

ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКА COVID-19: ОЦЕНКА ВКЛАДА В СХЕМАХ ТЕРАПИИ И ПРОГНОЗА ИНФЕКЦИИ

М. К. Карташова [✉], Я. В. Киселева, М. Ч. Семенистая, Ч. С. Павлов

Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова, Москва, Россия

В статье подробно освещены принципы и современная методология оценки эффективности и безопасности применения вакцин. В доступной форме, коротко и лаконично характеризованы основные показатели и критерии оценки вакцинопрофилактики. Особое внимание уделено анализу клинических и эпидемиологических особенностей вакцинопрофилактики COVID-19. В тексте приводятся последние статистические данные заболеваемости инфекцией COVID-19. В качестве примера представлена оценка эффективности конкретного препарата (BNT162b2), который применяется, с целью вакцинопрофилактики инфекции COVID-19.

Ключевые слова: эффективность вакцины, безопасность вакцины, COVID-19, вакцинопрофилактика.

✉ **Для корреспонденции:** Карташова Мария Константиновна
Трубецкая ул., д. 8 стр. 2, г. Москва, 119048, Россия; kmk8963@gmail.com

Поступила: 08.04.2021 **Статья принята к печати:** 15.05.2021 **Опубликована онлайн:** 30.06.2021

DOI: 10.24075/medet.2021.017

VACCINATION AGAINST COVID-19: CONTRIBUTION TO THERAPY AND PROGNOSIS

Kartashova MK [✉], Kiseleva YaV, Semenistaya MCh, Pavlov ChS

Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

The article elaborates on the principles and modern methodology of evaluating vaccine safety, efficacy and effectiveness. The main parameters and criteria of successful immunization are described in plain and concise language. Special attention is paid to the analysis of clinical and epidemiological aspects of vaccination against Covid-19. The article provides the most recent epidemiological statistics on this disease. A report of the efficacy and safety of the BNT162b2 vaccine is given as an example.

Keywords: vaccine efficacy, vaccine safety, COVID-19, immunization

✉ **Correspondence should be addressed:** Kartashova Maria
Trubetskaya, 8, b. 2, Moscow, 119048, Russia; kmk8963@gmail.com

Received: 08.04.2021 **Accepted:** 15.05.2021 **Published online:** 30.06.2021

DOI: 10.24075/medet.2021.017

ВВЕДЕНИЕ

Первые случаи заболевания новой коронавирусной инфекцией COVID-19, возбудителем которой является SARS-CoV-2, были зарегистрированы в Юхане (Китай), в декабре 2019 года. За несколько месяцев с начала эпидемии инфекция распространилась по остальным континентам и приобрела статус пандемии. На момент июля 2021 года всего в мире было зарегистрировано более 183 млн. случаев заболевания COVID-19, а смертность составила 3,9 млн. человек [1].

Вирусная инфекция COVID-19 имеет различные исходы, протекая в бессимптомной форме у одних и вызывая тяжелую пневмонию, приводящую к гибели, у других пациентов. Факторы риска прогрессирования инфекции до сих пор не до конца изучены [2]. В настоящее время наиболее актуально стоит вопрос о вакцинации против COVID-19, так как по прошествии более года с начала пандемии не наблюдается устойчивой тенденции к снижению заболеваемости и смертности [1]. По-прежнему отсутствуют единые подходы патогенетической терапии COVID-19 [3]. С начала пандемии схемы терапии инфекции несколько раз менялись по мере более детального изучения патогенеза заболевания и его течения у разных групп пациентов. Так, на начальных этапах, в качестве терапии COVID-19, использовали ранее зарегистрированные для лечения инфекций, вызванных другими возбудителями, препараты с доказанной

безопасностью, такие как Хлорохин, Гидроксихлорохин, Ремдезевир, Фавипиравир и другие [4, 5]. На данный момент наиболее широкое применение имеют противовоспалительные препараты, антикоагулянты, реконвалесцентная плазма и симптоматическая терапия [6]. Кроме того, плохо прогнозируемое течение заболевания не позволяет оценить исходы и выживаемость различных групп пациентов, а также заболевание имеет отдаленные последствия в виде постковидного синдрома (появления неврологических симптомов, фиброза легких, почечной недостаточности, миокардита, поражения ЖКТ и др.) [7–9]. Таким образом, в условиях недостаточного понимания патогенеза заболевания и возможностей его лечения, вакцинация против COVID-19 является единственным доступным методом профилактики инфекции и тяжелых осложнений [6].

Одной из важнейших глав в истории медицинской науки является разработка вакцин, так как они значительно повлияли на продолжительность жизни и здоровье человека. История современной вакцинопрофилактики официально началась с открытия Эдвардом Дженнером иммунизации против оспы в конце XVIII века. С тех пор достигнут значительный прогресс в профилактике инфекционных заболеваний с помощью вакцин, и был осуществлён контроль заражений основными возбудителями болезней (в первую очередь оспы, полиомиелита, бешенства, дифтерии, столбняка, коклюша, кори, эпидемического паротита и краснухи).

Прогресс в технологии производства вакцин привел к их широкому применению и значительному снижению заболеваемости и смертности, связанных с инфекциями. По мере накопления знаний в области микробиологии и иммунологии начали расширяться и показания к применению безопасных и эффективных стратегий вакцинопрофилактики инфекционных заболеваний в 21 веке [11].

По данным ВОЗ, БЦЖ — вакцина против туберкулеза легких предотвращает развитие летальных исходов, связанных с туберкулезом в 65%, с туберкулезным менингитом в 64% и от диссеминированного ТБ — 78%. В отчете за 1920-е годы сказано, что вакцинация обучающихся медсестёр в Норвегии сократила заболеваемость туберкулезом легких более, чем на 80% при трехлетнем наблюдении [12].

ВОЗ сообщает, что к июлю 2021 года зарегистрированы как минимум 13 вакцин против COVID-19, три из которых были разработаны в России [13]. К наиболее актуальным вопросам вакцинации относятся эффективность и безопасность применения у различных категорий пациентов, в том числе тяжелобольных и страдающих хроническими заболеваниями, которые находятся в высокой зоне риска тяжелого течения коронавирусной инфекции и смертности [7].

АКТУАЛЬНОСТЬ ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКИ ИНФЕКЦИИ COVID-19

Сегодня особенно остро для общественного здравоохранения встал вопрос о проведении клинических исследований эффективности и безопасности вакцин, разработанных с целью профилактики COVID-19 [14]. При регистрации и введении в массовое использование новых вакцин необходим ответ на ключевой вопрос: «Насколько эффективна и безопасна данная вакцина?» Знание об основных критериях оценки эффективности вакцин играет решающую роль в принятии решений о вакцинации не только среди населения, но и среди представителей медицинского сообщества. Одним из ключевых шагов в направлении популяризации вакцинации и повышения доверия к данному виду профилактики является распространение знаний об эпидемиологии вакцин не только среди практикующих врачей, но также среди экспертов в области общественного здравоохранения, политиков и населения [15]. Знание основных принципов оценки является инструментом, способным создать мост между общественным здравоохранением, фундаментальными медицинскими науками и клинической практикой [16].

Целью данной статьи послужил анализ основных критериев эффективности вакцин. Мы также постарались осветить вклад вакцинопрофилактики в схемах терапии и прогноз инфекции COVID-19.

МЕТОДЫ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ВАКЦИН

Проведение исследований, направленных на оценку эффективности и безопасности вакцин от COVID-19 продиктовано нарастающим их количеством и необходимостью ответа на вопрос, в пользу какой из них нужно сделать выбор. Ниже приводим описание основных терминов, которые дают качественную характеристику вакцины.

Далее в статье будут рассмотрены основные термины, необходимые для качественной оценки вакцины.

В приведённых формулах используются следующие показатели: «а» и «б» — число вакцинировавшихся пациентов, переболевших и не переболевших COVID-19 соответственно, «в» и «д» — число невакцинировавшихся пациентов, переболевших и не переболевших Ковидом-19 соответственно.

Снижение абсолютного риска (САР) отражает абсолютную разницу в риске инфицирования между не вакцинированными и вакцинированными и рассчитывается по следующей формуле.

$$САР = \left[\frac{в}{(в + д)} - \frac{а}{(а + б)} \right] = [n_n - n_b],$$

где $n_n = \frac{в}{(в + д)}$ и $n_b = \frac{а}{(а + б)}$ являются коэффициентами заболеваемости среди вакцинированных и не вакцинированных соответственно.

Разница в уровне заболеваемости $n_n - n_b$ также известна как предотвратимая заболеваемость (ПЗ).

Количество лиц, необходимое для лечения (КЛЛ): количество лиц, которых необходимо вакцинировать для предотвращения одного заражения:

$$КЛЛ = \frac{1}{САР}$$

Уровень риска (УР) — отражает уровень риска заражения среди вакцинированных и не вакцинированных:

$$УР = \frac{n_b}{n_n} = \frac{(а / (а + б))}{(в / (в + д))}$$

Отношение шансов (ОШ) или шансы заболеть вакцинированному и не вакцинированному:

$$ОШ = \frac{(а / в)}{(б / д)} = \frac{ад}{бв} \rightarrow$$

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВАКЦИНЫ

Эффективность вакцины в рамках клинических испытаний (efficacy) отображает снижение заболеваемости целевой инфекцией в процентах в группе после вакцинации по сравнению с контрольной группой в условиях проведения рандомизированного плацебо-контролируемого исследования (РКИ). Таким образом, эффективность вакцины проверяется во II и III фазах испытания.

Снижение относительного риска (СОР) или эффективность вакцины (ЭВ):

$$СОР = ЭВ = 1 - УР = 1 - \frac{n_b}{n_n}$$

Эффективность вакцины альтернативно называют также «доля уровня», «этиологическая доля» или «приписываемая доля». Это выражение описывает долю случаев заражения предотвращенных вакциной. ПЗ, в отличие от ЭВ — это не доля, а частота. Математически ПЗ равна $n_n \times ЭВ$. Эта последняя формулировка подчеркивает, что ПЗ охватывает как ЭВ, так и фоновую частоту заболеваемости. Эффективность вакцин иногда может не отражать полной картины борьбы с заболеванием и может быть относительно низкой, в то время как нагрузка заболеваемостью остается высокой. При этом подсчет ПЗ может быть более уместным и может сыграть значимую роль как во время лицензирования вакцин, так и для создания рекомендаций по применению их.

Эффективность в условиях рутинной клинической практики или результативность (P):

Более показательным является показатель *эффективности вакцины в условиях рутинной практики* (effectiveness), который отображает процентное снижение числа заболевших целевой инфекцией после вакцинации в сравнении с невакцинированными людьми в условиях реальной программы вакцинации населения, проводящийся с участием неотобранной популяции [17].

$$P = 1 - \frac{n_n}{n_n},$$

где n_n — это частота случайных заражений в популяции. Этот показатель относится к ЭВ так:

$$P = ЭВ \times ВП,$$

где ВП — это вакцинированная часть популяции или охват популяции вакцинацией.

Среднее число распространения (СЧР): отражает среднее число вторичных случаев в восприимчивой популяции, вызванных неким первичным случаем. СЧР может быть установлено с помощью серологических исследований.

В целом для возникновения эпидемии в восприимчивой популяции СЧР должно быть >1 . С другой стороны, если СЧР <1 , то болезнь стихает, так как сокращается пул инфицированных индивидуумов.

Эффективная частота распространения (ЭЧР): эффективная норма распространения оценивает среднее число вторичных случаев на один инфекционный случай в популяции, состоящей как из восприимчивых, так и из невосприимчивых лиц.

$$ЭЧР = СЧР \times x,$$

где x — это доля восприимчивого населения.

Порог чувствительности общественного иммунитета (ПЧОИ): общественный иммунитет возникает при условии, что значительная часть популяции была вакцинирована, и это обеспечивает защиту ослабленных индивидуумов. Порог чувствительности общественного иммунитета непосредственно репрезентирует численно долю населения, которая должна обладать иммунитетом для того, чтобы инфекционное заболевание стало стабильным в этом обществе. Если этот показатель достигается, например, за счет иммунизации, то каждая вакцинация снижает вероятность возникновения нового случая (то есть ЭЧР становится равным 1), и инфекция становится стабильной в популяции [16].

Приводим пример оценки эффективности и безопасности вакцинопрофилактики COVID-19 вакциной BNT162b2 (16) (Фернандо П. и др.).

В плацебо-контролируемое, двойное-слепое исследование в соотношении 1:1 были рандомизировано включены пациенты от 16 лет и старше (152 центра по всему миру (США- 130 пунктов; Аргентина-1; Бразилия- 2; Южная Африка — 4; Германия — 6; Турция — 9). В общей сложности 43 548 участников прошли рандомизацию, из которых 43 448 получили инъекции 21 720 BNT162b2 (30 мкг на дозу) и 21 728 с плацебо с интервалом 21 день.

В оценке безопасности к дате отсечения анализировались данные от 37 706 участников. Период наблюдения составил не менее 2 месяцев после второй дозы вакцины BNT162b2.

Среди этих 37 706 участников 49% составляли женщины, 83% — белые, 9% — чернокожие или афроамериканцы, 28% — латиноамериканцы, 35% — страдали ожирением (индекс массы тела не менее 30,0) и 21% имели хотя бы одно сопутствующее заболевание. Средний возраст составлял 52 года и 42% участников были старше 55 лет [18].

При оценке безопасности учитывались: степень боли в месте введения и проявления астенического синдрома. Тяжелые нежелательные явления включали: травматическое повреждение плеча, связанное с введением вакцины, подмышечную лимфаденопатию, пароксизмальную желудочковую аритмию и парестезию в конечности. Фиксировалась смертность после вакцинации: двое вакцинированных BNT162b2 умерли (один от острого коронарного синдрома, один от остановки сердца). В группе плацебо зафиксировано четыре смертельных исхода (два от неизвестных причин, один от геморрагического инсульта и один от инфаркта миокарда). Частота серьезных нежелательных явлений была низкой и не отличалась в двух группах [18].

Эффективность вакцины BNT162b2 была оценена по $(100 \times (1 - IRR))$; IRR — это рассчитанное соотношение подтвержденных случаев заболевания COVID-19 на 1000 человеко-лет наблюдения в группе активной вакцины к соответствующему уровню заболеваемости в группе плацебо) 95% эффективным в предотвращении COVID-19 (95% ДИ (доверительный интервал) = 90,3–98,6). ДИ 95,0% для эффективности вакцины и вероятность эффективности вакцины более 30% были рассчитаны с использованием Байесовской бета-биномиальной модели. В окончательном анализе используется граница успеха 98,6% для вероятности эффективности вакцины более 30%, чтобы компенсировать промежуточный анализ и контролировать общую частоту ошибок типа 1 на уровне 2,5%. Кроме того, первичные и вторичные конечные точки эффективности оцениваются последовательно, чтобы контролировать уровень семейных ошибок 1-го типа на уровне 2,5%. В группе вакцинированных зарегистрировано 8 случаев через 7 дней после второй дозы. Среди участников, которым было назначено плацебо — 162 случая COVID-19. Одинаковая эффективность вакцины (обычно от 90 до 100%) наблюдалась во всех подгруппах, определяемых возрастом, полом, расой, этнической принадлежностью, исходным индексом массы тела и наличием сопутствующих заболеваний [18].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время для эффективной борьбы с COVID-19 как никогда необходимо корректное применение методов оценки вакцин и своевременное и актуальное распространение результатов исследований среди населения с целью повышения доверия к вакцинации. Приведенные в статье методы оценки эффективности и результативности могут способствовать более широкому и оперативному охвату вакцинацией наибольшего процента популяции, в особенности подверженной повышенному риску тяжелого течения COVID-19 и смертности. Для достижения данных целей необходимо использование современных технологий при разработке вакцин в сочетании с четкой оценкой эпидемиологии заболевания, эффективности, безопасности и иммуногенности вакцин. В эпоху отсутствия единого мнения в отношении вакцинации, общество нуждается в широком освещении методов оценки вакцин и их роли в предотвращении рисков, исходящих от инфекции COVID-19 [19].

Литература

1. ArcGIS. COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU).; 2021. [Электронный ресурс]. *Режим доступа:* <https://www.arcgis.com/apps/dashboards/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6> (дата обращения: 25.07.2021).
2. Adil MT, Rahman R, Whitelaw D, et al. SARS-CoV-2 and the pandemic of COVID-19. *Postgrad Med J.* 2021;97(1144):110–116. DOI: 10.1136/postgradmedj-2020-138386
3. Ita K. Coronavirus Disease (COVID-19): Current Status and Prospects for Drug and Vaccine Development. *Arch Med Res.* 2021;52(1):15–24. DOI:10.1016/j.arcmed.2020.09.010
4. Liu X, Liu C, Liu G, Luo W, Xia N. COVID-19: Progress in diagnostics, therapy and vaccination. *Theranostics.* 2020;10(17):7821–7835. DOI:10.7150/thno.47987
5. Triggler CR, Bansal D, Farag EABA, Ding H, Sultan AA. COVID-19: Learning from Lessons To Guide Treatment and Prevention Interventions. Rosenberg HF, ed. *mSphere.* 2020;5(3). DOI:10.1128/mSphere.00317–20
6. Gavriatopoulou M, Ntanas-Stathopoulos I, Korompoki E, et al. Emerging treatment strategies for COVID-19 infection. *Clin Exp Med.* 2021;21(2):167–179. DOI:10.1007/s10238–020–00671-y
7. Wang F, Kream RM, Stefano GB. Long-Term Respiratory and Neurological Sequelae of COVID-19. *Med Sci Monit.* 2020;26. DOI:10.12659/MSM.928996
8. Chung JY, Thone MN, Kwon YJ. COVID-19 vaccines: The status and perspectives in delivery points of view. *Adv Drug Deliv Rev.* 2021;170:1–25. DOI:10.1016/j.addr.2020.12.011
9. Alhazzani W, Møller MH, Arabi YM, et al. Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care Med.* 2020;46(5):854–887. DOI:10.1007/s00134–020–06022–5
10. Zhao J, Zhao S, Ou J, et al. COVID-19: Coronavirus Vaccine Development Updates. *Front Immunol.* 2020;11:602256. DOI:10.3389/fimmu.2020.602256
11. Plotkin S. History of vaccination. *Proc Natl Acad Sci.* 2014;111(34):12283–12287. DOI:10.1073/pnas.1400472111
12. WHO. BCG Vaccine. Data from WHO.; 2008. [Электронный ресурс]. *Режим доступа:* https://www.who.int/immunization/BCG_8May2008_RU.pdf (дата обращения — 20.07.2021).
13. World Health Organisation. Coronavirus disease (COVID-19): Vaccines. Published June 22, 2021. [Электронный ресурс]. *Режим доступа:* [https://www.who.int/news-room/q-a-detail/coronavirus-disease-\(covid-19\)-vaccines?adgroupsurvey={adgroupsurvey}&gclid=Cj0KCQjw0K-HBhDDARIsAFJ6UGiXf1LSjnMFSnaCNgstvaWHeYguB50LJeEBSaNHqpxR1i64lwqO6AsaAodHEALw_wcB](https://www.who.int/news-room/q-a-detail/coronavirus-disease-(covid-19)-vaccines?adgroupsurvey={adgroupsurvey}&gclid=Cj0KCQjw0K-HBhDDARIsAFJ6UGiXf1LSjnMFSnaCNgstvaWHeYguB50LJeEBSaNHqpxR1i64lwqO6AsaAodHEALw_wcB) (дата обращения — 10.07.2021).
14. Ye T, Zhong Z, Garcia-Sastre A, Schotsaert M, De Geest BG. Current Status of COVID-19 (Pre)Clinical Vaccine Development. *Angew Chem Int Ed.* 2020;59(43):18885–18897. DOI:10.1002/anie.202008319
15. Frederiksen LSF, Zhang Y, Foged C, Thakur A. The Long Road Toward COVID-19 Herd Immunity: Vaccine Platform Technologies and Mass Immunization Strategies. *Front Immunol.* 2020;11:1817. DOI:10.3389/fimmu.2020.01817
16. Dasgupta S. A Review of Vaccine Efficacy Measures. 1(1):4.
17. Crowcroft NS, Klein NP. A framework for research on vaccine effectiveness. *Vaccine.* 2018;36(48):7286–7293. DOI:10.1016/j.vaccine.2018.04.016
18. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med.* 2020;383(27):2603–2615. DOI:10.1056/NEJMoa2034577
19. Stern PL. Key steps in vaccine development. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2020;125(1):17–27. DOI:10.1016/j.anai.2020.01.025

References

1. ArcGIS. COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU).; 2021. [The dashboard and information regarding the COVID-19 situation in the world]. Available at: <https://www.arcgis.com/apps/dashboards/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6> Accessed: 25.07.2021.
2. Adil MT, Rahman R, Whitelaw D, et al. SARS-CoV-2 and the pandemic of COVID-19. *Postgrad Med J.* 2021;97(1144):110–116. DOI:10.1136/postgradmedj-2020-138386
3. Ita K. Coronavirus Disease (COVID-19): Current Status and Prospects for Drug and Vaccine Development. *Arch Med Res.* 2021;52(1):15–24. DOI:10.1016/j.arcmed.2020.09.010
4. Liu X, Liu C, Liu G, Luo W, Xia N. COVID-19: Progress in diagnostics, therapy and vaccination. *Theranostics.* 2020;10(17):7821–7835. DOI:10.7150/thno.47987
5. Triggler CR, Bansal D, Farag EABA, Ding H, Sultan AA. COVID-19: Learning from Lessons To Guide Treatment and Prevention Interventions. Rosenberg HF, ed. *mSphere.* 2020;5(3). DOI:10.1128/mSphere.00317–20
6. Gavriatopoulou M, Ntanas-Stathopoulos I, Korompoki E, et al. Emerging treatment strategies for COVID-19 infection. *Clin Exp Med.* 2021;21(2):167–179. DOI:10.1007/s10238–020–00671-y
7. Wang F, Kream RM, Stefano GB. Long-Term Respiratory and Neurological Sequelae of COVID-19. *Med Sci Monit.* 2020;26. DOI:10.12659/MSM.928996
8. Chung JY, Thone MN, Kwon YJ. COVID-19 vaccines: The status and perspectives in delivery points of view. *Adv Drug Deliv Rev.* 2021;170:1–25. DOI:10.1016/j.addr.2020.12.011
9. Alhazzani W, Møller MH, Arabi YM, et al. Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care Med.* 2020;46(5):854–887. DOI:10.1007/s00134–020–06022–5
10. Zhao J, Zhao S, Ou J, et al. COVID-19: Coronavirus Vaccine Development Updates. *Front Immunol.* 2020;11:602256. DOI:10.3389/fimmu.2020.602256
11. Plotkin S. History of vaccination. *Proc Natl Acad Sci.* 2014;111(34):12283–12287. DOI:10.1073/pnas.1400472111
12. World Health Organisation. BCG Vaccine. Data from WHO.; 2008. [The WHO statistical data in the field of BCG Vaccines]. *Available at:* https://www.who.int/immunization/BCG_8May2008_RU.pdf Accessed — 20.07.2021. (In Russ.)
13. World Health Organisation. Coronavirus disease (COVID-19): Vaccines. Published June 22, 2021. [Online resource]. *Available at:* [https://www.who.int/news-room/q-a-detail/coronavirus-disease-\(covid-19\)-vaccines?adgroupsurvey={adgroupsurvey}&gclid=Cj0KCQjw0K-HBhDDARIsAFJ6UGiXf1LSjnMFSnaCNgstvaWHeYguB50LJeEBSaNHqpxR1i64lwqO6AsaAodHEALw_wcB](https://www.who.int/news-room/q-a-detail/coronavirus-disease-(covid-19)-vaccines?adgroupsurvey={adgroupsurvey}&gclid=Cj0KCQjw0K-HBhDDARIsAFJ6UGiXf1LSjnMFSnaCNgstvaWHeYguB50LJeEBSaNHqpxR1i64lwqO6AsaAodHEALw_wcB) Accessed — 10.07.2021.
14. Ye T, Zhong Z, Garcia-Sastre A, Schotsaert M, De Geest BG. Current Status of COVID-19 (Pre)Clinical Vaccine Development. *Angew Chem Int Ed.* 2020;59(43):18885–18897. DOI:10.1002/anie.202008319
15. Frederiksen LSF, Zhang Y, Foged C, Thakur A. The Long Road Toward COVID-19 Herd Immunity: Vaccine Platform Technologies and Mass Immunization Strategies. *Front Immunol.* 2020;11:1817. DOI:10.3389/fimmu.2020.01817
16. Dasgupta S. A Review of Vaccine Efficacy Measures. 1(1):4.
17. Crowcroft NS, Klein NP. A framework for research on vaccine effectiveness. *Vaccine.* 2018;36(48):7286–7293. DOI:10.1016/j.vaccine.2018.04.016
18. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med.* 2020;383(27):2603–2615. DOI:10.1056/NEJMoa2034577
19. Stern PL. Key steps in vaccine development. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2020;125(1):17–27. DOI:10.1016/j.anai.2020.01.025