

Datum: 5 juli 2021  
Telefoon:

Uw kenmerk: 1836729-219114-PDC19  
E-mail:

Ons kenmerk: 1837859/3223500/JVDB/ym/078  
Bijlagen: -

Onderwerp: aanbieding advies *Heterologe vaccinatie*  
Publicatienr.: 2021/35

Geachte minister,

In het vaccinatieprogramma tegen COVID-19 wordt gebruik gemaakt van verschillende vaccins. Vaccinatie bestaat voor de vaccins van BioNTech/Pfizer (merknaam *Comirnaty*), Moderna (merknaam *Spikevax*) en AstraZeneca (merknaam *Vaxzevria*) uit twee doses van hetzelfde vaccin (homologe vaccinatie). Wanneer vaccinatie uit twee verschillende vaccins bestaat, bijvoorbeeld AstraZeneca gevolgd door BioNTech/Pfizer, wordt gesproken van heterologe vaccinatie. Op 2 maart 2021 verzocht u de raad om advies over heterologe vaccinatie. U vroeg of het mogelijk is om twee verschillende vaccins binnen een vaccinatieschema te combineren. De Commissie Medische Aspecten van COVID-19 heeft zich over de vraag gebogen, en aangegeven dat zij voor het uitbrengen van het advies de resultaten van een gerandomiseerde trial naar heterologe vaccinatie zou afwachten. Zoals gebruikelijk voor de werkwijze van de Gezondheidsraad zijn in deze commissie experts uit relevante gebieden van de klinische gezondheidszorg en de volksgezondheid vertegenwoordigd. Een overzicht van de commissiesamenstelling vindt u onderaan deze brief. Het advies is getoetst door de beraadsgroep van de Gezondheidsraad.

Recent zijn de eerste resultaten gepubliceerd van bovengenoemde gerandomiseerde trial naar de immunogeniciteit van heterologe vaccinatie.<sup>1</sup> De publicatie is nog niet beoordeeld door vakgenoten (*peer-review*). In deze studie kregen ruim 400 mensen van gemiddeld 58 jaar oud twee vaccins toegediend met een interval van vier weken. De combinaties AstraZeneca — BioNTech/Pfizer en BioNTech/Pfizer — AstraZeneca werden vergeleken met twee doses AstraZeneca dan wel twee doses BioNTech/Pfizer. De combinatie AstraZeneca gevolgd door BioNTech/Pfizer had geen nadelig effect op de immuunrespons (“non-inferieur”). Het bleek zelfs dat deze combinatie een maand na vaccinatie leidde tot hogere antistofniveaus dan twee doses AstraZeneca. Deze heterologe combinatie leidde ook tot een T-celrespons die sterker was dan de T-celrespons na twee doses AstraZeneca. BioNTech/Pfizer gevolgd door AstraZeneca leidde tot lagere antistofniveaus en een vergelijkbare T-celrespons vergeleken met twee doses BioNTech/Pfizer. Inmiddels zijn er ook enkele andere studies naar heterologe vaccinatie verschenen (waarvan de meeste nog niet *peer-reviewed*), waarbij voornamelijk is gekeken naar de combinatie AstraZeneca gevolgd door BioNTech/Pfizer. Het betreft vier observationele studies, waarvan drie bij zorgmedewerkers, in de leeftijdsgroep tussen 18 en 60 jaar en waarbij het dosisinterval varieerde tussen 8 en 12 weken.<sup>2-5</sup> De uitkomsten wijzen in dezelfde richting, namelijk dat AstraZeneca gevolgd door BioNTech/Pfizer leidde tot vergelijkbare of hogere antistofniveaus en een duidelijke T-celrespons. Echter, door methodologische beperkingen van deze studies kunnen de uitkomsten in zekere mate vertekend zijn.

Naast gegevens over de immuunrespons zijn er resultaten gepubliceerd over de veiligheid (reactogeniciteit) van heterologe vaccinatie.<sup>6</sup> Net als elk geneesmiddel, hebben ook vaccins bijwerkingen. Zowel homologe vaccinatie als heterologe vaccinatie gaat gepaard met tijdelijke lokale en systemische reacties zoals pijn, roodheid en zwelling op de plaats van de injectie en koorts of verhoging, hoofdpijn, spierpijn en vermoeidheid. Uit de gerandomiseerde trial komt naar voren dat heterologe vaccinatie bij meer deelnemers (34-41%) koortsgevoel veroorzaakte dan twee doses AstraZeneca of twee doses BioNTech/Pfizer (10-21%).<sup>6</sup> Vergelijkbare verschillen werden gezien bij andere systemische reacties zoals het optreden van rillingen, vermoeidheid, hoofdpijn en spierpijn. Deze reacties werden ook als ernstiger ervaren, afgaande op het paracetamolgebruik dat na heterologe vaccinatie hoger (57-60%) was dan na homologe vaccinatie (36-41%). De reacties verdwenen binnen enkele dagen. Er zijn vooralsnog geen gegevens beschikbaar over zeldzame bijwerkingen na heterologe vaccinatie.

Hoe de onderzoeksresultaten van heterologe vaccinatie zich vertalen naar effecten in de praktijk, is van verschillende factoren afhankelijk en daarom niet precies bekend. De uitkomstmaten in de studies waren gericht op de immunogeniciteit en niet op klinische uitkomsten zoals bescherming tegen infectie, ziekenhuisopname of sterfte. Uit de fase 3-trials en de praktijk is wel bekend dat de immuunrespons die de vaccins van AstraZeneca en BioNTech/Pfizer opwekken, goede tot zeer goede bescherming bieden tegen (ernstige) ziekte en sterfte.<sup>7-9</sup> De verwachting is dan ook dat heterologe vaccinatie met deze vaccins ten minste even goede bescherming biedt. Omdat de follow-up tijd in de studies beperkt was, is niet te zeggen hoe lang de bescherming aanhoudt, maar er is geen reden om aan te nemen dat de bescherming na heterologe vaccinatie minder lang zou aanhouden dan na homologe vaccinatie.

Een andere factor die meespeelt is het interval dat tussen twee doses wordt gehanteerd. In de gerandomiseerde trial was dat vier weken. In praktijk zal er in de meeste gevallen sprake zijn van een interval dat langer is dan vier weken. Onderzoeksresultaten van de trial waarbij een langer interval (12 weken) is toegepast zijn nog niet beschikbaar,<sup>1</sup> maar de verwachting op basis van ervaring in de praktijk is dat bij een langer interval de immuunrespons ten minste even goed zal zijn, en de systemische en lokale reacties na vaccinatie minder vaak zullen optreden en minder last geven.

Een derde factor die meespeelt is de generaliseerbaarheid van de onderzoeksresultaten. De leeftijd van de deelnemers in de gerandomiseerde trial lag in de range van 50-70 jaar. Omdat de immuunrespons bij jongere mensen over het algemeen beter is, is het waarschijnlijk dat heterologe vaccinatie ook bij jongere mensen goede bescherming biedt. Tegelijk kan de sterke immuunrespons bij jongere mensen ook leiden tot meer en ernstiger systemische en lokale reacties, zoals bij homologe vaccinatie wordt gezien.

Een laatste relevante factor is het circuleren van verschillende virusvarianten, in het bijzonder de deltavariant. Deze variant wordt als besmettelijker gezien en aangenomen wordt dat hoge antistofniveaus goede bescherming bieden en daarmee kunnen bijdragen aan het tegengaan van verdere verspreiding van deze variant. Heterologe vaccinatie leidt in de studies tot hogere antistofniveaus dan twee doses AstraZeneca, maar of heterologe vaccinatie in praktijk daadwerkelijk een gunstig effect heeft op de verspreiding van de deltavariant is niet bekend.

In de huidige fase van het vaccinatieprogramma in Nederland is de combinatie van AstraZeneca gevolgd door BioNTech/Pfizer relevant. Vaccinatie waarbij BioNTech/Pfizer wordt vervolgd met AstraZeneca is geen logische combinatie, omdat de beschikbare gegevens laten

zien dat deze combinatie tot lagere antistofniveaus leidt dan twee doses BioNTech/Pfizer en de combinatie ook meer systemische reacties geeft dan homologe vaccinatie. Naast heterologe vaccinatie met deze vaccins, zijn ook combinaties met het vaccin van Moderna (in theorie) mogelijk. Er kan beredeneerd worden dat heterologe vaccinatie met Moderna vergelijkbare effecten zou kunnen hebben als met BioNTech/Pfizer, omdat het beide mRNA-vaccins zijn. Echter, gegevens over werkzaamheid en veiligheid van heterologe vaccinatie met het Moderna-vaccin zijn nog nauwelijks beschikbaar. Momenteel wordt daar wel onderzoek naar gedaan.<sup>10</sup> Tot die gegevens er zijn heeft heterologe vaccinatie met een Moderna-vaccin niet de voorkeur. Vaccinatie met het Janssen-vaccin bestaat slechts uit één dosis en daarom is heterologe vaccinatie niet van toepassing. Dit zou in de toekomst eventueel wel aan de orde kunnen komen wanneer zou blijken dat er een tweede vaccinatie nodig is. Ook hier wordt onderzoek naar gedaan. Vooralsnog zijn er echter geen gegevens beschikbaar die laten zien dat een tweede vaccinatie nodig is.

Concluderend stelt de commissie vast dat er geen bezwaar is tegen heterologe vaccinatie waarbij een eerste dosis AstraZeneca-vaccin wordt gevolgd door een tweede dosis BioNTech/Pfizer-vaccin. Onderzoekresultaten laten zien dat hiermee hoge antistofniveaus worden bereikt, op grond waarvan een goede bescherming tegen infecties en ziekte wordt verwacht. Wat in praktijk de effecten zijn van heterologe vaccinatie op bescherming tegen ziekenhuisopname of sterfte is nog niet bekend. Tot slot moet vermeld worden dat de combinatie AstraZeneca — BioNTech/Pfizer vaker leidt tot systemische reacties, zoals koortsgevoel, rillingen, hoofdpijn en spierpijn, die gedurende enkele dagen meer last kunnen geven dan twee doses AstraZeneca.

Met vriendelijke groet,

prof. dr. B.J. Kullberg,  
voorzitter

prof. dr. J.M. Geleijnse,  
vicevoorzitter

## Literatuur

- 1 Liu X, Shaw RH, Stuart AS, Greenland M, Dinesh T, Provstgaard-Morys S, et al. *Safety and Immunogenicity Report from the Com-COV Study – a Single-Blind Randomised Non-Inferiority Trial Comparing Heterologous And Homologous Prime-Boost Schedules with An Adenoviral Vected and mRNA COVID-19 Vaccine*. The Lancet 2021[preprint].
- 2 Groß R, Zanoni M, Seidel A, Conzelmann C, Gilg A, Kravek D, et al. *Heterologous ChAdOx1 nCoV-19 and BNT162b2 prime-boost vaccination elicits potent neutralizing antibody responses and T cell reactivity*. medRxiv 2021[preprint].
- 3 Hillus D, Schwarz T, Tober-Lau P, Hastor H, Thibeault C, Kasper S, et al. *Safety, reactogenicity, and immunogenicity of homologous and heterologous prime-boost immunisation with ChAdOx1-nCoV19 and BNT162b2: a prospective cohort study*. medRxiv 2021[preprint].
- 4 Schmidt T, Klemis V, Schub D, Mihm J, Hielscher F, Marx S, et al. *Immunogenicity and reactogenicity of a heterologous COVID-19 prime-boost vaccination compared with homologous vaccine regimens*. medRxiv 2021[preprint].
- 5 Borobia AM, Carcas AJ, Pérez-Olmeda M, Castaño L, Bertran MJ, García-Pérez J, et al. *Immunogenicity and reactogenicity of BNT162b2 booster in ChAdOx1-S-primed participants (CombiVacS): a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 2 trial*. The Lancet 2021.
- 6 Shaw RH, Stuart A, Greenland M, Liu X, Van-Tam JSN, Snape MD. *Heterologous prime-boost COVID-19 vaccination: initial reactogenicity data*. The Lancet 2021; 397(10289): 2043-2046.
- 7 European Centre for Disease prevention and Control (ECDC). *Assessing SARS CoV 2 circulation variants of concern , non pharmaceutical interventions and vaccine rollout in the EU/EEA 15 th update*. 10 juni 2021.
- 8 Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. *Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine*. N Engl J Med 2020; 383(27): 2603-2615.
- 9 Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, Weckx LY, Folegatti PM, Aley PK, 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 2021; 397(10269): 99-111.
- 10 University of Oxford. *Comparing COVID-19 Vaccine Schedule Combinations – Stage 2 (Com-COV2)*. <https://comcovstudy.org.uk/files/com-cov2protocolv4015-jun-2021cleanpdf>. Geraadpleegd: 1 juli 2021.

### **Samenstelling Commissie Medische aspecten van COVID-19 bij het advies Heterologe vaccinatie:**

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

### **Waarnemers**

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

### **Secretarissen**

- dr. J. van der Berg, Gezondheidsraad, Den Haag

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