

# Gelijktijdige of gespreide toediening van covid-19- en influenzavaccins?

## Referentie

Lazarus R, Baos S, Cappel-Porter H, et al. ComfluCOV Trial Group. Safety and immunogenicity of concomitant administration of COVID-19 vaccines (ChAdOx1 or BNT162b2) with seasonal influenza vaccines in adults in the UK (ComFluCOV): a multicentre, randomised, controlled, phase 4 trial. *Lancet* 2021;398:2277-87. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)02329-1

## Duiding

Barbara Michiels, Vakgroep Eerstelijns- en Interdisciplinaire Zorg, Centrum voor Huisartsgeneeskunde, Universiteit Antwerpen  
Geen belangenvermenging met het onderwerp.

## Klinische vraag

Wat is de veiligheid en de immunogeniciteit van het tegelijk toedienen van een covid-19-vaccin (ChAdOx1 adenovirusvectorvaccin of BNT162b2 mRNA-vaccin) en een geïnactiveerd influenzavaccin (trivalent (indien >65 jaar) of quadrivalent (indien <65 jaar))?

## Achtergrond

Sars-CoV-2-varianten zullen weerkerend infectiegolven veroorzaken en covid-19-hervaccinaties zullen waarschijnlijk de regel worden net zoals de jaarlijks weerkerende influenzavaccinaties. Om logistieke redenen en om de druk op de gezondheidszorgvoorzieningen te verminderen, zou het handig zijn beide vaccins tegelijk te kunnen toedienen. De voorwaarde is wel dat hierdoor de effectiviteit niet afneemt en/of de ongewenste effecten niet toenemen (1).

## Samenvatting

### Bestudeerde populatie

- inclusiecriteria: volwassenen 18 jaar of ouder, die reeds een eerste covid-19-vaccin toegediend kregen (ChAdOx1 adenovirusvectorvaccin 56 tot 90 dagen voordien; BNT162b2 mRNA-vaccin 28 tot 90 dagen voordien), volgens de richtlijnen voor leeftijd en comorbiditeit in aanmerking kwamen voor influenzavaccinatie en in het bezit waren van een elektronisch communicatiemiddel
- exclusiecriteria: een ander vaccin gekregen in de 30 dagen voor inclusie, bloed of bloedderivaten of immunoglobulines gekregen in de drie maanden voor inclusie, bekende allergie voor een van de bestanddelen van de vaccins, bekende bloedingsneiging of continu gebruik van anticoagulantia, verdacht voor of bekend met drug- en/of alcoholafhankelijkheid, bekende progressieve neurologische ziekte, verhoogd risico voor trombo-embolische gebeurtenissen (in de loop van de studie als exclusie criterium toegevoegd)
- uiteindelijke inclusie van 679 deelnemers, 58% vrouwen, met een mediane leeftijd die varieerde tussen 51 en 69 jaar.

### Studieopzet

Multicenter fase 4 gerandomiseerde gecontroleerde non-inferioriteitsstudie met twee studiearmen:

- interventiegroep (n=340): tweede covid-19-vaccin gecombineerd met een influenzavaccin (dag 0), na drie weken gevolgd door een placebo (dag 21)
- controlegroep (n=339): tweede covid-19-vaccin gecombineerd met een placebo (dag 0), na drie weken gevolgd door een influenzavaccin (dag 21)

- de twee vaccins werden in twee verschillende armen toegediend door een niet-geblindeerde medewerker; deelnemers, artsen die de causaliteit van de ongewenste effecten evalueerden en laboranten waren niet geblindeerd
- opvolging gedurende 6 weken (42 dagen).

### Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: aantal deelnemers met één of meer systemische ongewenste effecten in de eerste 7 dagen na vaccinatie op dag 0 (koorts >38°C; koortsig gevoel (=warmtegevoel, zweten en rillen); koudegevoel; gewrichtspijn; spierpijn; moeheid; hoofdpijn; malaise; nausea; braken; diarree; dagelijks gemeld met een elektronisch dagboek
- secundaire uitkomstmaten:
  - bevroegde lokale reacties zoals pijn, roodheid, warmte, jeuk, zwelling en verharding in de 7 dagen na vaccinatie op dag 0 en op dag 21; spontaan gemelde systemische en lokale reacties
  - immunologische uitkomsten: Sars-CoV-2 spike-proteïne immunoglobuline concentratie in serum op dag 0 en 21; hemagglutinine antilichaam inhibitie in serum op dag 0, 21 en 42 tegen de 4 influenzastammen A/H1N1, A/H3N2, B/Yamagata en B/Victoria
  - aantal dagen arbeidsongeschiktheid, houding van deelnemers tegenover een gelijktijdige toediening, succes van de blinding met de **Bang Blinding Index**
- de bovenste marge van het 95% betrouwbaarheidsinterval van het risicoverschil tussen gelijktijdige toediening van een influenzavaccin en een covid-19-vaccin versus toediening van een covid-19-vaccin alleen voor de primaire uitkomstmaat moest kleiner zijn dan 0,25 om als niet-inferieur beschouwd te worden
- intention-to-treat- en per protocol-analyse.

### Resultaten:

- naargelang het toegediende influenza- en covid-19-vaccin werden 6 cohorten opgevolgd:
  - a) 129 deelnemers kregen een adenovirusvector (ChAdOx1) covid-19 vaccin op dag 0 plus een cellulair quadrivalent influenzavaccin op dag 0 of 21
  - b) 139 deelnemers kregen een mRNA-vaccin (BNT162b2) op dag 0 plus een cellulair quadrivalent influenzavaccin op dag 0 of 21
  - c) 146 deelnemers kregen een adenovirusvector (ChAdOx1) covid-19-vaccin op dag 0 plus een MF59C adjuvant trivalent influenzavaccin op dag 0 of 21
  - d) 79 deelnemers kregen een mRNA-vaccin (BNT162b2) op dag 0 plus een MF59C adjuvant trivalent influenzavaccin op dag 0 of 21
  - e) 128 deelnemers kregen een adenovirusvector (ChAdOx1) covid-19-vaccin op dag 0 plus een recombinant quadrivalent influenzavaccin op dag 0 of 21
  - f) 58 deelnemers kregen een mRNA-vaccin (BNT162b2) op dag 0 plus een recombinant quadrivalent influenzavaccin op dag 0 of 21
- de mediane leeftijd was 51 jaar in de groepen met een acellulair quadrivalent influenzavaccin (a) en b)); 69 jaar in de groepen met een MF59C adjuvant trivalent influenzavaccin (c) en d)) en 52 jaar in de groepen met een recombinant quadrivalent influenzavaccin (e) en f))
- 254/330 (77%) van de deelnemers in de groep met gelijktijdige toediening van beide vaccins vermeldde één of meer ongewenste systemische effecten in de eerste 7 dagen versus 239/321 (75%) in de controlegroep; dat kwam neer op een risicoverschil van -1,29 (95% BI van -14,69 tot 12,11) in groep a), van 6,17 (95% BI van -6,27 tot 18,61) in groep b), van -12,89 (95% BI van -34,15 tot 8,37) in groep d), van 2,53 (95% BI van -13,25 tot 18,31) in groep e) [zonder overschrijding van de non-inferioriteitsmarge van 25%] en van 10,29 (95% BI van -5,44 tot 26,03) in groep c) en van 6,75 (95% BI van -11,75 tot 25,25) in groep f) [met overschrijding van de non-inferioriteitsmarge van 25%]
- de meeste systemische reacties na vaccinatie waren mild tot matig in ernst; vermoeidheid was de meest vermelde klacht

- de bevraagde lokale en spontaan gemelde systemische en lokale ongewenste effecten waren gelijk in beide groepen
- er was één hospitalisatie ten gevolge van ernstige hoofdpijn en visusstoornis, die gelinkt werd aan de interventie
- er was geen verschil in immuunrespons
- 3% van de werkende deelnemers (11/356) hadden na vaccinatie 0,5 tot 2 dagen werkverlet; 1% van de deelnemers (9/670) gaf aan niet te willen kiezen voor een gecombineerde toediening; de Bang Blinding Index bedroeg 0,33 (0,26-0,40) in de groep met gelijktijdige toediening van de vaccins en 0,26 (0,19-0,33) in de groep met gespreide toediening.

### **Besluit van de auteurs**

De combinatie van een adenovirusvector of een mRNA covid-19-vaccin met een naar gelang de leeftijd tri- of quadrivalent influenzavaccin resulteerde niet in een veiligheidsrisico of een vermindering van de immuunrespons. Gelijktijdige toediening van covid-19-vaccins en influenzavaccins in het volgende vaccinseizoen zou de belasting op de gezondheidsvoorzieningen moeten verminderen waardoor tijdige vaccinatie en bescherming tegen covid-19 en influenza mogelijk wordt voor diegenen die het nodig hebben.

### **Financiering van de studie**

Sponsoring van deze studie gebeurde door de National Institute for Health Research Policy Research program en de University Hospitals Bristol and Weston NHS Foundation Trust.

### **Belangenconflicten van de auteurs**

Sommige auteurs hebben grants ontvangen van vaccinproducerende farmaceutische bedrijven tijdens en/of buiten de uitvoering van deze studie.

## **Bespreking**

### **Methodologische beschouwingen**

Het gaat hier om een goed uitgevoerde non-inferioriteitsstudie, waarbij de veiligheid van een gelijktijdige toediening van een covid-19-vaccin met een influenzavaccin het primaire doel was. Er werd een steekproefgrootte van minstens 126 deelnemers per cohort berekend om met 80% power non-inferioriteit met een marge van 25% te kunnen aantonen voor een geschatte primaire uitkomst van 50% in de placebogroep. De marge van 25% is een consensus onder experts en ligt onder de 30% die de FDA ooit als limiet voor non-inferioriteitsstudies heeft aanbevolen. Meestal wordt er gekeken naar de non-inferioriteit voor gunstige effecten, waarbij de nieuwe interventie voordelen biedt op vlak van ongewenste effecten, kostprijs, gemak van toediening, enzovoort (2). In deze studie nam men echter de ongewenste effecten als primaire uitkomstmaat, waarbij het voordeel zich vooral op logistiek vlak zou moeten bevinden. Men splitste de studie op in zes verschillende cohorten op basis van de toediening van twee verschillende covid-19-vaccins en drie verschillende influenzavaccins. De randomisatie en de beoordeling van de uitkomsten gebeurde dus per groep. Twee groepen (BNT162b2 plus MF59C adjuvant trivalent of recombinant quadrivalent influenzavaccin) konden onvoldoende deelnemers includeren, waardoor uitspraken over deze combinaties onzeker zijn. Er is weinig verschil tussen de intention-to-treat- en per protocol-analyse wegens de beperkte studie-uitval. Een non-inferioriteitsstudie dient echter vooral per protocol beoordeeld te worden (2). Diegenen die de vaccins moesten toedienen waren niet geblindeerd terwijl de patiënten en de effectbeoordelaars wel geblindeerd waren. Sommige deelnemers konden wel raden in welke groep ze waren ingedeeld (Bang Blinding Indices >0). Vermits de meerderheid aangaf een gelijktijdige toediening wel genegen te zijn kan dit de zelf gerapporteerde neveneffecten beïnvloed hebben.

## Interpretatie van de resultaten

Deze studie had niet tot doel om een non-inferioriteit van de immuunrespons en de klinische effectiviteit (secundaire uitkomstmaten) van de covid-19- en influenzavaccins te beoordelen. De keuze van de twee verschillende covid-19-vaccins en de drie influenzavaccins is gebaseerd op de vaccins die gebruikt worden in het Verenigd Koninkrijk waar deze studie werd uitgevoerd. De verschillende soorten influenzavaccin worden daar voor verschillende leeftijdsgroepen aanbevolen. In België is er één hooggedoseerd influenzavaccin ter beschikking specifiek voor ouderen (>65 jaar) die in een woonzorgcentrum verblijven. De meerwaarde hiervan is echter beperkt (3).

Je kan discussiëren over het gekozen primaire eindpunt en de opvolgtermijn van bevroegde systemische ongewenste effecten in de eerste 7 dagen na toediening. Waarom niet alle ongewenste effecten opvolgen gedurende 21 dagen? De meeste ongewenste effecten treden echter wel op in deze eerste 7 dagen met uitzondering van zeldzame ernstige ongewenste effecten, waarvan de link met de vaccinatie zeer moeilijk te leggen is en waarvoor deze studie niet voldoende power had. Opvallend is het hoge percentage bevroegde systemische ongewenste effecten dat men rapporteerde in de eerste 7 dagen na vaccinatie (dag 0), zowel in de groep met gecombineerde vaccinatie (77%) als in de groep met alleen een covid-19-vaccinatie (75%). Dat hoge percentage moet dus logischerwijs in hoofdzaak te wijten zijn aan de covid-19-vaccins. Dat cijfer ligt hoger dan kan teruggevonden worden in de originele vaccinstudies na het toedienen van de eerste dosis. Zo geeft de studie over het BNT162b2-vaccin een cijfer van 51% voor vermoeidheid en 39% voor hoofdpijn bij de 55-plussers (4). In de studies met het ChAdOx1-vaccin rapporteerde men wel 77% systemische symptomen bij de 56- tot 69-jarigen (5). Merk op dat het percentage ook hoger ligt dan de vooropgestelde 50% die men gebruikte voor de steekproefgrootteberekening. Het verschil van 2% is dus aan de gelijktijdige toediening met het influenzavaccin toe te schrijven. Hieruit kunnen we afleiden dat, mocht de studie anders zijn opgezet waarbij in beide onderzoeksgroepen het influenzavaccin gegeven werd waaraan men al dan niet een covid-19-vaccin toevoegde, het verschil in systemische ongewenste effecten waarschijnlijk veel groter zou zijn geweest. Het lijkt erop dat de vooropgestelde non-inferioriteitsmarge van 25%, die ook voor deze opzet zou gelden, zou overschreden zijn. Deze alternatieve opzet was logischer geweest vanuit het standpunt dat de bereidwilligheid om zich te laten vaccineren met een goed getolereerd griepvaccin wel eens in gevaar kan komen door toevoeging van een covid-19-vaccin met opvallend veel ongewenste effecten. Er is een beperkt aantal andere gelijkaardige studies die bovendien andere covid-19-vaccins (Moderna, Novavax) gebruiken en naast een cellulair en adjuvant (Novavax studie) ook een hooggedoseerd influenzavaccin inzetten (Modernastudie) (6,7). Interessant aan deze studies is wel de aanwezigheid van een groep die alleen het influenzavaccin kreeg toegediend en zelfs van een volledige placebogroep (fysiologische zoutoplossing)(Novavaxstudie). Opvallend werden in deze placebogroep ook 36,3% systemische ongewenste effecten gerapporteerd (7). In de hier besproken studies wordt het vaccin in twee verschillende lichaamsdelen toegediend. Onderzoek is lopend om beide vaccins in één spuitje aan te bieden.

## Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

De Hoge Gezondheidsraad geeft aan dat er op basis van de hier besproken studie geen bezwaar is om een covid-19- en een influenzavaccin samen toe te dienen (3,8). Momenteel is er nog steeds een probleem van bewaring van de mRNA-covid-19-vaccins en dat veroorzaakt logistieke problemen. Voorlopig wordt de toediening van het covid-19-vaccin door de overheid georganiseerd en gebeurt de griepvaccinatie door de huisartsen (eerste lijn).

## Besluit van Minerva

Deze goed uitgevoerde non-inferioriteitsstudie toont aan dat er geen veiligheidsprobleem is bij het gelijktijdig toedienen van een covid-19- en een influenzavaccin. De studie was echter niet opgezet om non-inferioriteit op vlak van effectiviteit aan te tonen.

## Referenties

1. Lazarus R, Baos S, Cappel-Porter H, et al. ComfluCOV Trial Group. Safety and immunogenicity of concomitant administration of COVID-19 vaccines (ChAdOx1 or BNT162b2) with seasonal influenza vaccines in adults in the UK (ComFluCOV): a multicentre, randomised, controlled, phase 4 trial. *Lancet* 2021;398:2277-87. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)02329-1
2. Chevalier P. Non-inferioriteitsstudies: het nut, de beperkingen en de valkuilen. *Minerva* 2009;8(6):88.
3. Hoge Gezondheidsraad. Vaccinatie tegen seizoensgebonden griep - Winterseizoen 2022-2023. Advies nr. 9699. HGR 2022.
4. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al; C4591001 Clinical Trial Group. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA covid-19 vaccine. *N Engl J Med* 2020;383:2603-15. DOI: 10.1056/NEJMoa2034577
5. Ramasamy MN, Minassian AM, Ewer KJ, et al; Oxford COVID Vaccine Trial Group. Safety and immunogenicity of ChAdOx1 nCoV-19 vaccine administered in a prime-boost regimen in young and old adults (COV002): a single-blind, randomised, controlled, phase 2/3 trial. *Lancet* 2021;396:1979-93. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32466-1. Erratum in: *Lancet* 2021;396:1978. Erratum in: *Lancet* 2021;397:1350.
6. Izikson R, Brune D, Bolduc JS, et al. Safety and immunogenicity of a high-dose quadrivalent influenza vaccine administered concomitantly with a third dose of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine in adults aged  $\geq 65$  years: a phase 2, randomised, open-label study. *Lancet Respir Med* 2022;10:392-402. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00557-9
7. Toback S, Galiza E, Cosgrove C, et al; 2019nCoV-302 Study Group. Safety, immunogenicity, and efficacy of a COVID-19 vaccine (NVX-CoV2373) co-administered with seasonal influenza vaccines: an exploratory substudy of a randomised, observer-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir Med* 2022;10:167-79. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00409-4
8. Hoge Gezondheidsraad. Gelijktijdige toediening van vaccins tegen COVID-19 met andere vaccins (Simultane vaccinatie). Advies nr. 9675. HGR 2021.