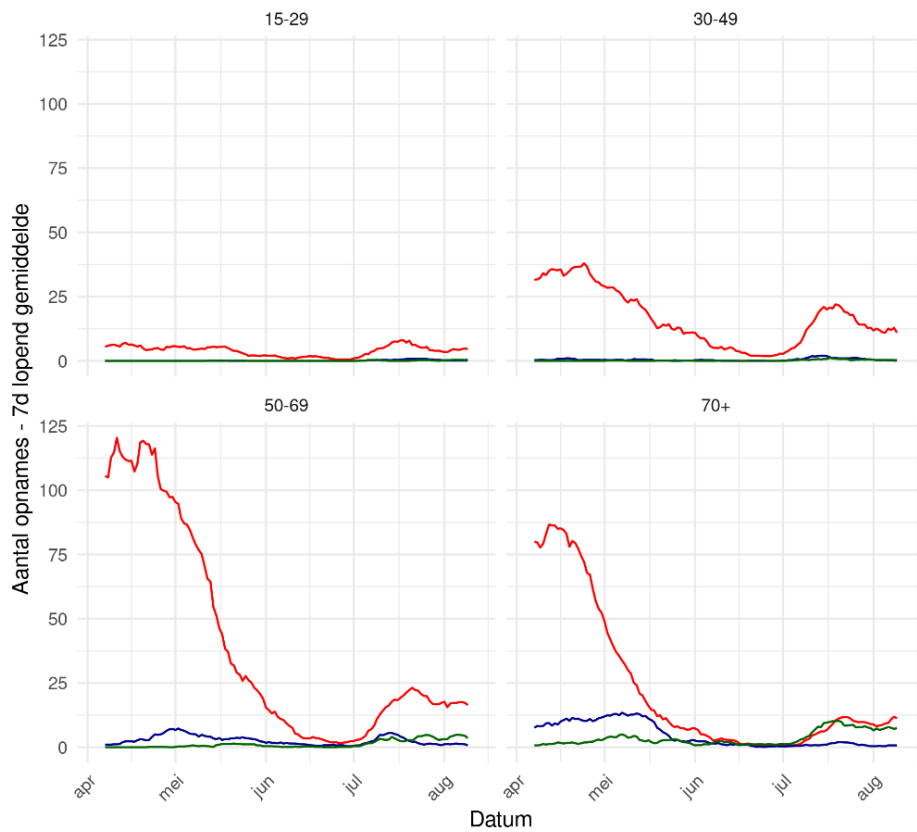
Incidenties per 100.000 personen per dag per vaccinatiestatus zijn berekend door het aantal opnames te delen door het aantal personen in de bevolking, maal 100.000. Incidentie rate ratio's (IRR) en 95%-betrouwbaarheidsintervallen zijn geschat aan de hand van een negatief binomiaal regressiemodel met log-linkfunctie. Een dergelijk model kan rekening houden met eventuele overdispersie in de aantallen. Het aantal ziekenhuisopnames of IC-opnames is de afhankelijke variabele in het model, vaccinatiestatus en kalenderdatum zijn de onafhankelijke variabelen. Kalenderdatum is geïncorporeerd als penalized spline, om zo het niet-lineaire effect van tijd op de incidentie rates te kunnen modelleren. De logaritme van de populatieaantallen is meegenomen als offset in het model. De vaccin-effectiviteit is berekend als $1 - \text{IRR} \times 100\%$.

Alle schattingen voor vaccin-effectiviteit zijn gestratificeerd weergegeven voor twee periodes, waarbij een variant (VOC) van SARS-CoV-2 duidelijk dominant was in Nederland. De periode 4 april tot en met 29 mei 2021 was de periode waarin de alfavariant dominant was, de periode waarin de deltavariant dominant was startte op 4 juli 2021.

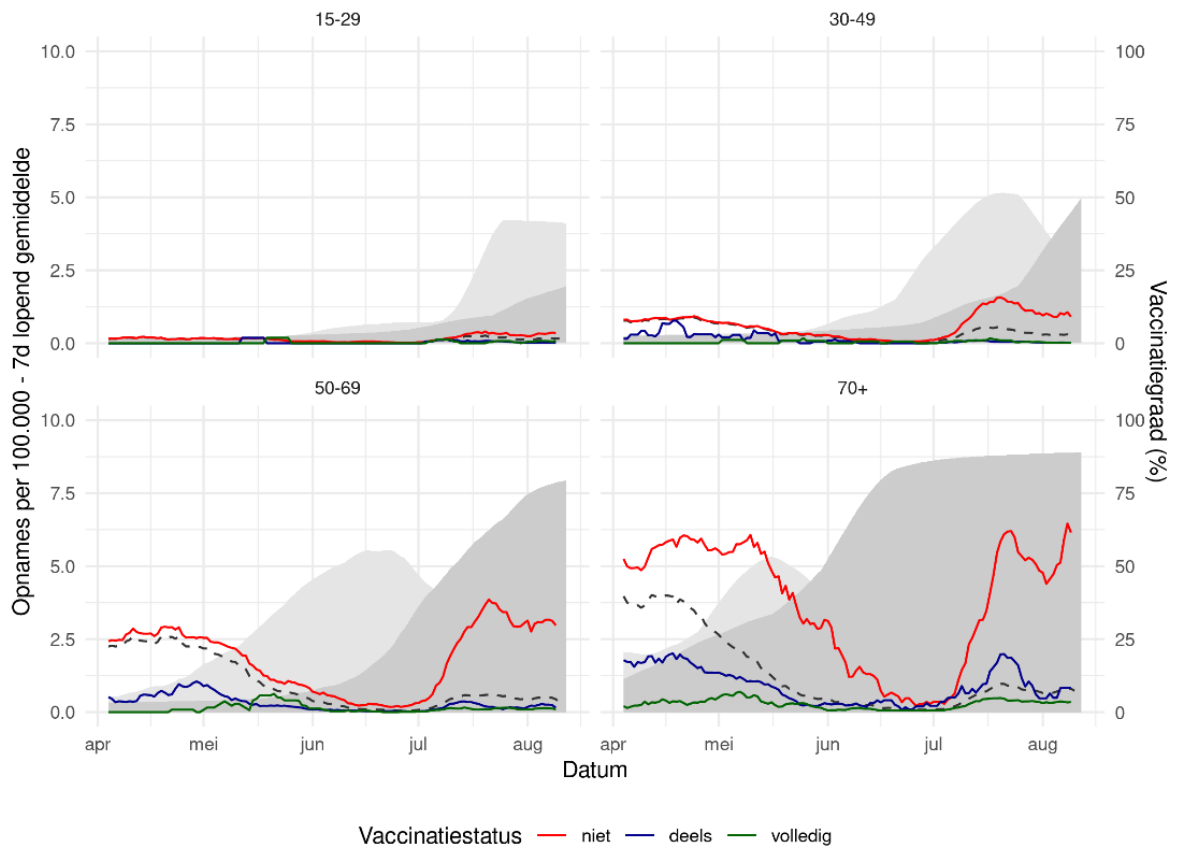
Resultaten

Tussen 4 april en 19 augustus 2021 werden 15.222 mensen met COVID-19 opgenomen in het ziekenhuis. Hiervan zijn 617 personen (4.1%) geëxcludeerd uit de analyse omdat deze niet gekoppeld konden worden aan CIMS. Van de 14.605 geïncludeerde in het ziekenhuis opgenomen personen waren 669 (4,6%) volledig gevaccineerd op hun eerste ziektedag, 1.074 (7,4%) deels gevaccineerd en 12.862 (88,0%) ongevaccineerd. Van de 12.862 ongevaccineerde personen zijn er 7.248 (56,0%) wel gevaccineerd, maar met een eerste vaccinatie na moment van ziekenhuisopname. Voor de overige 5.614 in het ziekenhuis opgenomen personen was tot 22 augustus geen vaccinatie geregistreerd in CIMS.

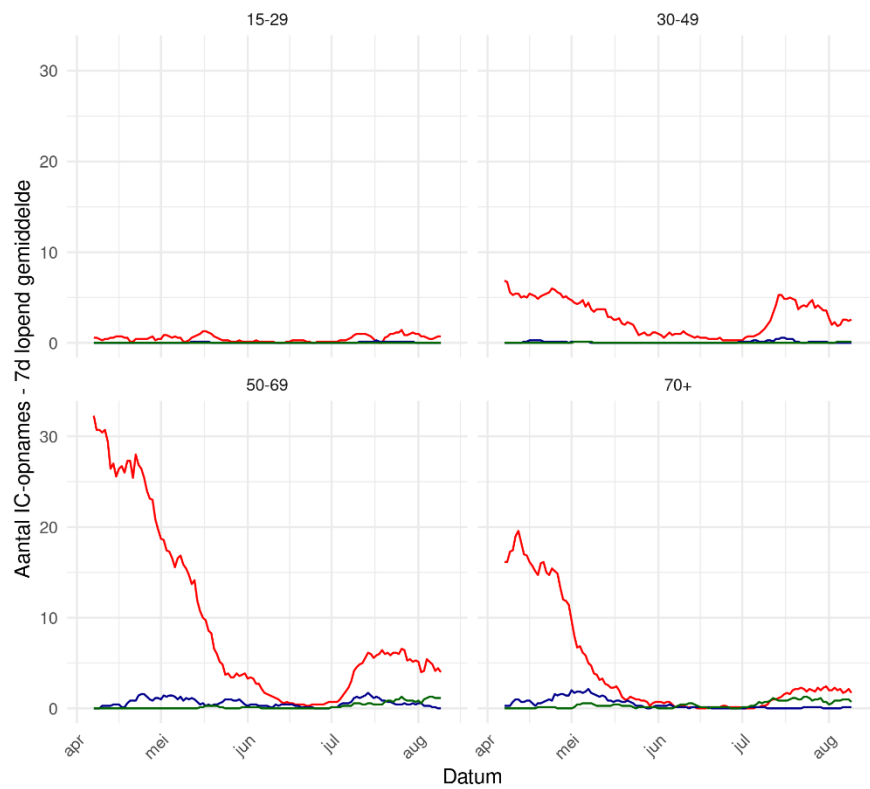
Figuur 1 laat het aantal ziekenhuisopnames zien voor ongevaccineerde, deels en volledig gevaccineerde personen per leeftijdsgroep. De lijnen geven een lopend gemiddelde over 7 dagen. In deze figuren is te zien dat veruit de meeste opnames plaatsvonden onder ongevaccineerde personen. In recente weken is het absolute aantal opnames in de leeftijdsgroep 70 jaar en ouder onder gevaccineerde personen bijna net zo hoog als het aantal opnames onder ongevaccineerde personen. Echter, Figuur 1b laat zien dat het dagelijks aantal opnames per 100.000 gevaccineerde personen veel lager is dan het aantal opnames per 100.000 ongevaccineerde personen. Het vergelijkbare absolute aantal opnames onder gevaccineerde en ongevaccineerde 70-plussers komt door de hoge vaccinatiëgraad in deze leeftijdsgroep. In de afgelopen periode, waarin de vaccinatiëgraad hoog lag in deze leeftijdsgroep, droeg het kleine aandeel ongevaccineerden dus evenveel bij aan het aantal opnames als het grote aandeel gevaccineerden in de populatie. De grijze onderbroken lijn in Figuur 1b geeft de incidentie aan per 100.000 personen in de gehele bevolking in die leeftijdsgroep. Te zien is dat naarmate de vaccinatiëgraad stijgt (de grijze vlakken), de incidentie in de bevolking dichter bij de incidentie onder gevaccineerde personen komt te liggen. Dezelfde trends zijn waarneembaar bij IC-opnames (Figuur 2a en 2b), al ligt het absolute aantal IC-opnames onder gevaccineerde 70-plussers duidelijk lager dan onder ongevaccineerde 70-plussers. Verder is zichtbaar dat de incidentie van ziekenhuis- en IC-opnames onder ongevaccineerden in leeftijdsgroepen onder de 70 jaar hoger ligt in de periode waarin de deltavariant domineert, vergeleken met april-mei.



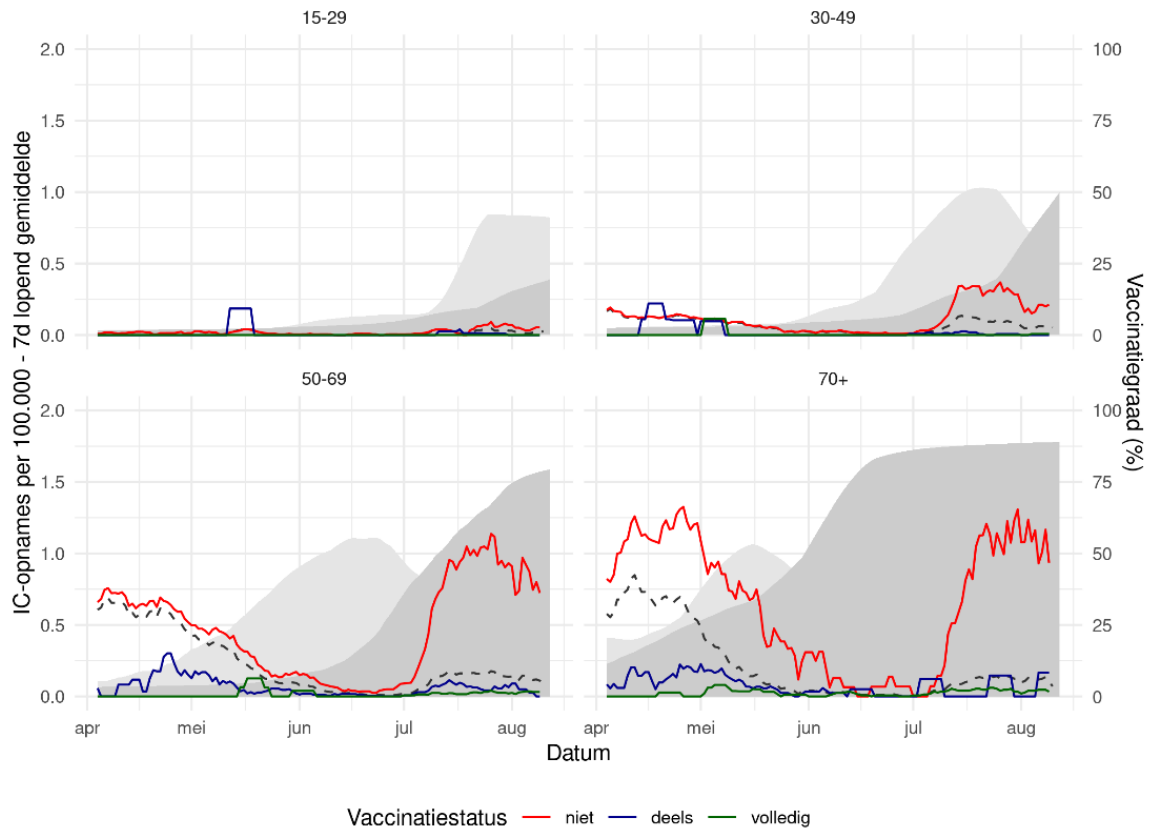
Figuur 1a. *Dagelijks aantal COVID-19 ziekenhuisopnames onder niet, deels en volledig gevaccineerde personen, per leeftijdsgroep.*



Figuur 1b. Incidentie per 100.000 personen van aantal COVID-19 ziekenhuisopnames onder niet, deels en volledig gevaccineerde personen, per leeftijdsgroep. De lijnen geven een lopend gemiddelde over 7 dagen in de periode 4 april – 19 augustus 2021. De onderbroken donkergrijze lijn toont de incidentie in de gehele leeftijdsgroep. Het lichtgrijze vlak toont de vaccinatiegraad in de leeftijdsgroep voor gedeeltelijke vaccinatie over de tijd, het donkergrijze vlak de vaccinatiegraad in de leeftijdsgroep voor volledige vaccinatie. Bron: NICE, CIMS, CoronIT, peildatum 20 augustus 2021.



Figuur 2a. *Dagelijks aantal COVID-19 IC-opnames onder niet, deels en volledig gevaccineerde personen, per leeftijdsgroep.*



Figuur 2b. Incidentie per 100.000 personen van aantal COVID-19 IC-opnames onder niet, deels en volledig gevaccineerde personen, per leeftijdsgroep. De lijnen geven een lopend gemiddelde over 7 dagen in de periode 4 april – 19 augustus 2021. De onderbroken donkergrijze lijn toont de incidentie in de gehele leeftijdsgroep. Het lichtgrijze vlak toont de vaccinatiegraad in de leeftijdsgroep voor gedeeltelijke vaccinatie over de tijd, het donkergrijze vlak de vaccinatiegraad in de bevolking voor volledige vaccinatie. Bronnen: NICE, CIMS, CoronIT, peildatum 20 augustus 2021.

Tabel 1 laat de geschatte VE zien tegen ziekenhuis- en IC-opnames voor de verschillende leeftijdsgroepen, in zowel de alfa- als deltaperiode. De geschatte VE tegen ziekenhuisopname na volledige vaccinatie varieert tussen de 90% en 97%. De geschatte VE tegen IC-opname varieert tussen de 85% en 99%.

Tabel 1. Vaccin effectiviteit (VE) tegen ziekenhuis en IC opnames met 95% betrouwbaarheidsinterval (BI) in de alfa en deltaperiode, per leeftijdsgroep.

	alfaperiode - VE % (95% BI)				deltaperiode - VE % (95% BI)			
	Ziekenhuis opnames		IC opnames		Ziekenhuis opnames		IC opnames	
Leeftijd (jaar)	Deels gevaccineerd	Volledig gevaccineerd	Deels gevaccineerd	Volledig gevaccineerd	Deels gevaccineerd	Volledig gevaccineerd	Deels gevaccineerd	Volledig gevaccineerd
15-49	56% (31-71)	91% (76-97)	33% (-65-73)	85% (-4-98)	94% (92-96)	92% (88-95)	95% (89-97)	99% (91-100)
50-69	78% (74-81)	90% (84-93)	78% (70-84)	96% (84-99)	93% (91-94)	97% (96-97)	93% (89-95)	97% (96-98)
≥70	80% (77-83)	94% (92-95)	87% (83-91)	97% (94-98)	77% (67-84)	91% (89-93)	90% (67-97)	95% (92-97)
Overall	79% (76-81)	93% (91-94)	82% (78-86)	96% (93-98)	91% (90-93)	95% (94-95)	93% (90-95)	97% (96-98)

Tabel 2 toont de geschatte VE per leeftijdsgroep per type vaccin voor de deltaperiode. Vanwege kleine aantallen opnames onder volledig gevaccineerde personen in de alfa periode (april – mei 2021) is deze periode niet meegenomen in de opsplitsing naar vaccin. De geschatte VE tegen ziekenhuis- en IC-opnames na volledige vaccinatie is tussen de 92% en 100% voor Comirnaty® (BioNTech/Pfizer). Voor Spikevax® (Moderna) varieert de geschatte VE tussen de 33% (≥ 70 jaar) en 95%. De geschatte VE voor Vaxzevria® (AstraZeneca) ligt tussen de 93% en 100%, en voor Janssen varieert dit tussen de 87% en 100%.

Tabel 2. Vaccin effectiviteit (VE) tegen ziekenhuis - en IC-opnames met 95% betrouwbaarheidsinterval (BI) in de alfa en deltaperiode, per leeftijdsgroep, opgesplitst naar type vaccin.

	deltaperiode							
	Ziekenhuis opnames				IC opnames			
	Deels gevaccineerd		Volledig gevaccineerd		Deels gevaccineerd		Volledig gevaccineerd	
Leeftijd (jaar)	Aantal	VE % (95% BI)	Aantal	VE % (95% BI)	Aantal	VE % (95% BI)	Aantal	VE % (95% BI)
Comirnaty® (BioNTech/Pfizer)								
15-49	44	94% (91-95)	3	99% (96-100)	8	94% (88-97)	0	100% (--)
50-69	53	93% (91-95)	34	98% (98-99)	17	92% (87-95)	4	99% (98-100)
70+	31	74% (61-82)	254	92% (90-93)	2	91% (61-98)	26	96% (93-98)
Spikevax® (Moderna)								
15-49	2	98% (91-99)	19	69% (50-81)	0	100% (--)	1	93% (46-99)
50-69	4	97% (92-99)	33	87% (81-91)	2	95% (79-99)	9	88% (76-94)
70+	1	95% (61-99)	20	65% (45-78)	0	100% (--)	7	33% (-54-71)
Vaxzevria® (AstraZeneca)								
15-49	1	83% (-19-98)	1	98% (83-100)	0	100%	0	100% (--)
50-69	32	91% (87-94)	41	96% (94-97)	7	93% (84-97)	12	96% (92-98)
70+	5	80% (51-92)	11	75% (53-86)	1	78% (-61-97)	0	100% (--)
Janssen®								
15-49	3	91% (72-97)	6	87% (70-94)	1	86% (-5-98)	0	100% (--)
50-69	2	74% (-3-94)	19	93% (88-96)	0	100% (--)	4	95% (85-98)

Tabel 3 laat de geschatte VE voor verschillende tijdsintervallen na volledige vaccinatie zien. Minimaal 20 weken na volledige vaccinatie is de geschatte VE voor 15-49 jarigen 96% (95% BI 73-99%), voor 50-69 jarigen 98% (95% BI 93-100%) en voor de groep ≥ 70 jaar 88% (95% BI 73-95%) tegen ziekenhuis opnames. Tegen IC opnames is de geschatte VE na minimaal 20 weken 100% voor alle leeftijdsgroepen.

Tabel 3. Vaccin effectiviteit (VE) tegen ziekenhuis - en IC-opnames met 95% betrouwbaarheidsinterval (BI) in de deltaperiode, per leeftijdsgroep en tijdsperiode na volledige vaccinatie.
deltaperiode

deltaperiode					
Leeftijd	Tijdsinterval, na volledige vaccinatie	Ziekenhuis opnames		IC opnames	
		Aantal	VE % (95% BI)	Aantal	VE % (95% BI)
15-49	Ongevaccineerd	767		154	
	0-4 weken	7	97% (94-99)	0	100% (--)
	5-9 weken	13	75% (56-86)	0	100% (--)
	10-14 weken	8	34% (-35-68)	1	62% (-178-95)
	15-19 weken	0	100% (--)	0	100% (--)
	20 weken of meer	1	96% (73-99)	0	100% (--)
50-69	Ongevaccineerd	646		190	
	0-4 weken	60	98% (97-98)	11	98% (97-99)
	5-9 weken	43	95% (93-97)	12	95% (91-97)
	10-14 weken	18	79% (66-87)	5	79% (49-92)
	15-19 weken	5	94% (86-98)	1	96% (69-99)
	20 weken of meer	2	98% (93-100)	0	100% (--)
70+	Ongevaccineerd	318		61	
	0-4 weken	22	94% (90-96)	1	99% (90-100)
	5-9 weken	90	94% (93-96)	23	92% (87-96)
	10-14 weken	93	89% (86-92)	8	95% (89-98)
	15-19 weken	74	87% (83-91)	1	99% (93-100)
	20 weken of meer	6	88% (73-95)	0	100% (--)

Discussie

Uit dit onderzoek blijkt dat de in Nederland gebruikte COVID-19 vaccins zeer effectief zijn in de preventie van ziekenhuis- en IC-opname. Deze hoge effectiviteit houdt stand in de periode waarin de deltavariant van SARS-CoV-2 dominant is in Nederland, ook langere tijd na vaccinatie. Deze analyses zijn gebaseerd op NICE COVID-19 dataset, aangevuld met vaccinatiegegevens uit het landelijke vaccinatieregister CIMS. De vrijwel landelijke dekking van beide datasets maakt het mogelijk de effectiviteit van de COVID-19 vaccins in Nederland in verschillende groepen, voor verschillende vaccins, en over de tijd te monitoren.

Er zijn echter drie beperkingen aan deze gecombineerde dataset. Ten eerste bevat de NICE-dataset beschikbaar bij het RIVM geen informatie over onderliggende ziektes of aandoeningen van de opgenomen patiënten. De volgorde van vaccinatie, en toekenning van bepaalde vaccins, op basis van kwetsbaarheid moet daarom in ogenschouw genomen worden bij de interpretatie. Bijvoorbeeld een relatief lagere VE van Spikevax® (Moderna) tegen ziekenhuisopname kan gerelateerd zijn aan het gebruik van specifiek dit vaccin bij medische hoog-risicogroepen. Bij deze groep is de kans groter op non-respons op vaccinatie en dus een lagere VE, bijvoorbeeld door immuunsuppressie.⁽⁷⁾ Ook is bij deze groep de kans mogelijk groter dat zij relatief vaak in het ziekenhuis worden opgenomen vanwege immuunsuppressie gerelateerde redenen, en bij screening SARS-CoV-2 positief testen. Dit zou kunnen leiden tot een onderschatting van de VE. Het aandeel opgenomen patiënten dat positief test op SARS-CoV-2 maar niet vanwege COVID-19 in het ziekenhuis is opgenomen, is echter relatief laag en dit zal onze VE schattingen naar verwachting nauwelijks beïnvloeden. Uit internationale literatuur is geen lagere VE tegen ziekenhuisopname gebleken bij Spikevax® in de algemene populatie. Puranik et al. vonden in de Verenigde Staten een VE van Spikevax® tegen ziekenhuisopname van 81% in juli 2021, en een Canadees onderzoek vond een effectiviteit tegen ziekenhuisopname met deltavariant van 96% van 1 dosis van dit vaccin.^(3, 8)

Ten tweede zal bij een deel van de ziekenhuisopnames COVID-19 niet de indicatie voor opname zijn geweest (in een steekproef betrof dit aandeel maximaal 11%, ⁽⁹⁾) dit zijn bijvoorbeeld patiënten die opgenomen zijn voor een andere reden en zijn gescreend op SARS-CoV-2. Zoals hierboven uitgelegd kan dit leiden tot een onderschatting van de VE als gevaccineerde patiënten relatief vaker voor andere redenen dan COVID-19 in het ziekenhuis worden opgenomen dan ongevaccineerde patiënten. Een derde beperking van de NICE data die verrijkt zijn met vaccinatiegegevens uit CIMS is dat niet alle vaccinaties geregistreerd zijn in CIMS. CIMS bevat informatie van personen die toestemming hebben gegeven voor opname van hun vaccinatiegegevens in dit register (bij door GGD'en gevaccineerde personen gaf 7,3% geen toestemming voor registratie in CIMS). Hierdoor kan een aantal patiënten zonder bekende vaccinatiegegevens wel degelijk gevaccineerd zijn, maar in deze analyse zijn gecategoriseerd als ongevaccineerd. Dit laatste kan leiden tot een overschatting van de VE.

Een beperking niet gerelateerd aan de dataset is dat in de analyses geen rekening is gehouden met eerder geïnfecteerde personen. Een deel van de ongevaccineerde personen zal ook immuniteit hebben opgebouwd na natuurlijke infectie. Recent liet zien dat 20-25% van de bloeddonoren

immuniteit na doorgemaakte infectie had opgebouwd.(10) Dit kan er toe leiden dat onze VE schatting lager uitvalt dan deze zou zijn in een populatie waar een kleiner aandeel van de populatie natuurlijke immuniteit heeft opgebouwd. Een laatste beperking aan onze analyses zijn dat de schattingen van VE tegen ziekenhuisopname en IC-opname veelal een breed 95%-betrouwbaarheidsinterval hebben, doordat de aantallen klein zijn.

Concluderend is de effectiviteit van de COVID-19 vaccins tegen ziekenhuisopname en IC-opname tot nu toe zeer hoog, ook tot en met 20 weken na vaccinatie en in de periode waarin de deltavariant domineert. De wat lagere bescherming bij personen gevaccineerd met het Spikevax®-vaccin kan het gevolg zijn van een lage VE bij mensen met een medisch hoog risico op ernstig verlopende COVID-19, door bijvoorbeeld immuun-onderdrukkende therapie. Additionele interventies kunnen nodig zijn om deze groep bescherming te bieden. Onder ongevaccineerde personen is de incidentie van ziekenhuis- en IC-opnames duidelijk verhoogd, wat in combinatie met de grootte van deze groep nog een grote belasting voor de zorg kan vormen. Verdere verhoging van de vaccinatiegraad zou de druk op de zorg verder verminderen. Het RIVM blijft de COVID-19 vaccineffectiviteit tegen ziekenhuis- en IC-opname over de tijd monitoren om een eventuele afname van immuniteit tijdig te signaleren.

De gegevens die ten grondslag liggen aan dit onderzoek zijn verzameld, onderhouden en ontsloten door de GGD'en, GGDGHOR, RIVM Dienst Vaccinvoorziening en Preventie, alle ziekenhuizen die aanleveren aan de NICE-registratie, wij zijn hen zeer erkentelijk.

Referenties

1. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu: Rijksoverheid; 2021 <https://www.rivm.nl/covid-19-vaccinatie/cijfers-vaccinatieprogramma>. Geraadpleegd 25 augustus 2021.
2. Rijksoverheid dashboard coronavaccinaties: Rijksoverheid; 2021 <https://coronadashboard.rijksoverheid.nl/landelijk/vaccinaties>. Geraadpleegd 25 augustus 2021. [Available from: <https://coronadashboard.rijksoverheid.nl/landelijk/vaccinaties>.
3. Puranik A, Lenehan PJ, Silvert E, Niesen MJM, Corchado-Garcia J, Oa Horo JC, et al. Comparison of two highly-effective mRNA vaccines for COVID-19 during periods of Alpha and Delta variant prevalence. medRxiv. 2021: 10.1101/2021.08.06.21261707.
4. Barak Mizrahi RL, Nir Kalkstein, Asaf Peretz, Galit Perez, Amir Ben-Tov, Gabriel Chodick, Sivan Gazit, Tal Patalon. Correlation of SARS-CoV-2 Breakthrough Infections to Time-from-vaccine; Preliminary Study. medRxiv. 2021: 10.1101/2021.07.29.21261317v1.
5. Lindsay T. Keegan ST, Justin Lessler. Progress of the Delta variant and erosion of vaccine effectiveness, a warning from Utah. medRxiv. 2021: 10.1101/2021.08.09.21261554v1.
6. Brechje de Gier, Marjolein N. Kooijman, Sara R. Wijburg, et al. COVID-19 vaccination very effective: major drop in positive tests, hospital admissions and deaths among older people Bilthoven: RIVM; 2021. <https://www.rivm.nl/en/news/covid-19-vaccination-very-effective-major-drop-in-positive-tests-hospital-admissions-and>. [Available from: <https://www.rivm.nl/en/news/covid-19-vaccination-very-effective-major-drop-in-positive-tests-hospital-admissions-and>.
7. ZonMW; 2021. <https://www.zonmw.nl/nl/over-zonmw/coronavirus/onderzoek-naar-corona-en-covid-19/vaccinatie/>.
8. Sharifa Nasreen, Hannah Chung, Siyi He, et al. Effectiveness of COVID-19 vaccines against variants of concern in Ontario, Canada. medRxiv. 2021: 10.1101/2021.06.28.21259420.
9. Rijksoverheid dashboard coronavaccinaties: Rijksoverheid; 2021 <https://coronadashboard.rijksoverheid.nl/artikelen/wel-en-niet-gevaccineerde-patienten-in-de-ziekenhuizen>. Geraadpleegd 25 augustus 2021. .
10. Tweede kamer: Technische Briefing Update Coronavirus; 2021 https://www.tweedekamer.nl/debat_en_vergadering/commissievergaderingen/details?id=2021A05074. Geraadpleegd 25 augustus 2021. .