

De methode van griepvaccinatie: intramusculair of intracutaan?

P.C.M. HABETS
A.J. LOCK

Habets PCM, Lock AJ. De methode van griepvaccinatie: intramusculair of intracutaan? Huisarts Wet 1997; 40(13): 649-51.

Samenvatting In een duopraktijk werd de effectiviteit van intramusculaire versus intracutane vaccinatie tegen influenza onderzocht tijdens het influenzaseizoen 1995/96. De respons op het verzoek tot deelname aan het onderzoek was 95 procent; ruim 80 procent daarvan nam feitelijk deel aan het onderzoek (n=440). De twee patiëntengroepen waren goed vergelijkbaar. Het onderzoek bestond een inventarisatie van algemene en lokale bijwerkingen en van de opgetreden 'influenza-achtige ziekten'; deze griepisodes werden gerapporteerd door middel van 'griepdagboeken'. Het aantal bijwerkingen was geringer in de intracutane groep dan in de intramusculair gevaccineerde groep. Beide methoden bleken een gelijke mate van bescherming te bieden. Er zijn goede redenen om een gerandomiseerde trial op te zetten ter bevestiging van deze uitkomsten. Voorlopig lijkt de opvatting dat intracutane vaccinatie gereserveerd moet worden voor perioden van schaarste aan influenzavaccin, te berusten op een onderwaardering van deze methode.

P.C.M. Habets en A.J. Lock, beiden huisarts.
Correspondentie: P.C.M. Habets,
Baron Bentinckstraat 67, 7731 EK Ommen.

Inleiding

In onze duopraktijk worden de influenzariscopatiënten door de ene huisarts al tien jaar intracutaan ingeënt, terwijl de andere huisarts de gebruikelijke intramusculaire methode toepast. In al die jaren is ons nooit enig verschil in morbiditeit opgevallen.

De intramusculaire inenting wordt bij voorkeur gegeven in de m. deltoideus; hiervoor is een goede ontbloting van de bovenarm noodzakelijk. De praktijk leert dat dit bij massa-ientingen in een koud jaargetijde niet altijd optimaal gebeurt. Het is daarom voorstelbaar dat een deel van de intramusculair bedoelde entloei-stof subcutaan terechtkomt. In dat geval is de enting minder werkzaam. De intracutane enting geschiedt in de onderarm; ont-kleding, zoals bij de intramusculaire methode, is niet nodig. Bovendien bedraagt de hoeveelheid benodigd vaccin slechts 20 procent van de hoeveelheid die wordt gebruikt bij intramusculaire inenting.

Een literatuursearch in Medline naar onderzoeken waarin verschillende vaccinatiemethoden en de bijbehorende beschermingsgraad bij influenza met elkaar worden vergeleken, leverde slechts enkele publicaties op. De onderzoeken waarin *subcutane* en *intracutane* inenting met elkaar werden vergeleken, vielen uit in het nadeel van de subcutane methode.¹⁻³ In één publicatie werden *intracutane*- en *intramusculaire* inenting met elkaar vergeleken op basis van de serologische titerrespons.⁴ Bij gezonde personen van 18-24 jaar was de immuunrespons bij intracutane toediening geringer dan bij intramusculaire inenting; bij personen >24 jaar was de titerrespons echter in beide groepen gelijk. Vergelijkend veldonderzoek tussen intracutane en intramusculaire inenting werd niet gevonden. Ook bij de producent van het door ons gebruikte vaccin (Solvay Duphar) waren geen vergelijkende onderzoeken bekend. Wél is het onderwerp aan de orde geweest in 1976 in de 'vraag en antwoord'-rubriek van het *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*: op de vraag of intracutane toediening een goed alternatief is voor intramusculaire vaccinatie, volgde het antwoord dat de intracutane

methode moet worden bewaard voor perioden van schaarste.⁵ Deze stellingname spoort echter noch met de gevolgde redenering, noch met de bijgevoegde referenties.

De volgende twee onderzoeksvragen werden geformuleerd:

- Wat zijn de verschillen in ernst, aard en duur van de bijwerkingen?
- Is er een verschil in effectiviteit tussen intramusculaire en intracutane influenzavaccinatie gemeten aan het aantal griepgevallen?

Methode

Begin oktober 1995 werden alle patiënten van 18 jaar en ouder die tot één der risicogroepen behoorden, aangeschreven met de vraag of zij wilden meedoen aan het onderzoek. Patiënten die cytostatica gebruikten of kwaadaardige aandoeningen van het afweersysteem hadden, werden uitgesloten. Selectie en controle op respons tijdens het onderzoek werden uitgevoerd met behulp van de griepmodule en rui-termogelijkheden van het huisartsinformatiesysteem (ELIAS).

Beide huisartsen entten alleen hun eigen patiënten in. De patiënten van praktijk A kregen de standaardverpakking van 0,5 ml Influxac intramusculair; de patiënten uit praktijk B kregen 0,1 ml Influxac intracutaan; dit werd toegediend met tuberculinuspuitjes, die werden gevuld uit een verzamelflacon. De inenting werd de eerste twee weken van november 1995 gegeven. In de periode van week 48 in 1995 tot en met week 1 van 1996 deed zich een influenza-epidemie voor.⁶

Alle patiënten kregen bij de vaccinatie een tweetal vragenlijsten mee. Beide lijsten bestonden uit gesloten vragen. Eén vragenlijst ging over ondervonden algemene en lokale bijwerkingen; deze enquête moest na 14 dagen worden ingeleverd. De tweede vragenlijst was een 'griepdagboek' met vragen over voor griep verdachte klachten, de periode van verzuim van normale activiteiten en vragen op basis waarvan achteraf de diagnose 'griep' gesteld zou kunnen worden. Deze vragen

waren ontleend aan de criteria die daarvoor worden genoemd in de NHG-Standaard Influenza en Influenzavaccinatie; zij zijn eerder gebruikt door Govaert *et al.*⁷ Bij inlevering van een dagboek kreeg de patiënt een nieuw dagboek mee voor een eventuele volgende episode.

De non-respondenten werd eind november telefonisch gevraagd de enquête over de bijwerkingen alsnog in te leveren. Daarna maakten de assistentes veelvuldig gebruik van de normale telefonische contacten om patiënten nog eens aan het onderzoek te herinneren. Aangezien beide assistentes voor beide artsen werken, kon hierbij geen ongelijke beïnvloeding van een der onderzoeksgroepen plaatsvinden. Tenslotte werden alle deelnemers tweemaal benaderd met een aansporing het griepdagboek in voorkomende gevallen in te vullen en in te leveren. Deze oproepen werden verstuurd in de week vóór Kerstmis 1995, samenvallend met de piek in de epidemie, en aan het eind van de onderzoeksperiode.

Voor de vergelijking van de effectiviteit van de twee vaccinatiemethoden werd het vóórkomen van influenza bij de gevaccineerden als graadmeter gehanteerd. Tijdens de epidemie werd de diagnose 'influenza' gesteld bij vier of meer positieve antwoorden op de dagboekvragen, daarbuiten bij zes of meer.⁸

Serologische controle bleek zeer kostbaar en zou ook organisatorische problemen opleveren. Afgezien daarvan treedt bij ouderen na vaccinatie een veel geringere titerstijging op dan bij jong volwassenden, zodat voor statistisch betrouwbare gegevens een veel grotere onderzoekspopulatie vereist zou zijn. Te meer omdat influenza voor de huisarts een *klinische* diagnose is, hebben wij dan ook afgezien van een kwantitatieve serologische controle. Overigens wordt ook het jaarlijkse epidemiologisch influenza-overzicht vervaardigd aan de hand van de *klinische* diagnose influenza, gebaseerd op gegevens van huisartsen.

Voor statistische berekeningen werd gebruikt gemaakt van α^2 -toets en bij kleine

aantallen van Fisher's exacttoets. Significantie werd aangenomen bij $p < 0,05$.

Resultaten

In totaal reageerden 512 patiënten. Het percentage dat weigerde deel te nemen, was in beide praktijken gelijk. Onder de weigeraars bevonden zich zowel patiënten die niet gevaccineerd wilden worden als mensen die niet wilden meedoen aan het onderzoek. De weigeraars en non-respondenten waren niet te herleiden tot een specifieke groep.

Uiteindelijk namen 440 patiënten deel aan het onderzoek (*tabel 1*); 31 van hen waren bewoners van één bejaardencentrum (A=6, B=25). De verdeling qua geslacht, leeftijd en onderliggende morbiditeit was in beide groep gelijk. Het aantal patiënten met alleen een 'leeftijdsindicatie' was gering, omdat het NHG/overheidsadvies om alle 65-plussers te vaccineren pas in 1996/97 van kracht werd.

De enquête over de bijwerkingen was eind november door 80 procent van de deelnemers ingeleverd. Na de eenmalige telefonische herinnering steeg dit tot 93 procent.

In de intramusculaire groep had 26 procent bijwerkingen, in de intracutane groep 32 procent (*tabel 2*). Deze bijwerkingen waren in geen der gevallen ernstig. De duur van de lokale bijwerkingen varieerde in beide groepen van één tot zeven dagen, en bedroeg in de meeste gevallen twee dagen. De algemene bijwerkingen pijn en stijfheid kwamen in de intramusculaire groep significant vaker voor dan in de intracutane groep (α^2 -toets, $p=0,02$ – *tabel 3*). Het verschil tussen beide groepen wat betreft lokale bijwerkingen werd met name bepaald doordat 'roodheid' op de injectieplaats in de intracutane groep driemaal zo vaak voorkwam. Als we deze klacht buiten beschouwing laten, is het percentage bijwerkingen in de intracutane groep geringer dan bij de intramusculaire groep, maar niet significant (α^2 -toets, $p=0,056$ – *tabel 3*).

Tabel 1 De onderzoekspopulatie. Aantallen

Praktijk	Geselecteerd voor onderzoek	Non-respons	Weigeraars	Onderzoekspopulatie
A (intramusculair)	248	13	32	203
B (intracutaan)	290	13	40	237
Totaal	538	26	72	440

Tabel 2 Gemelde lokale en algemene bijwerkingen. Percentages

	Praktijk A n=203	Praktijk B n=237
Alleen lokaal	12	6
Alleen algemeen	6	2
Lokaal + algemeen	8	6
Alleen roodheid	0	18

Tabel 3 Aard van de algemene en lokale bijwerkingen. Percentages

	Praktijk A n=203	Praktijk B n=237
<i>Algemeen</i>		
Griep	7	2
Lusteloosheid	8	2
Hoofdpijn	6	1
Overige	6	2
<i>Lokaal</i>		
Roodheid	8	24
Jeukt	3	3
Pijn/stijfheid	12	3

* Meer dan één bijwerking mogelijk.

† Jeuk ging altijd gepaard met roodheid.

Tabel 4 Gemelde griepgevallen. Percentages

Griepseizoen 1995/96	Conform NHG-criteria		Niet conform NHG-criteria		Secundaire complicaties	
	im	ic	im	ic	im	ic
Weken 44-47	1,0	0	0	1,4	0	0
Weken 48-01	4,1	4,2	2,0	1,4	1,0	0
Weken 02-09	1,0	0,5	3,0	4,1	0,5	0,5
Maart	0,5	0	1,5	1,4	1,0	0
Totaal	6,6	4,7	6,5	8,3	2,5	0,5

In beide groepen werd door 13 procent een griepdagboek ingeleverd (tabel 4). Bijna de helft van de dagboeken had betrekking op griepachtige klachten tijdens de epidemische periode. Het percentage ziektegevallen dat voldeed aan de criteria voor influenza was in beide groepen 4 procent. Buiten de epidemische periode bedroeg het percentage waarschijnlijke influenzagevallen in de intramusculaire groep 2,5 en in de intracutane groep 0,4 procent.

Na de onderzoeksperiode is geïnventariseerd of patiënten die een dagboek hadden ingeleverd, door de huisarts waren gezien met mogelijke complicaties van de griep. Van de 26 patiënten uit de intramusculaire groep die een griepdagboek hadden ingevuld, waren er vijf gezien door de huisarts. Zij waren allen behandeld voor een luchtweginfectie bij griep. Van de 28 patiënten uit de intracutane groep die een dagboek hadden ingeleverd, was er één door de huisarts gezien. Deze had een cara-exacerbatie met koorts, die goed herstelde na behandeling. Het verschil in aantal opgetreden secundaire complicaties is niet significant (Fisher's exacttoets; $p=0,06$).

Behalve deze patiënten zijn er tijdens het onderzoek geen gevaccineerde patiënten geweest met secundaire complicaties van influenza.

Beschouwing

Intramusculaire en intracutane influenzavaccinatie bleken in dit onderzoek even effectief: er bestond geen verschil in het percentage gerapporteerde influenzagevallen tussen beide groepen. Vergeleken

met de algemeen gehanteerde beschermingsgraad van 70-90 procent was de beschermingsgraad tijdens de epidemische influenzaperiode in beide groepen hoog (96 procent). Bijna 70 procent van de patiënten had geen enkele bijwerking. De intracutane groep meldde significant minder algemene bijwerkingen; intracutane vaccinatie gaf wel vaker roodheid op de injectieplaats. De overige lokale bijwerkingen leken in de intracutane groep minder vaak voor te komen dan in de intramusculaire groep.

De deelname aan het onderzoek was, mede door de inzet van de praktijkassistenten, uitzonderlijk hoog (82 procent). Op grond hiervan is het aannemelijk dat een eventuele onderrapportage van influenzagevallen zeer laag is geweest. Deze veronderstelling wordt ondersteund door het feit dat alle gevaccineerde patiënten die wegens influenza werden gezien, een griepdagboek hadden ingeleverd.

Er is nauwelijks literatuur over intracutane influenzavaccinatie. In die spaarzame publicaties wordt gesteld dat in geval van schaarste kan worden gekozen voor intracutane toediening, omdat de benodigde hoeveelheid vaccin 20 procent bedraagt van wat bij intramusculaire vaccinatie wordt gebruikt. Indien de in dit onderzoek gevonden gelijkwaardigheid van beide methoden ook in een gerandomiseerde vervolgstudie zou blijken, lijken er geen argumenten te zijn om de intracutane vaccinatiemethode alleen in geval van schaarste te gebruiken. Een besparing van 80 procent van de benodigde entstof kan een aanzienlijk economisch voordeel betekenen, zonder dat dit nadelige medische con-

sequenties heeft. Er zijn dan ook goede redenen om een gerandomiseerde trial op te zetten ter verdere bevestiging van de resultaten van dit onderzoek.

Dankbetuiging

Met dank aan J.W. Gubbels, statisticus ORB te Grave, voor de statistische bewerking.

Literatuur

- Halperin W, Weiss WI, Altman R, Diamond MA, et al. A comparison of the intradermal and subcutaneous routes of influenza vaccination with A/New Jersey/76 (swine flu) and A/Victoria/75. Report of a study and review of the literature. *Am J Publ Health* 1979; 69: 1247-50.
- Bruyn HB, Meiklejohn G, Brainerd HD. Influenza vaccination: a comparison of antibody response obtained by various methods of administration. *J Immunol* 1949; 62: 1-10.
- Herbert FA, Larke RP, Markstad ELJ. Comparison of responses to influenza A/New Jersey/76-A/Victoria/75 virus vaccine administered intradermally or subcutaneously to adults with chronic respiratory disease. *Inf Dis* 1979; 140: 234-8.
- Brown H, Kasel JA, Freeman DM, Moise LD, et al. The immunizing effect of influenza A/New Jersey/76 (Hsw1N1) virus vaccine administered intradermally and intramuscularly to adults. *J Inf Dis* 1977; 136(suppl): 466-71.
- Intracutane toediening van influenzavaccin [Vraag en antwoord]. *Ned Tijdschr Geneesk* 1976; 120: 2338.
- Claas ECJ, De Jong JC, Bartelds AIM, et al. Influenza in het seizoen 1995/96. *Ned Tijdschr Geneesk* 1996; 140: 2047-51.
- Govaert ThME, Knottnerus JA, Dinant GJ, et al. De duur van influenza en influenza-achtige ziekten bij ouderen. *Huisarts Wet* 1994; 37: 234-8.
- Essen GA, Sorgedragger YCG, Salemink GW, et al. NHG-Standaard Influenza en Influenzavaccinatie. *Huisarts Wet* 1993; 36: 342-6. ■

Abstract on page 660.

situatie zelf moeten inschatten, in de wetenschap dat deze tweedeling bestaat.

Veel problemen bij pijnlijke ingrepen komen voort uit onvoldoende besef van bovenstaande verschillen. Sommige kinderen krijgen te veel controle aangereikt, andere te weinig. Sommige kinderen worden onvoldoende 'als kind' behandeld, anderen worden te zeer 'als volwassene' behandeld. 'Troosten' kan soms in werkelijkheid betekenen: 'Stop met huilen, anders kan ik het niet aan'; daarmee gaat de volwassene feitelijk op zijn knieën voor het kind liggen. Soms kan de arts daarom beter zijn aandacht niet op het kind, maar op de ouders richten, om hun in staat te stellen werkelijk ouder voor hun kind te zijn.

Controle geven kan escaleren in: het kind vragen, uit eigen beweging zijn hoofd op het hakblok te leggen. Het is echter aan de ouders om, uitgaande van een andere beeldspraak, hun kind te helpen het hoofd neer te leggen. Velen vinden dit moeilijk en zoeken steun. De huisarts kan die steun geven. Geconfronteerd met het probleem

'hoe geef je deze ouders vertrouwen in de situatie?' helpt hij sommigen door hen te vertellen hoe zij hun kind kunnen steunen, anderen, die hun verantwoordelijkheid (eventjes) niet aankunnen, door voortvarend en vriendelijk de leiding van hen over te nemen.

En als de arts dit niet aankan en zelf even op iemand wil leunen? Dan zijn de auteurs bereid om te zeggen: 'Het is ook moeilijk. Als u het volgende keer weer probeert, heeft u toch het goede vak gekozen'.

Literatuur

- 1 McCaul KD, Malott JM. Distraction and coping with pain. *Psychological Bulletin* 1984; 95: 516-33.
- 2 Weisenberg M, Aviram O, Wolf W, Raphaeli N. Relevant and irrelevant anxiety in reaction to pain. *Pain* 1984; 18: 371-84.
- 3 Lazarus RS, Folkman S. Stress, appraisal

and coping. New York: Springer, 1994.

- 4 Van Linden van den Heuvel GFEC. Voorbereiding op medische ingrepen – Ontwikkeling en evaluatie van een stressmanagement training voor kinderen in het ziekenhuis die vaak geprikt worden. [Dissertatie]. Groningen: Rijksuniversiteit, 1994.
- 5 Rachman S, Arntz A. The overprediction and underprediction of pain. *Clinical Psychology Review* 1991; 11: 339-55.
- 6 Jay SM, Ozolins M, Elliott CH, Caldwell S. Assessment of children's distress during painful medical procedures. *Health Psychology* 1983; 2: 133-48.
- 7 Huijter-Abu Saad H. Pijn: een theoretische analyse. *Verpleegkunde* 1987; 2: 71-81.
- 8 Humphrey GB, Boon CMJ, Van Linden van den Heuvel GFEC, Van de Wiel HBM. The occurrence of high levels of acute behavioral distress in children and adolescents during routine venipunctures. *Pediatrics* 1992; 90: 87-91.
- 9 LeBaron S, Zeltzer L. Assessment of acute pain and anxiety in children and adolescents by self-reports, observer reports, and a behavioral checklist. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 1984; 52: 729-38.

Abstract

Habets PCM, Lock AJ. Influenza immunization: intramuscular or intradermal?

Huisarts Wet 1997; 40(13): 649-51.

In this article the effectiveness of intramuscular versus intradermal immunization against influenza has been investigated. The research group consisted of two groups of patients, both a comparable cross-section of the community belonging to the high-risk population of a general practice with two GPs. The research took place during the 1995/96 influenza period. Feedback

from the selected subjects was 95 per cent. Over 80 per cent took part in the research (n=440). The research comprised a list of common and topical side-effects in both groups as well as the number of influenzalike diseases. Within the research period there was a six week period of epidemic influenza. Patients kept an 'influenza diary' and thus reported episodes of influenza during the period that was investigated. The extent of protection of the intramuscular immunization method proved to be equal to

the intradermal method. The number of side-effects in the intradermal group was smaller than in the intramuscularly vaccinated group. The idea to set aside intradermal immunization only for times of scarcity of vaccine seems to be an underestimation of this immunization method. **Keywords** Family practice; Influenza; Side-effects; Vaccination.

Correspondence P.C.M. Habets MD, Baron Bentinckstraat 67, 7731 EK Ommen, The Netherlands.