

Er der evidens for aspiration ved vaccination af spædbørn?



Forskningstræningsopgave

Almen medicinsk hoveduddannelse

Af

Sisse Nicolaisen Leth og Tine Nørgaard Nielsen

Vejleder

Morten Bondo Christensen

Efterår 2013

Indholdsfortegnelse

Introduktion.....	3
Metode.....	4
Resultater.....	5
Litteraturgennemgang:	5
Kontakt til relevante instanser:	6
Spørgeskemaundersøgelse:	7
Diskussion:	9
Litteraturliste	11

Evidens for aspiration forud for intramuskulær vaccination af spædbørn?

Introduktion

I Danmark tilbydes alle børn vaccinationer efter børnevaccinationsprogrammet. Børnevaccinationsprogrammet blev indført i 1951 for at forebygge alvorlige infektionssygdomme. Aktuelt indeholder børnevaccinationsprogrammet vacciner mod ni alvorlige infektionssygdomme (figur 1). Allerede ved 1 års alderen har et barn modtaget 6 vaccinationer nemlig DiTeKiPol/actHib, der beskytter mod difteri, tetanus, kighoste, polio og hæmophilus influenzae type B og Prevenar 13, der beskytter mod 13 pneumokok typer. Begge vacciner gives ved 3, 5 og 12 måneders alderen.

Hvert år gives i Danmark knap 340.000 spædbørnsvacciner med en vaccinationstilslutning på mellem 90 og 94 %¹. Alle vaccinationer er forbundet med smerte, og vaccination er en af de hyppigste årsager til iatrogen påført smerte i barndommen. Det er ønskværdigt for både barn og sundhedspersonale der foretager vaccinationen, at selve proceduren kommer til at foregå sikkert og med mindst mulig ubehag for barnet.

Figur 1. Det danske børnevaccinationsprogram

Det danske børnevaccinationsprogram	
Alder	Vaccination
3 mdr.	difteri-tetanus-kighoste-polio-Hib 1 og PCV-1 ²
5 mdr. ¹	difteri-tetanus-kighoste-polio-Hib 2 og PCV-2 ²
12 mdr. ¹	difteri-tetanus-kighoste-polio-Hib 3 og PCV-3 ²
15 mdr.	MFR 1
4 år ¹	MFR 2
5 år ¹	difteri-tetanus-kighoste-polio revaccination
12 år	MFR 2 ³ og til piger HPV 1, 2 og 3

Endvidere kan kvinder vaccineres gratis mod røde hunde, evt. i form af MFR-vaccination.

¹)Angiver samtidig børneundersøgelse
²)Pneumokokvaccine
³)Til børn som er ældre end 4 år pr. 1. april 2008. Ophører 2016

Kilde: Statens Serum Institut

<http://www.ssi.dk/Vaccination/Boernevaccination/Boernevaccinationsprogrammet.aspx>

Statens Serum institut(SSI) er et institut under Ministeriet for sundhed og forebyggelse. SSI's hovedopgaver er fastlagt i Sundhedsloven § 222, hvor det blandt andet fremgår, at SSI's formål er at forebygge og bekæmpe smitsomme sygdomme og at sikre forsyning af vacciner,

herunder vacciner til børnevaccinationsprogrammet. SSI driver videnskabelig forskning og yder rådgivning og bistand på områder der vedrører instituttets opgaver.

På SSI's hjemmeside foreligger vejledningen "Intramuskulær injektionsteknik på spædbørn 0-12 måneder", hvor det anføres, at der "aspireres (stemplet trækkes lidt tilbage) for at sikre, at kanylespidsen ikke ligger i en blodåre".

Nogle kliniske procedurer foretages efter skik og sædvane uden at der foreligger evidens. Aspiration forud for intramuskulære vaccinationer er en udbredt klinisk praksis, der har været solidt implementeret i årtier.

I vores forskningsopgave ønsker vi primært at undersøge, om der er evidens for aspiration forud for intramuskulær vaccination af spædbørn.

Sekundært vil vi gerne finde ud af, hvad der ligger til grund for, at man i Danmark har valgt at anbefale aspiration forud for intramuskulære børnevaccinationer. Er årsagen til anbefalingerne, at der ved injicering af en vaccine intravaskulært ikke opnås den ønskede immunisering eller, er det farligt for patienten? Alternativt kan der være helt andre årsager til anbefalingen.

Tertiært ønskede vi at belyse i hvor stor udstrækning, der i Danmark foretages aspiration forud for spædbørnvaccinationerne, og hvad klinikerne anser som årsager til, at man anbefaler aspiration.

Alt sammen for at belyse spørgsmålet: " Er der evidens for at aspirere forud for intramuskulær vaccination af spædbørn.

Metode

Vi gennemførte en systematisk litteratursøgning via PubMed, hvor vi søgte på (((("Haemophilus Vaccines"[Mesh]) OR "Pneumococcal Vaccines"[Mesh]) OR "Diphtheria-Tetanus-Pertussis Vaccine"[Mesh])) AND "Vaccination"[Mesh]) AND "Injections, Intramuscular"[Mesh]. På trods af søgning med relevante mesh-ord fik vi kun 17 hits, og ved gennemgang af disse omhandlede kun en enkelt aspiration². Herefter foretog vi en systematisk gennemgang af referencerne i de fundne artikler for at finde flere artikler, der omhandler aspiration forud for vaccination.

Vi søgte også på "google" på de enkelte ord i vores søgestreng . Artiklerne vi fandt blev gennemlæst. Ved gennemgang af referencer blev det tydeligt, at der kun var få artikler, der omhandlede aspiration, og at samtlige af disse artikler alle blot citerer hinanden. Derfor stoppede vi søgningen og konkluderede ud fra den; at vi sandsynligvis har fundet frem til, hvad der måtte være af relevant litteratur om emnet aspiration forud for intramuskulær vaccination af spædbørn. Vi valgte at udelukke artikler, der ikke var skrevet på engelsk eller skandinavisk.

Derudover kontaktede vi pr mail SSI med henblik på at fremskaffe de referencer, som de baserede deres anbefalinger om aspiration ved spædbørnsvacciner på.

Vi indhentede produktresuméerne for "Prevenar 13" og for "DiTekKiPol/actHib" særligt med fokus på disses anbefaling under punkterne 4.2 "Dosering og indgivelsesmåde" og 4.4 "Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen" samt punkt 4.8 "Bivirkninger".

Der blev også taget kontakt til Pfizer, som er indehaver af markedsføringstilladelsen på Prevenar 13 for at få deres svar på baggrunden for anbefalingen og for at få deres oplysninger/data om risikoen ved accidentielt injektion intravaskulært af Prevenar 13.

Den teoretiske viden om vaccinationer søgte vi desuden i lærebogen af Plotkin "Vaccines" 6. udgave, som vi fik anbefalet af overlæge Palle Valentiner-Brandt ansat ved SSI.

Endeligt gennemførte vi en spørgeskemaundersøgelse blandt læger og praksispersonale i Danmark, som foretager vaccinationer af spædbørn (figur 2). Deltagerne blev udvalgt tilfældigt på DSAMs årsmøde 2013, samt i de lægehuse der havde en uddannelseslæge i fase 2, som deltog i vores forskningstræningskursus. I alt blev der uddelt 100 spørgeskemaer.

Figur 2. Spørgeskema angående aspiration i forbindelse med intramuskulær vaccination.

Spørgeskema om aspiration ved intramuskulær vaccination af børn (3,5, 12 mdr) .
Udfyldes af praksispersonale der foretager vaccination af børn.
Sæt kryds.

Faggruppe
Læge
Sygeplejerske
Andet

Anslået antal vaccinationer af børn i din karriere
<10
10-100
101-500
> 501

Hvad er efter din mening årsagen til at man anbefaler at aspirere (trække stemplet tilbage forud for indgift af vaccination)
Det er farligt hvis vaccinen kommer iv
Manglende immunisering hvis vaccinen kommer iv
Andet

Hvor ofte aspirerer du forud for vaccination?
Aldrig
Sjældent
Ofte
Altid

Har du nogensinde oplevet blod i kanylen ved aspiration ved vaccination af børn (3,5,12 mdr)?
Nej
JA
Ved ja - hvor mange gange:

Resultater

Litteraturgennemgang:

Ved litteratursøgning på PubMed fandt vi ingen artikler, der undersøger, om der er evidens for aspiration ved den intramuskulære injektionsteknik. Enkelte artikler omtaler, om de mener, der bør foretages aspiration forud for vaccination, men ingen af artiklerne havde som

primært formål at undersøge, om der er evidens for aspiration. I stedet for undersøges de gældende injektionsteknikker ved litteratur gennemgange^{3 4 5} vedrørende smerter ved vaccinationer^{2 6}, og hvorvidt sygeplejersker forsat aspirerer forud for vaccination for hepatitis⁷. Ingen af artiklerne er RCT studier eller forsøg, men gentager i stedet anekdoter og meninger uden støttende evidens.

Af de artikler vi fandt, der er udgivet senere end 2007, anbefaler ingen aspiration forud for intramuskulær vaccination^{2 4 5 6 7}. De henviser alle til den amerikanske rekommendation "General Recommendations on Immunization" fra The Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) af A. T. Kroger et al.⁸, der udkom i 2006 og som fjernede anbefalingen om aspiration forud for intramuskulær injektion af spædbørns vacciner. I den reviderede udgave fra 2011 fastslår ACIP igen, at aspiration forud for spædbørns vaccinationer er unødvendig og endda kan medføre større smerte for patienten:

"Aspiration before injection of vaccines or toxoids (i.e., pulling back on the syringe plunger after needle insertion but before injection) is not necessary because no large blood vessels are present at the recommended injection sites, and a process that includes aspiration might be more painful for infants".

Vi søgte endvidere litteratur om, hvorfor vaccinerne skal gives intramuskulært. Og vi fandt, at dette er af hensyn til immunogeniciteten og for at minimere lokale reaktioner og bivirkninger.^{9 10 11}

I vores litteratursøgning for at undersøge, hvad risikoen er ved intravaskulær injektion af vaccinerne, fandt vi en enkelt kasuistik om Nicolaus syndrom (faktaboks) efter vaccination med de omhandlede vacciner.¹²

Faktaboks

Nicolau's syndrome eller embolia cutis medicamentosa, er et sjældent og iatrogen syndrom forårsaget af intramuskulær injektion af visse medikamina og vacciner. Det forårsager intens smerte og blålige misfarvning af huden med eller uden retikulært mønster umiddelbart efter injektionen. Det karakteriseres histologisk ved områder med aseptisk nekrose involverende hud, det subkutane væv og endog musklen på injektionsstedet. Historisk velbeskrevet efter intramuskulær injektion ved behandling af syfilis med bismuth salte. Men i dag kun med sporadiske tilfælde efter injektion af vacciner, glucokorticoider, vitamin K, NSAID, penicillin o.a. intramuskulært. Patogenesen er uklar: Intraarteriel eller periarteriel injektion af stoffet er den mest plausible forklaring af denne abnorme kutane reaktion. Vasospasme udløst sekundært til penetration af nålen, embolisering af det injicerede materiale eller direkte pres fra det injicerede på arterierne medførende iskæmisk nekrose, synes at være afgørende faktorer.^{12 13} Der er rapporter om paralysen af underekstremiteterne som følge af iskæmi og dermed skade af n. ischiadicus efter kraftig injektion af et stof ind i en gluteal arterie og videre i iliaca-karrene,^{14 15} men dette altså kun i områder med større kar og nerver.


Kontakt til relevante instanser:

Det var ligeledes tidligere nævnte rekommandation fra ACIP som Palle Valentiner-Branth, Sektionsleder og afdelingslæge ved Afdeling for Infektionsepidemiologi, Sektor for National Sundhedsdokumentation og Forskning ved SSI henviste til i sit mailsvar til os, efter han havde undersøgt, hvad der lå til grund for SSI's vejledning omkring injektionsteknik hos spædbørn. Han fandt – som os – at der ikke er evidens for aspiration og afsluttede mailen med følgende; "Tak fordi I har gjort os opmærksom på denne problemstilling. Vi vil nu fjerne den nævnte sætning fra afsnittet om injektionsteknik". Og det førte til, at SSI pr 2. oktober 2013

ændrede deres anbefaling på hjemmesiden (se figur 3). Der anbefales altså ikke længere aspiration forud for intramuskulær injektion hos spædbørn. Og i tillæg har SSI også fjernet anbefalingen ved vaccination af børn og voksne. Pfizer responderede på vores henvendelse ved at viderehenvise til SSI.

Figur 3. Intramuskulær injektion på spædbørn 0-12 måneder

Intramuskulær injektion på spædbørn 0-12 måneder

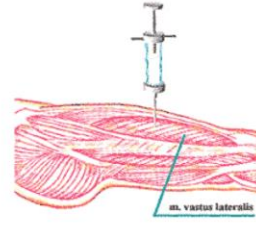


1) Der anvendes en steril éngangssprøjte påsat en intramuskulær kanyle (20-23 G). En kanylélængde på 20-25 mm vil typisk være passende. Længden bør tilpasses barnets størrelse og tykkelsen af det subkutane fedtlag.

For frysetørrede vacciner:

- Rekonstitueringen (opløsningen) skal foretages med den medfølgende solvens
- Kanylen skal skiftes før injektion, idet skæret på kanylen kan blive sløvt ved penetrering af hætteglassets membran


2) Det anbefalede injektionssted er midterste del af musculus vastus lateralis (forrest på siden af låret). Huden desinficeres forud for injektionen med ethanol 70-85% i et ca. 5x5 cm stort område. Desinfektionsmidlet skal tørre, før huden perforeres.



Der tages et fast greb om muskelen (m. *vastus lateralis*), således at denne danner en fold mellem tommelen og de øvrige fingre.

OBS! Vær opmærksom på, at folden skal indeholde muskelen og ikke kun subkutant væv.

Injektionssprøjten holdes som en dartpil mellem tommel- og pegefingre. Kanylen bør penetrere huden i en vinkel på 90°.



3) Kanylen føres ind med en rask bevægelse. Vaccinen injiceres, og kanylen trækkes ud med en rask bevægelse.

Kilde: Statens Serum Instituts hjemmeside

<http://www.ssi.dk/Vaccination/Administration%20af%20vacciner/Injektionsteknik/Intramuskulaer%20injektion%20spaedboern.aspx>

Spørgeskemaundersøgelse:

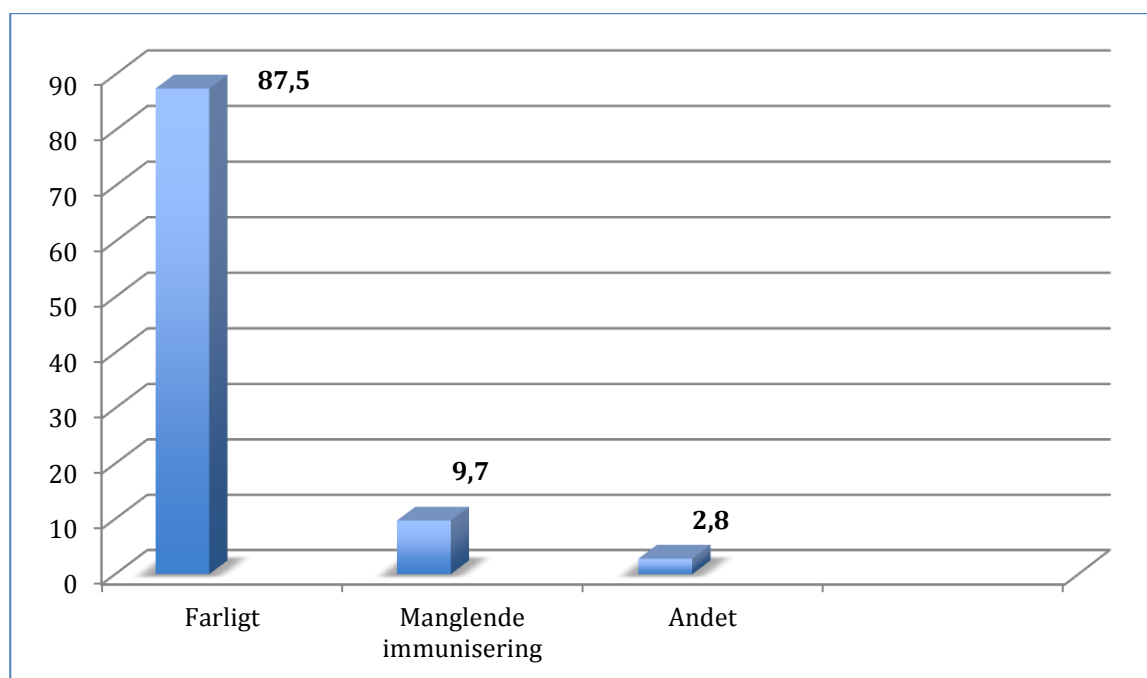
Ud af de i alt 100 udleverede spørgeskemaer fik vi returneret 72 udfyldte spørgeskemaer. De manglende spørgeskemaer skyldes forglemmelse fra vores medkursister, og vi har ingen grund til at tro, at disse ville være udfyldt anderledes end dem, vi har modtaget. Alle 72 spørgeskemaer var udfyldt korrekt med svar på de 5 spørgsmål:

- 1) Faggruppe
- 2) Anslået antal vaccinationer af børn i din karriere?
- 3) Hvad er efter din mening årsagen til, at man anbefaler at aspirere?
- 4) Hvor ofte aspirerer du forud for vaccination?

5) Har du nogensinde oplevet blod i kanylen ved aspiration ved vaccination af børn (3, 5, 12 mdr)?

Blandt de, der besvarede spørgeskemaerne var 64 læger (89%) og 8 sygeplejersker (11%). Hovedparten af deltagerne havde givet mange vaccinationer. Således havde 40,3% af deltagerne givet mere end 500 vaccinationer og 77% havde givet mere end 100 vaccinationer. Ved opgørelsen på data om antal af vaccinationer kan man udregne, at deltagerne tilsammen har givet mere end 20.000 spædbørnsvaccinationer.

Figur 4. Årsag til aspiration forud for vaccination intramuskulært hos spædbørn.



Som årsag til, at man anbefaler aspiration forud for vaccination, angav 63 deltagere (87,5%), at de mente, det var fordi, det var farligt for patienten, hvis vaccinationer blev injiceret intravaskulært. Kun 7 deltagere (9,7 %) mente, at årsagen var manglende immunisering. (se figur 4). To deltagere – begge læger – mente, at det både var af hensyn til immunisering og fordi, det var farligt.

Tabel 1. Svar på spørgsmålet "Hvor ofte aspirerer du forud for vaccination? – fordelt på faggrupper (læger og sygeplejersker).

Årsag	Læger		Sygeplejersker	
	Antal	Procent	Antal	Procent
Altid	40	62,5	6	75,0
Ofte	9	14,1	2	25,0
Sjældent	6	9,4	0	
Aldrig	9	14,1	0	
I alt	64	100,0	8	100,0

χ^2 test: $p=0,46$

Det er kun læger, der angiver, at de "sjældent" eller "aldrig" aspirerer ved vaccination af spædbørn (tabel 1).

17 vaccinatorer – svarende til 23,6% – anførte, at de har oplevet blod i kanylen ved aspiration. Af disse har 13 anslået, hvor mange gange de har oplevet dette. For 12 var det sket 5 eller færre gange mens én anførte at have oplevet blod i kanylen ved aspiration mindst 35 gange.

Diskussion:

Ved gennemgang af relevant litteratur fandt vi ingen evidens for aspiration forud for intramuskulær injektion af spædbørn. Baggrunden for SSI's hidtidige anbefaling om aspiration formodes at være opstået af sikkerheds hensyn for at undgå utilsigtet injektion af vaccinerne intravaskulært. Vores undersøgelse viste, at aspiration forud for vaccination af spædbørn i Danmark foretages i ca 75% af tilfældene og at hovedparten af dem, der vaccinerer, mener, at dette gøres pga. farlighed ved injektion af vaccinen intravaskulært.

Det var tankevækkende for os, at en enkel henvendelse pr. mail til SSI, førte til, at de rekommandationer, man i årevis har fulgt, blev ændret, fordi de var baseret på en forkert teoretisk slutning. Oprindeligt blev aspiration anbefalet af sikkerheds hensyn for at undgå utilsigtet injektion af vaccinen intravaskulært. Anbefalingen opstod efter rapporter om skader foreneligt med den dermatologiske tilstand Nicolau's syndrom (faktaboks) efter gluteal injektion af bismuth til behandling af syfilis, fulgt af rapporter om skader efter intraarteriel injektion af flydende antibiotika primært penicillin.^{7 12}

Anbefaling om aspiration er indiceret ved injektion glutealt på grund af iliaca-karrene. Men hos spædbørn er der ingen større kar svarende til det anbefalede immuniseringssted anterolateralt på låret (m. vastus lateralis), og der er aldrig rapporteret komplikationer efter intravaskulær injektion anterolateralt på låret ved immunisering.²

Endvidere har det vist sig at være mere smertefuldt at aspirere end at undlade det: Et randomiseret kontrolleret studie fra 2007 viste, at der ved anvendelse af den hidtil rekommenderede metode, hvor man langsomt aspirerede og langsomt injicerede DiTeKiPol-actHib intramuskulært, var signifikant flere smerter end en pragmatisk hurtig injektionsteknik uden aspiration. I tillæg afkortede man proceduren fra 5-10 sekunder til 1-2 sekunder.^{2 6}

Sikker aspirationsteknik kræver, at man venter 5-10 sekunder for at observere eventuel returløb af blod. Mange aspirerer således for kortvarigt. Vi fandt et studie, der viste, at aspiration kun gøres effektivt i 3 % af tilfældene blandt sygeplejersker.⁷

Selvom SSI har ændret deres vejledning om injektionsteknik, anføres det fortsat i vaccinerne produktresumé, at vaccinerne ikke må administreres intravaskulært (produktresumeerne punkt 4.2). Farlighed ved intravaskulær injektion af vaccinen er også den årsag 87,5% i vores undersøgelse anfører som baggrund for anbefaling om aspiration. Men intravaskulær injektion forekommer ikke, hvis man blot benytter det anbefalede injektionssted anterolateralt på låret hos spædbørn og i deltoidearegionen hos børn og voksne.

Vi har ikke kunnet finde belæg for, at det er farligt at injicere en vaccine direkte intravaskulært. Således fandt vi ingen studier, der indikerer højere risiko for fx anafylaksi. Vi

fandt heller ikke studier, der undersøger, om immuniseringen er nedsat ved intravaskulær administration.

Vaccinen skal intramuskulært af hensyn til immunogeniciteten, færre lokale reaktioner og smerter.^{9 10} Desuden har et studie vist, at spædbørn, der får vaccination i den anterolaterale del af låret, har færre lokale reaktioner end dem, der får vaccinationen i deltoidea-regionen.¹¹

Vores undersøgelse viste, at størstedelen af det sundhedsfaglige personale, der vaccinerer, aspirerer forud for vaccination af spædbørn. Alle sygeplejersker anførte, at de ofte eller altid aspirerede, hvorimod 23,5% af lægerne anførte, at de aldrig eller sjældent aspirerede. Til sammenligning fandt et australsk studie i 2006, at 95,7 % af sygeplejersker altid aspirerer¹⁶ og et amerikansk studie fra 2006, at 75% af pædiatere og sygeplejersker aspirerer forud for intramuskulær injektion af vacciner.¹⁷

Selvom retningslinjerne vedrørende injektionsteknik blev ændret i 2006, har senere studier vist, at det er vanskeligt at ændre kliniske procedurer og at udbrede budskabet om ændringen. Et amerikansk studie fra 2011 viste, at hovedparten (90%) af sygeplejerskerne fortsatte med at aspirere, og at kun 13% vidste, at retningslinjerne var blevet ændret.⁷

I vores undersøgelse anfører 23,6% af de adspurgte at have oplevet blod i kanylen ved aspiration. Hvis de anvender det anbefalede immuniseringssted anterolateralt på låret, formoder vi, at tilbageløbet af blod skyldes penetration af kapillærer og ikke intravaskulær placering af nålen i et større kar.

Styrker og svagheder ved vores opgave

I udvælgelsen af litteratur kan vi have overset eller fravalgt væsentlige studier. Vi har søgt i PubMed, men man kunne have udvidet søgningen til andre kliniske databaser. Vores indtryk er dog, at den tilgængelige litteratur om emnet er fundet, da artiklerne refererer til og citerer hinanden.

Udarbejdelse af vores spørgeskema var begrænset af tiden, og det var ikke muligt at nå at foretage validering af spørgeskemaet før uddelingen. Man kan diskutere spørgeskemaets eksterne validitet; er DSAM årsmødes deltagere repræsentative for almen praksis generelt, eller kunne man forestille sig, at denne gruppe er mere tilbøjelig til at følge kliniske retningslinier. Dette kunne også være gældende for almen praksisser med uddannelseslæger. Spørgeskemaets begrænsede kompleksitet gjorde det nemt at skaffe deltagere, men samtidig var der yderligere spørgsmål, vi ikke fik belyst; fx ved vi ikke, om den der vaccinerede i tilfælde af blod i kanylen blot injicerede alligevel? Om han oplevede komplikationer? Eller om han gjorde proceduren helt om?

Konklusivt mener vi, at det er vigtigt, når man udvikler vejledninger om kliniske procedurer, at de baseres på videnskabelig litteratur, og at man evaluerer den hidtil anvendte praksis. Endvidere er det vigtigt, at man – når en ny vejledning om en klinisk procedure er udviklet – sikrer sig, at budskabet udbredes til det sundhedsfaglige personale, så de følger den ændrede vejledning.

Litteraturliste

1. <http://www.ssi.dk/Smitteberedskab/Sygdomsovervaagning.aspx>
2. M. Ipp, A. Taddio, J. Sam et al., "Vaccine-related pain: randomised controlled trial of two injection techniques", *Arch Dis Child* 2007, 92: 1105-1108.
3. Hunter J. Intramuscular injection techniques, *Nursing standard* 22,24,35-40, oktober 29, 2007.
4. Desiree Hensel, PhD et al, BEST PRACTICES in NEWBORN INJEKTIONS, june 2013
5. Malkin B, Are techniques used for intramuscular injection based on research evidence? *Nusing Times*;104:50/51, 48-51
6. Anna Taddio BScPhm et al. "Reducing the pain of childhood vaccination: an evidence based clinical practice guideling (summary)", 2010
7. D. Hensel og J. Springmeyer, "Do Perinatal Nurses Still Check for Blood Return When Administering the Hepatitis B Vaccine?", *JOGNN*, 40, 589-594, 2011
8. A. T. Kroger, C. V. Sumaya, L. K. Pickering, W. L. Atkinson, "Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), Center for Disease Control and Prevention, January 28, 2011 / 60(RR02);1-60.
9. F. E. Shaw et al., "Effect of anatomic injection site, age and smoking on the immune response to hepatitis B vaccination", *Vaccine*, Vol. 7, October 1989.
10. J. N. Zuckerman, "The importance of injecting vaccines into muscle", *BMJ*, volume 321, 18. November 2000.
11. M. Ipp. et al, "Adverse reactions to Diphtheria, Tetanus, Pertussis-Polio vaccination at 18 months of Age: effect og injection site and needle length", *Paediatrics*, May 1989.
12. Emel Erkek et al., "Nicolau's syndrome in a newborn caused by triple DTP (diphtheria-tetanus-pertussis) vaccination", *Journal of the American Academy of Dermatology*, Volume 54, Issue 5, Supplement , Pages S241-S242, May 2006.

13. KC Nischal, HB Basavaraj, MR Swaroop, DP Agrawal, BD Sathyanarayana, and NP Umashankar, "Nicolau Syndrome: An Iatrogenic Cutaneous Necrosis", *Journal of Cutaneous and Aesthetic Surgery*. 2009 Jul-Dec; 2(2): 92-95.
14. De Sousa R, Dang A, Rataboli PV. Nicolau syndrome following intramuscular benzathine penicillin. *J Postgrad Med*. 2008;54:332-4
15. Miranda MC, Rozenfeld S, Olivera SP. A systematic review of the non-allergic adverse reactions following benzathine penicilline injections. *J Vasc Br*. 2004;3:253-60.
16. Diane Wynaden et al. "Best practice for the administration of intramuscular injections in the mental health setting". *International Journal of Mental Health Nursing*, 2006, 15, 1995-2000
17. Ipp M et al. "Needle aspiration and intramuscular immunization", *Arch Pediatr Adolesc Med* 2006; 160:451.